

## УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫЙ КРОССЛИНКИНГ РОГОВИЦЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», г. Уфа, Российская Федерация*

**Ключевые слова:** ультрафиолетовый кросслинкинг, роговица, кератоконус, рибофлавин

Ежегодно во всем мире отмечается значительный прирост заболеваний роговой оболочки, сопровождающейся деструктивными изменениями в составе её коллагена, что связывают с интенсификацией глазной хирургии, травмами глаза, а также увеличившимся числом офтальмоинфекций [1]. В основе кератэктазий, в частности, кератоконуса лежит прогрессирующая дегградация коллагеновой структуры роговицы, приводящая к снижению ее биомеханических свойств. Патологический процесс нередко сопровождается помутнением, рубцеванием и значительным снижением зрительных функций.

Многофакторная этиология кератоконуса включает наследственную, эндокринную, иммунологическую, аллергическую и другие теории развития заболевания. Однако, наиболее признанной у специалистов считается генетическая гипотеза [2].

Метод ультрафиолетового (УФ) сшивания (кросслинкинг) роговицы (UV Corneal Crosslinking, CXL), признанный всеми специалистами как наиболее эффективный, на протяжении последних десяти лет успешно применяется с целью приостановки прогрессирования кератэктазий. Механизм кросслинкинга основан на фотохимическом воздействии рибофлавина и УФ излучения длиной волны 370 нм на роговицу [3]. При этом молекулы светочувствительного рибофлавина, поглощая энергию УФ излучения, достигают возбужденного состояния и производят активные формы кислорода, которые, в свою очередь, индуцируют фотохимические взаимодействия в тканях роговицы. В результате «сшивания» коллагена и компонентов основного вещества стромы происходит повышение прочностно-механических свойств роговицы [4].

### Особенности ультрафиолетового облучения

Применяемая для кросслинкинга роговицы мощность УФ излучения составляет 3 мВт/см<sup>2</sup>, что соответствует 5,4 Дж/см<sup>2</sup>. Ключевая роль в процессе перекрестного сшивания коллагена принадлежит рибофлавино (витамин В<sub>2</sub>), который повышает чувствительность тканей роговицы к действию УФ излучения и индуцирует химические взаимодействия. При этом, поглощая энергию излучения, рибофлавин оказывает протективное действие на внутриглазные структуры. В настоящее время используют различные формы 0,1% рибофлавина – с 20% декстраном, или 1,0% гидроксипропилметилцеллюлозой, или гипосмотический раствор.

Рибофлавин имеет два максимума абсорбции света – при 370 и 430 нм и при УФ облучении поглощает излучение заданной длины волны. Для воздействия на роговицу используют ультрафиолетовое излучение длиной волны 370 нм, это связано с более высокой энергией кванта и значительно большей способностью к сшиванию коллагена. При этом поглощение УФ излучения стромой роговицы в присутствии рибофлавина составляет около 30% [5,6]. Следует отметить, что увеличение времени рибофлавин-УФ обработки свинных роговиц не приводит к желаемому повышению их биомеханических свойств. Напротив, продолжительное УФ воздействие способствует структурному ослаблению роговиц [7]. Было показано также, что повышение концентрации рибофлавина в строме обратно пропорционально степени связывания фибрилл коллагена [8].

### Стандартный протокол

После многочисленных исследований оптимальными были признаны следующие параметры процедуры: предварительное насыщение дезэпителизированной роговицы 0,1% рибофлавином в течение 20-30 минут и последующее УФ облучение продолжительностью 30 минут при длине волны 370 нм и мощности 3 мВт/см<sup>2</sup>. Так стандартный кросслинкинг, описанный в 2003 г. в Дрезденском протоколе, положил начало клиническому применению этой уникальной технологии [3, 6].

При выполнении процедуры кросслинкинга источник облучения размещают примерно на расстоянии 1-2 см от поверхности роговицы. И вследствие рассеяния света (принцип Колера) происходит поступление незначительной части энергии излучения, недостаточной для лучевого поражения тканей глаза (эндотелий роговицы, хрусталик и сетчатка), находящихся по ходу лучей [8, 9].

Учитывая, что недостаточная интрастромальная концентрация фотосенсибилизатора может привести к снижению эффекта кросслинкинга необходимо соблюдать продолжительность и частоту инстилляций фотосенсибилизатора [10]. При этом состоятельность насыщения роговицы рибофлавином может контролироваться при биомикроскопии с кобальтовым (синим) светофильтром.

#### **Биомеханика роговицы при УФ кросслинкинге**

Качественные изменения структурной организации коллагена роговицы после УФ кросслинкинга, указывают на восстановление одной из важнейших функциональных особенностей роговой оболочки – опорных свойств, что является главным критерием приостановки прогрессирования кератоконусов. При этом изменяющаяся по времени морфологическая трансформация роговицы, наблюдаемая после проведения кросслинкинга, точно коррелирует с динамикой развития зрительных функций [11].

Рибофлавин-УФ-индуцированное сшивание коллагена приводит к повышению механической прочности свиных роговиц более чем на 70%, человеческих – на 328%, при этом наблюдается увеличение модуля Юнга в 1,8 и 4,5 раза, соответственно [12]. Было показано, что кросслиндинг *ex vivo* в условиях изменения внутриглазного давления улучшает биомеханику свиной роговицы и человеческих донорских роговиц [13]. Установлено, что увеличение жесткости рибофлавин-УФ-обработанных свиных роговиц происходит в основном в наружной строме (до 200 мкм), которая поглощает до 70% энергии УФ-А излучения. Лоскут из средней стромы (от 200 до 400 мкм) уступает по прочности передней – примерно в 1,5-2 раза [9]. Данные атомно-силовой микроскопии также указывают на то, что эффекты сшивания корнеального коллагена ограничиваются преимущественно передней стромой (до 200 мкм) и не распространяется на более глубокие области роговицы [14].

Показатели коэффициента резистентности и гистерезиса, описывающие эластичные свойства роговицы, у пациентов с кератоконусом после УФ сшивания снижены в сравнении с нормой [15]. Установлено, что вследствие уплотнения стромального коллагена, особенно в первые месяцы после кросслинкинга, происходит снижение корнеальной проницаемости для последующих инстилляций лекарственных препаратов [16]. Имеются сведения, что кросслиндинг-опосредованное изменение жесткости роговицы может изменять точность измерений истинного внутриглазного давления [17].

#### **УФ кросслиндинг, протеиназная и термическая устойчивость**

Было показано, что УФ сшивание стромального коллагена свиньи повышает устойчивость роговицы к ферментативному расщеплению трипсином, пепсином, коллагеназой [8]. Лоскуты из свиных рибофлавин-УФ-обработанных роговиц, помещенные в раствор с коллагеназой А, способны сохранять повышенные прочностные свойства [18]. Описано, что рибофлавин-УФ-сшитый коллаген обладает меньшей способностью к набуханию [19]. УФ сшитые роговицы *in vitro* проявляют термомеханическую стабильность к воздействию повышенных температур, причем более высокая термоустойчивость была характерна для лоскутов передней стромы [20].

#### **УФ кросслиндинг и эндотелий роговицы**

Применяемая для кросслинкинга мощность УФ излучения (3 мВт/см<sup>2</sup>) ниже известного порога повреждающего действия для эндотелия роговицы. Максимальное значение фотохимического ущерба для эндотелиальных клеток вследствие УФ воздействия составляет 0,35 мВт/см<sup>2</sup>. В насыщенной рибофлавином роговице толщиной около 400 мкм УФ излучение способно достигнуть уровня эндотелия при мощности 0,18 мВт/см<sup>2</sup>, что в два раза ниже критического значения [21, 22]. Исследования *in vitro* показали, что цитотоксический эффект рибофлавин-УФ сшивания для кератоцитов составляет 0,5 мВт/см<sup>2</sup>. В клинических условиях при использовании стандартного кросслинкинга такое воздействие может наблюдаться на глубине роговицы до 300 мкм [23]. Многолетние исследования пациентов с прогрессирующим кератоконусом после традиционного УФ сшивания также показали стабильную плотность эндотелиальных клеток [24].

#### **УФ кросслиндинг и толщина роговицы**

Как известно, важным критерием отбора пациентов для УФ кросслинкинга является минимально допустимая толщина роговицы 400 мкм. Использование изоосмотического раствора рибофлавина с декстраном способно привести к снижению толщины человеческой роговицы в среднем на 55 мкм продолжительностью около 30 мин. При этом наиболее существенное уменьшение корнеальной толщины по данным ОКТ наблюдается в первые десять минут инстилляций рибофлавин-декстрана [25].

Кросслиндинг при толщине роговицы 350-400 мкм все-таки возможен – за счет искусственного предоперационного отека стромы гипоосмолярным раствором рибофлавина, что позволяет увеличить толщину роговой оболочки до 60 мкм [26,27]. Предложена также оригинальная методика кросслинкинга тонких

роговиц (350–400 мкм), с использованием контактных линз, пропускающих УФ излучение [28].

#### Трансэпителиальный УФ кросслинкинг

Усовершенствование процедуры стандартного рибофлавин-УФ кросслинкинга преследует цель снижения потенциально серьезных осложнений, связанных с выполнением процедуры, в частности, инфекции, помутнение или расплавление роговицы. Кроме этого стандартная процедура дополнительно усугубляет состояние эктазированной роговицы и связана с развитием в послеоперационном периоде роговичного синдрома с выраженным болевым ощущением. Был предложен ещё один способ проведения процедуры УФ кросслинкинга – трансэпителиальный, при котором доставка рибофлавина в строму осуществляется с сохранением роговичного эпителия (Epi On). Трансэпителиальный кросслинкинг – менее болезненная для пациента процедура, при этом не происходит выраженной активации процессов постраневой иммунобиохимической модуляции. Кроме этого, сохраненный эпителий служит дополнительным защитным барьером для УФ-А излучения.

Предложен способ трансэпителиальной доставки рибофлавина в строму роговицы посредством электрофореза [15, 29]. Имеются сведения о том, что применение ультразвука повышает насыщаемость рибофлавином интактной роговицы кролика [30]. Для пропитывания стромы рибофлавином в раствор дополнительно вводят пенетраторы, в частности бензалкония хлорид, облегчающие трансэпителиальную диффузию фотосенсибилизатора [31]. Экспериментальные исследования на свиних глазах продемонстрировали эффективность внутрикамерной инъекции рибофлавина с целью эндотелиального насыщения стромы [10]. Предложен способ доставки рибофлавина в строму донорских роговиц человека посредством дозированной скарификации эпителиального слоя роговицы [32].

Потенциальные преимущества трансэпителиального подхода значительны, однако на сегодняшний день не существует достаточных доказательств его эквивалентной эффективности стандартному методу [33].

#### Ускоренный УФ кросслинкинг

В настоящее время стала применяться ускоренная процедура кросслинкинга, при которой снижение продолжительности УФ облучения компенсируется пропорциональным повышением её мощности [34–37].

Однако, существует мнение, что сокращение продолжительности облучения при повышении мощности УФ воздействия не позволяет получить идентичную степень связывания коллагеновых фибрилл [8]. Исследования биомеханики свиной роговицы, обработанной по методу ускоренного УФ сшивания в диапазоне от 3 мВт/см<sup>2</sup> до 90 мВт/см<sup>2</sup> и от 30 минут до 1 минуты, соответственно, показали различия в эффективности процедуры в пользу стандартного способа [38].

Таким образом, до настоящего времени не принят единый протокол ускоренного УФ кросслинкинга, как и оспаривается его эффективность в виду недостаточных экспериментальных и клинических наблюдений.

#### Сферы применения УФ кросслинкинга

Многочисленные клинические наблюдения, проведенные к настоящему времени, показали высокую эффективность УФ кросслинкинга роговицы. Фототерапевтическая процедура сшивания коллагеновых фибрилл, стала одним из основных методов лечения кератэктазий [39–41].

Малоинвазивный характер процедуры способствовали применению этой методики у детей [42,43]. Хорошие результаты продемонстрировала трансэпителиальная техника УФ сшивания, проведенная у подростков 10–18 лет с помощью ионофореза в ускоренном режиме облучения (10 мВт/см<sup>2</sup>, 5мин) [44].

Имеются данные о наличии стабильного паллиативного терапевтического эффекта после применения процедуры у пациентов с буллезной кератопатией [45]. Кросслинкинг в сочетании с имплантацией интрастромальных колец или сегментов способствует значительному повышению рефракционных результатов [46]. УФ сшивание успешно комбинируют с лазерным кератомилёзом [47]. Кросслинкинг предложен в качестве метода лечения проникающих и непроникающих ранений роговицы [48]. Появились сообщения об успешном использовании метода в клинике при лечении больных с язвой роговицы [49]. Предложен секторальный кросслинкинг роговицы у пациентов с радиальной кератотомией в анамнезе [50]. Показано, что УФ облучение с рибофлавином ингибирует бактериальный рост и несет потенциальные возможности лечения инфекционных кератитов [51]. УФ сшивание стали использовать для обработки биосинтетических роговичных имплантов [52] и донорской роговицы с целью последующей кератопластики [53]. Технику кросслинкинга применяют для повышения биомеханических свойств гидрогелей из внеклеточного матрикса, используемых в тканевой инженерии [54]. Появилось сенсационное сообщение о применении экспериментальной лазерной фотоактивации наночастиц рибофлавина, способствующих приостановке роста раковых клеток у животных [55].

Таким образом, ультрафиолетовый кросслинкинг – оригинальная медицинская технология, позволяю-

шая целенаправленно воздействовать на патогенетические звенья развития дегенеративных заболеваний роговой оболочки, способствовала созданию грандиозного направления в офтальмологии. Метод отличается очевидной простотой, малой инвазивностью, сочетающиеся с высокой эффективностью. В настоящее время ведутся интенсивные исследования новых потенциальных возможностей ультрафиолетового кросслинkingа, открываются дополнительные перспективы применения этого уникального метода в клинической медицине, физиотерапии, молекулярной биологии и биотехнологии.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). М.: Офтальмология, 2011, 168 с.
2. Gordon-Shaag A., Millodot M., Shneor E. et al. The genetic and environmental factors for keratoconus // *Biomed. Res. Int.*, 2015, p.795738.
3. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus // *Am. J. Ophthalmol.*, 2003, v.135(5), p.620-627.
4. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинking роговицы // *Вестн. Рос. акад. мед. Наук*, 2016, т.71, №3, с.224-232.
5. Spoerl E., Seiler T. Techniques for stiffening the cornea // *J. Refract. Surg.*, 1999, v.15(6), p.711-713.
6. Wollensak G., Spörl E., Reber F. et al. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro // *Ophthalmic. Res.*, 2003, v.35(6), p.324-8.
7. Lanchares E., del Buey M.A., Cristóbal J.A. et al. Biomechanical property analysis after corneal collagen cross-linking in relation to ultraviolet A irradiation time // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2011, v.249(8), p.1223-1227.
8. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased Resistance of Crosslinked Cornea against Enzymatic Digestion. *Current // Eye Res.*, 2004, v.29(1), p.35-40.
9. Kohlhaas M., Spoerl E., Schilde T. et al. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2006, v.32(2), p.279-283.
10. Bottos K.M., Schor P., Dreyfuss J.L. et al. Effect of corneal epithelium on ultraviolet-A and riboflavin absorption // *Arq. Bras. Oftalmol.*, 2011, v.74(5), p.348-351.
11. Mazzotta C., Caporossi T., Denaro R. et al. Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus // *Acta Ophthalmol.*, 2012, v.90(3), p.259-265.
12. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2003, v.29(9), p.1780-1785.
13. Knox Cartwright N.E., Tyrer J.R., Marshall J. In vitro quantification of the stiffening effect of corneal cross-linking in the human cornea using radial shearing speckle pattern interferometry // *J. Refract. Surg.*, 2012, v.28(7), p.503-508.
14. Dias J., Diakonis V.F., Lorenzo M. et al. Corneal stromal elasticity and viscoelasticity assessed by atomic force microscopy after different cross linking protocols // *Exp. Eye Res.*, 2015, v.138, p.1-5.
15. Braun E., Kanellopoulos J., Pe L. et al. Riboflavin/Ultraviolet-A-Induced Collagen Crosslinking in the Management of Keratoconus / ARVO, 2005, www.iovs.org 4964/B167.
16. Stewart J.M., Lee O.T., Wong F.F. et al. Cross-linking with ultraviolet-A and riboflavin reduces corneal permeability // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2011, v.52(12), p.9275-9278.
17. Romppainen T., Bachmann L.M., Kaufmann C. et al. Effect of riboflavin-UVA-induced collagen cross-linking on intraocular pressure measurement // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2007, v.48(12), p.5494-5498.
18. Schilde T., Kohlhaas M., Spoerl E. et al. Enzymatic evidence of the depth dependence of stiffening on riboflavin/UVA treated corneas // *Ophthalmology*, 2008, v.115(2), p.165-169.
19. Wollensak G., Aurich H., Pham D.T. et al. Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2007, v.33(3), p.516-521.
20. Spoerl E., Wollensak G., Dittert D.D. et al. Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea // *Ophthalmologica*, 2004, v.218(2), p.136-140.
21. Spoerl E., Hoyer A., Pillunat L.E. et al. Corneal cross-linking and safety issues // *Open Ophthalmol. J.*, 2011, v.5, p.14-16.

22. Wollensak G., Spoerl E., Wilsch M. et al. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2003, v.29(9), p.1786-1790.
23. Wollensak G., Spoerl E., Reber F. et al. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro // *Eye*, 2004, v.18(7), p.718-722.
24. Goldich Y., Marcovich A.L., Barkana Y. et al. Safety of corneal collagen cross-linking with UV-A and riboflavin in progressive keratoconus // *Cornea*, 2010, v.29(4), p.409-411.
25. Mazzotta C., Caragiuli S. Intraoperative corneal thickness measurement by optical coherence tomography in keratoconic patients undergoing corneal collagen cross-linking // *Am. J. Ophthalmol.*, 2014, v.157(6), p.1156-1162.
26. Hafezi F., Mrochen M., Iseli H.P. et al. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2009, v.35(4), p.621-624.
27. Kaya V., Utine C.A., Yılmaz O.F. Intraoperative corneal thickness measurements during corneal collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas // *Cornea*, 2012, v.31(5), p.486-490.
28. Jacob S., Kumar D.A., Agarwal A. et al. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): A new technique for cross-linking thin corneas // *J. Refract. Surg.*, 2014, v.30(6), p.366-372.
29. Bikbova G., Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin // *Acta Ophthalmol.*, 2014, v.92(1), p.30-34.
30. Lamy R., Chan E., Zhang H. et al. Ultrasound-enhanced penetration of topical riboflavin into the corneal stroma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2013, v.54(8), p.5908-5912.
31. Kissner A., Spoerl E., Jung R. et al. Pharmacological modification of the epithelial permeability by benzalkonium chloride in UVA/Riboflavin CXL // *Curr. Eye Res.*, 2010, v.35(8), p.715-721.
32. Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Шацких А.В. и соавт. Экспериментальное обоснование эффективности различных методов доставки рибофлавина в строму роговицы как начального этапа выполнения УФ-кроссликинга // *Офтальмохирургия*, 2014, №1, с.24-29.
33. Shalchi Z., Wang X., Nanavaty M.A. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus // *Eye*, 2015, v.29, p.15-29.
34. Famose F. Evaluation of accelerated collagen cross-linking for the treatment of melting keratitis in ten cats // *Vet. Ophthalmol.*, 2015, v.18(2), p.95-104.
35. Touboul D., Gennisson J.L., Nguyen T.M. et al. Supersonic shear wave elastography for the in vivo evaluation of transepithelial corneal collagen cross-linking // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2014, v.55(3), p.1976-1984.
36. Kanellopoulos A.J. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus // *Clin. Ophthalmol.*, 2012, v.6, p.97-101.
37. Hashemi H., Fotouhi A., Miraftab M. et al. Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2015, v.41, p.533-540.
38. Wernli J., Schumacher S., Spoerl E. et al. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2013, v.54(2), p.1176-1180.
39. Koller T., Pajic B., Vinciguerra P. Flattening of the cornea after collagen crosslinking for keratoconus // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2011, v.37(8), p.1488-1492.
40. Caporossi A., Mazzotta C., Baiocchi S. et al. Age-Related Long-Term Functional Results after Riboflavin UV A Corneal Cross-Linking // *J. Ophthalmol.*, 2011, p.608041.
41. Hashemi H., Seyedian M.A., Miraftab M. et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: long-term results // *Ophthalmology*, 2013; v.120(8), p.1515-1520.
42. Magli A., Forte R., Tortori A. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus // *Cornea*, 2013, v.32, p.597-601.
43. Léoni-Mesplé S., Mortemousque B., Touboul D. et al. Scalability and severity of keratoconus in children // *Am. J. Ophthalmol.*, 2012, v.154, p.56-62.
44. Magli A., Chiariello Vecchio E., Carelli R. et al. Pediatric keratoconus and iontophoretic corneal crosslinking: refractive and topographic evidence in patients underwent general and topical anesthesia, 18 months of follow-up // *Int. Ophthalmol.*, 2015, p.1-6.

45. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Хабибуллин А.Ф. Применение кросслинкинга роговичного коллагена в лечении буллезной кератопатии // Офтальмохирургия, 2011, №1, с.33-34.
46. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Результаты лечения кератоконуса методом имплантации интрастромальных роговичных колец MyoRing в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена // Офтальмохирургия, 2012, №4(4), с.6-9.
47. Celik H.U., Alagöz N., Yildirim Y. et al. Accelerated corneal crosslinking concurrent with laser in situ keratomileusis // J. Cataract. Refract. Surg., 2012, v.38(8), p.1424-1431.
48. Нероев В.В., Петухова А.Б., Гундорова Р.А. и др. Влияние кросслинкинга на заживление экспериментальных хирургических ранений роговицы // Офтальмология, 2012, №1, с.107-110.
49. Kronschlager M., Talebizadeh N., Yu Z. et al. Apoptosis in rat cornea after in vivo exposure to ultraviolet radiation at 300 nm // Cornea, 2015, v.34(8), p.945-949.
50. Анисимов С.И., Пожарицкий М.Д., Ларионов Е.В. и др. Первый опыт коррекции прогрессирующего гиперметропического сдвига методом роговичного кросслинкинга у пациентов, перенесших в прошлом радиальную кератотомию // Офтальмология, 2010, №7(4), с.5-8.
51. Martins S.A., Combs J.C., Noguera G. et al. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2008, v.49(8), p.3402-3408.
52. Wand K., Neuhann R., Ullmann A. et al. Riboflavin-UV-A crosslinking for fixation of biosynthetic corneal collagen implants // Cornea, 2015, v.34(5), p.544-549.
53. Ковшун Е.В., Мороз З.И., Власова В.А. и др. Возможности использования кросслинкинг-модифицированного донорского материала для кератопластики и кератопротезирования // Катаракт. и рефр. Хирургия, 2014, №14(1), с.27-31.
54. Ahearne M., Coyle A. Application of UVA-riboflavin crosslinking to enhance the mechanical properties of extracellular matrix derived hydrogels // J. Mech. Behav. Biomed. Mater., 2016, v.54, p.259-267.
55. Khaydukov E.V., Mironova K.E., Semchishen V.A. et al. Riboflavin photoactivation by upconversion nanoparticles for cancer treatment // Scientific Reports., 2016, v.6, N35103

Bikbov M.M., Xalomov A.R., Usubov E.L., Kazakbayev R.A., Xalomova L.İ.

## BUYNUZ QIŞANIN ULTRABƏNÖVŞƏYİ KROSSLINKİNQİ (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

“Ufa ET göz xəstəlikləri institutu Başkortostan Respublikası EA” DBM, Ufa şəh., Rusiya

**Açar sözlər:** *ultrabənövşəyi krosslinkinq, buynuz qişa, keratokonus, riboflavin*

### XÜLASƏ

Hazırkı ədəbiyyat icmalında buynuz qişanın ultrabənövşəyi krosslinkinqi haqqında məlumat təqdim edilmişdir. Həmin metod oftalmologiyada buynuz qişanın progressivləşən distrofik dəyişiklikləri (buynuz qişanın nazilməsi, bulanması və çarıqlaşması) ilə səciyyələnən, görmə funksiyaların enməsinə səbəb olan müxtəlif növ keratektaziyaların müalicəsində geniş tətbiq edilir. Krosslinkinq buynuz qişanın riboflavin məhlulu ilə 370 nm dalğa uzunluqda ultrabənövşəyi şüalandırılmasına əsaslanır, bu da intrakorneal fotokimyəvi qarşılıqlı əlaqəyə səbəb olur. Krosslinkinq nəticəsində buynuz qişanın mexaniki davamlılıq xüsusiyyətlərinin artması müşahidə olunur, xəstəliyin progressivləşməsi dayanır. Məqalədə prosedurun yerinə yetirilməsi öz əksini tapmışdır, buynuz qişada riboflavin-UB-induksiya edilmiş bitişmə ilə törədilmiş biomexaniki, morfoloji və ultrastruktur dəyişiklikləri təsvir edilmişdir.

## ULTRAVIOLET CORNEAL CROSSLINKING (LITRARY REVIEW)

*State Budgetary Institution «The Ufa Eye Research Institute of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan», Ufa, Russian Federation*

**Keywords:** *UV cross-linking, cornea, keratoconus, riboflavin.*

## SUMMARY

This review presents information on UV crosslinking (crosslinking) of cornea. The method is widely used in ophthalmology to treat various types of ectasia, which are characterized by progressive degenerative changes in the cornea, associated with its thinning, hazing and scarring, which leads to a significant reduction in visual acuity. Crosslinking is based on UV irradiation of the cornea wavelength 370nm in the presence of riboflavin, leading to photochemical intracorneal interactions. As a result of cross-linking of collagen treatments, an increase of strength and mechanical properties of the cornea is noted, stops the progression of the disease. The article displays the steps of the method development and the ways of its implementation are described especially occurring biochemical, morphological and ultrastructural changes, as well as the main areas of clinical application of riboflavin-UV-induced cross-linking of cornea.

## Для корреспонденции:

*Бикбов Мухаррам Мухтарамович, чл.-корр. АН РБ, доктор медицинских наук, профессор  
Директор ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»*

*Халимов Азат Рашидович, канд. биол. наук, зав. научно-производственным отделом ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»*

*Усубов Эмин Логман оглы, канд. мед. наук, зав. отделением хирургии роговицы и хрусталика ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»*

*Казакбаев Ренат Амирович, врач-офтальмолог II микрохирургического отделения ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»*

*Халимова Лилия Илюсовна, м.н.с. отделения хирургии роговицы и хрусталика ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»*

*Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, д. 90*

*Тел.: +7 (347) 2723775,*

*E-mail: eye@anrb.ru; azrakhal@yandex.ru, emines.us@inbox.ru, l\_c\_u@mail.ru; liloptalmo@gmail.com*