

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-128-134>



Кросслинкинг коллагена склеры — перспективное направление развития склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии

Е.Н. Иомдина , Е.П. Тарутта, Г.А. Маркосян, В.Н. Папьян, С.В. Милаш

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

В обзоре представлены современные исследования, посвященные разработке новых технологий кросслинкинга коллагена склеры как перспективного подхода к склероукрепляющему лечению прогрессирующей миопии. Проанализированы достоинства и ограничения различных экспериментальных методов фотохимического и медикаментозного кросслинкинга склеры, а также кросслинкинга донорской ткани, оптимизирующего пластический материал для склероукрепляющей хирургии. Успехи экспериментальных разработок, а также первый опыт клинической реализации, свидетельствующие об эффективности данного подхода, являются основой для его дальнейшего совершенствования и последующей трансляции в офтальмологическую практику.

Ключевые слова: склера; кросслинкинг коллагена; прогрессирующая миопия; фотохимическое воздействие; сшивающие агенты

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Папьян В.Н., Милаш С.В. Кросслинкинг коллагена склеры — перспективное направление развития склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 128–34. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-128-134>

Scleral collagen crosslinking as a promising direction of sclera-strengthening treatment of progressive myopia

Elena N. Iomdina , Elena P. Tarutta, Gayne A. Markosyan, Violetta N. Papayan, Sergey V. Milash

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

The review presents recent research works on new technologies of scleral collagen crosslinking, a promising approach to sclera-strengthening treatment of progressive myopia. We assess the advantages and limitations of a number of experimental techniques of photochemical and medicinal crosslinking of the sclera, as well as donor tissue crosslinking aimed at optimizing the plastic material for sclera-strengthening surgery. Successful experiments and effective first clinical implementation results of the approach can be viewed as the basis for its further improvement and wider introduction of the technology into ophthalmological practice.

Keywords: sclera; collagen crosslinking; progressive myopia; photochemical exposure; crosslinking agents

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Iomdina E.N., Tarutta E.P., Markosyan G.A., Papyan V.N., Milash S.V. Scleral collagen crosslinking as a promising direction of sclera-strengthening treatment of progressive myopia. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 128-34 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-128-134>

На сегодняшний день склероукрепляющее лечение остается необходимым компонентом комплексной системы профилактики прогрессирования миопии и может успешно сочетаться с другими лечебными подходами — оптическим (специальная очковая и контактная коррекция, ортокератология), функциональным (аппаратное лечение) и медикаментозным [1]. В связи с этим повышение эффективности склероукрепляющих вмешательств — актуальная научно-практическая задача, решение которой позволит снизить частоту высокой осложненной миопии, а значит, и инвалидности, вызванной этой патологией.

В последние годы активно развивается перспективное направление склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии — кросслинкинг коллагена склеры. Принципиальное отличие этого подхода от существующих методов склеропластики заключается в том, что вместо использования тех или иных пластических материалов, после имплантации срастающихся со склерой и таким образом формирующих новый, более устойчивый к растяжению биокомпозит, при кроссликинге в коллагеновых структурах собственной соединительной ткани склеры пациента формируются дополнительные поперечные внутри- и межмолекулярные химические связи (сшивки), повышающие ее биомеханическую стабильность [2–4].

В клинической практике в настоящее время применяется *хирургический кросслинкинг*, осуществляемый за счет направленного воздействия сшивающих агентов, депонированных в пластическом материале, используемом для склеропластики при прогрессирующей миопии [5]. В частности, в полимерном покрытии синтетического биологически активного трансплантата (БАТ) в качестве такого агента депонирован хитозан [6]. Применение хирургического кроссликинга с использованием БАТ с хитозаном позволило повысить эффективность склероукрепляющего лечения детей и подростков с исходно высоким градиентом прогрессирования миопии [7, 8].

В последние годы ведутся активные экспериментальные разработки в области коллагенового кроссликинга склеры на основе различных технологических подходов [9].

Фотохимический кросслинкинг. Данный подход к укреплению склеры, впервые предложенный в работе [10], использует эффект фотополимеризации — ультрафиолетового воздействия А-диапазона (УФА) на коллагеновые структуры склеры в сочетании с ее обработкой раствором рибофлавина.

В рамках этого подхода разработано и апробировано в эксперименте в условиях общей анестезии устройство, предназначенное для обработки ультрафиолетом фиброзной оболочки глазного яблока в области экватора и заднего полюса [11]. Особенностью данного устройства является наличие излучателя, выполненного в виде изогнутой полосы, содержащей светодиоды, которые и создают пучок ультрафиолетового света. Кроме того, разработано устройство для малоинвазивного кроссликинга заднего полюса глаза с двухканальным наконечником: через один канал на поверхность склеры поступает раствор рибофлавина, а во втором канале имеется оптоволоконный вывод УФА-излучения с характеристиками, соответствующими Дрезденскому протоколу (длина волны — 370 нм, интенсив-

ность воздействия — 3 мВт/см², длительность — 30 мин). Показано, что в результате такого воздействия как в ближайшем, так и отдаленном периоде наблюдения значительно увеличивается прочность и модуль упругости склеральной ткани за счет повышения уровня ее поперечной связанности, и при соблюдении адекватного режима процедуры отсутствует повреждающий эффект на структуры глаза [12, 13]. Использование УФА-кроссликинга склеры у экспериментальных животных с индуцированной миопией обеспечивает существенное замедление роста переднезадней оси (ПЗО) глаза [14].

Недавние исследования показали, что УФА-кросслинкинг повышает биомеханическую и протеолитическую устойчивость склеральной ткани не только за счет увеличения внутри- и межмолекулярной поперечной связанности коллагеновых структур, но и за счет их изменения: коллагеновые волокна становятся более волнистыми и более плотно упакованными, увеличивается диаметр коллагеновых фибрилл, при этом поверхностный коллаген изменяется значительно, чем глубже лежащие коллагеновые волокна. Фотохимический кросслинкинг вызывает также изменения проницаемости склеры [15]. Сходные сдвиги гидравлической проницаемости наблюдаются также при лазероиндуцированной модификации коллагенового каркаса склеры [16]. Установлено, что различные области склеральной оболочки по-разному реагируют на УФА-воздействие: наибольший рост модуля упругости в результате кроссликинга отмечен в верхненаружном экваториальном отделе, где его увеличение в 2 раза превышало рост модуля упругости склеры в области заднего полюса [17].

Для кроссликинга склерального коллагена предложено также использовать импульсное излучение УФА в ускоренном режиме, которое на мышинной модели миопии позволило предотвратить развитие близорукости и контролировать ее прогрессирование за счет увеличения экспрессии матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) и стимулирования синтеза склерального коллагена [18].

В работе китайских ученых изучено влияние кроссликинга склеры по Дрезденскому протоколу (0,1% рибофлавин, длина волны УФА — 365 нм, интенсивность — 3 мВт/см², продолжительность — 30 мин) на механические свойства не фибриллярных, а клеточных структур склеры — склеральных фибробластов. Сравнивали состояние клеток в трех группах глаз морских свинок: 1) с моделью линсинуцированной миопии после кроссликинга, 2) с миопией, но без кроссликинга и 3) интактных глаз (контроль). Подтверждено, что УФА-кросслинкинг повышает биомеханическую прочность склеры в области заднего полюса глаз с индуцированной миопией на тканевом уровне. Однако на микроскопическом уровне равновесный модуль Юнга фибробластов склеры в группе кроссликинга оказался значительно ниже, чем в группе линсинуцированной миопии, и практически совпал с его значением в группе контроля. При этом коэффициент вязкости в группе кроссликинга был выше, чем в группе с миопией и контрольной группе. Результаты исследования демонстрируют нарушение биомеханики фибробластов при экспериментальной миопии и возможности кроссликинга для их восстановления [19].

Оригинальное исследование провели китайские ученые, которые впервые оценили возможности уменьшения осевого удлинения глаза и усиления рефракции у морских свинок с линсиндуцированной миопией, которые перорально получали 0,1% раствор рибофлавина в сочетании с УФА-облучением всего тела. Такое комбинированное вмешательство привело к значительным изменениям уровня белков MMP-2 и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ (TIMP), связанных с ремоделированием склеры, и увеличению биомеханической устойчивости склеры. Причем биомеханический эффект был достигнут также в группе животных, где вместо УФА использовали люминесцентные лампы с длиной волны в диапазоне от 400 до 700 нм. В этот интервал попадают длины волн 370 ± 5 нм, которые оказывают эффект, аналогичный УФА, замедляя развитие близорукости у экспериментальных животных при пероральном введении рибофлавина [20].

В клинической практике УФА-кросслинкинг склеры пока не применяется. Мы нашли только одну публикацию в рецензируемом журнале, посвященную исследованию пилотного характера, в котором 5 пациентам на практически слепых глазах (с остротой зрения ниже 0,05) с высокой миопией и миопической макулопатией провели УФА-кросслинкинг, а на парных лучше видящих глазах (с остротой зрения 0,2–0,8) — склеропластику. Для УФА-кросслинкинга склеры под общей анестезией выполняли 180°-ную перитомию конъюнктивы вдоль нижневисочной оси лимба, нижние и латеральные прямые мышцы изолировали и перемещали с помощью тракционных швов для поворота глазного яблока и открытого доступа к зоне воздействия, которая составляла 10 мм в диаметре в нижневисочной экваториальной склере: от 2 мм до экватора до 8 мм за экватором. В течение 30 мин до УФА-воздействия и во время самой 30-минутной процедуры каждую минуту инстиллировали 0,1% раствор рибофлавина с 20% декстраном. Для кросслинкинга использовали Дрезденский протокол (длина волны — 365 нм, интенсивность — 3 МВт/см², общая доза — 5,4 Дж/см²). В течение 12 мес наблюдения осложнений или других нежелательных явлений не было, отмечена стабилизация миопического процесса [21]. Хотя в представленном виде УФА-кросслинкинг склеры не может транслироваться в широкую клиническую практику из-за чрезмерной сложности и инвазивности процедуры, продемонстрированная на небольшом клиническом материале безопасность вмешательства открывает возможности ее дальнейшего усовершенствования и продвижения в клинику.

В то же время в некоторых работах отмечено отрицательное влияние УФА-кросслинкинга на зрительные функции экспериментальных животных: снижение показателей темновой адаптации по данным электроретинографии (ЭРГ) и ультраструктурные изменения в слоях сетчатки [22]. В связи с этим в качестве альтернативы УФА-кроссликингу для целенаправленной модуляции биомеханики склеры предлагается применение более безопасного длинноволнового излучения с другим фотосенсибилизатором, в частности синего света с длиной волны 460 нм в дозе 22,5 мВт/см² [23].

Транспупиллярное фотосшивание коллагена с помощью красного света также направлено на исключение возможного повреждающего воздействия ультрафиолета. Метод предусматривает избирательное укрепление перипапиллярной склеры с использованием транспупиллярного кольцевого красного светового луча и метиленового синего, вводимого ретробульбарной инъекцией в качестве сенсибилизатора для активации фотовоздействия. Показано, что метиленовый синий и красный свет с длиной волны 660 нм эффективно увеличивают жесткость склеры — на 54% по

сравнению с контралатеральными контрольными глазами и на 47% по сравнению с периферической склерой в том же глазу через 6 нед после лечения. Тем не менее в своем нынешнем формате это лечение вызывало умеренное токсическое воздействие на сетчатку, локализованную вблизи диска зрительного нерва [24].

Оригинальная методика доставки синего света длиной волны 445 нм в дозе 25–44 Дж/см² для кросслинкинга экваториальной склеры по всей окружности с минимальной утечкой света в периорбитальные ткани предусматривает использование гибких полимерных волноводов с отражающими биосовместимыми металлическими поверхностями. Применение этой технологии *ex vivo* на глазах кроликов позволило достичь двукратного увеличения модуля упругости склеры [25].

Еще одна оригинальная разработка доставки светового воздействия для кросслинкинга склеры представляет собой технически сложное устройство: это биосовместимая накладка, размещаемая на заднем полюсе глаза, внутри которой расположены пьезоэлектрические преобразователи, электрохимический микроактуатор, набор микроигл с рибофлавином, микросветодиоды синего и красного диапазона. Система работает без батареек, получая беспроводное питание от внешнего источника. Эксперименты *in vivo* показали, что данная накладка уменьшает осевую длину глаза кролика примерно на 1217 мкм и увеличивает прочность склеры на 387% [26].

В то же время есть данные, указывающие на то, что кросслинкинг склеры синим светом может вызвать проходящее повреждение сетчатки. На ранних сроках после воздействия у макак-резусов (*Macaca mulatta*) обнаружено снижение параметров ф-ЭРГ и ультраструктурные изменения сетчатки, хотя существенных изменений толщины сетчатки, плотности сосудов поверхностных капиллярных сплетений сетчатки и толщины сосудистой оболочки после кросслинкинга синим светом не наблюдалось. Долгосрочная безопасность использования этого метода требует дальнейшего изучения [27].

Еще одним форматом фотохимического кросслинкинга является использование зеленого света в сочетании с известным красителем — бенгальским розовым [28]. Данная методика требует несколько более сложной процедуры обработки: склера инкубируется в течение 120 с в 0,1% растворе бенгальского розового, затем облучается в течение 200 с зеленым светом, затем опять инкубируется в течение 30 с и снова облучается в течение 200 с зеленым светом. Кросслинкинг задненаружной области склеры глазного яблока свиней *post mortem* таким методом значительно повысил ее жесткость, при этом жесткость соседних областей после этой процедуры снижалась, возможно, из-за тракции головки зрительного нерва, дегидратации или, наоборот, отека тканей.

Таким образом, оптимальный вариант фотохимического кросслинкинга, который наиболее приемлем для клинического использования, пока не определен.

Медикаментозный кросслинкинг. Данный подход к повышению поперечной связанности склеры предусматривает инъекции ретробульбарно или под тенонову капсулу глаза экспериментальных животных (кроликов) растворов сшивающих агентов, в частности глицеринового альдегида (ГА), треозы (ТР), комплекса основных аминокислот (склератекс) или других соединений [29–31]. Короткий курс таких инъекций *in vivo* позволяет повысить биомеханическую устойчивость склеры. В частности, результаты пилотных исследований курса субтеноновых инъекций раствора ТР кроликам показали повышение прочности склеры на 38%,

модуля упругости — на 93%, после 4 инъекций склератекса выявлено повышение уровня поперечной связанности коллагена на 15–20% и увеличение модуля упругости склеры в 1,8 раза, а также активация клеточных элементов, формирование новообразованной соединительной ткани на поверхности склеры и образование дополнительных сосудов, что в целом свидетельствует об эффективном метаболическом и склероукрепляющем воздействии склератекса [29]. Наибольший биомеханический эффект (повышение модуля упругости практически в 10 раз) отмечен после 5 субтеноновых инъекций 0,15 мл 0,5% раствора ГА в течение 14 дней [30].

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения в эксперименте *in vivo* данных сшивающих агентов в качестве перспективного средства для укрепления склеры при прогрессирующей близорукости. Треоза и склератекс могут иметь преимущество *in vivo* из-за более физиологического воздействия, более равномерного сшивания обрабатываемой ткани и минимальной токсичности.

Необходимо подчеркнуть, что склероукрепляющий эффект, полученный в здоровых глазах экспериментальных животных в результате применения того или иного сшивающего агента, не всегда проявляется на модели индуцированной миопии. Так, ГА, значительно повышающий модуль упругости нормальной склеры как *in vitro*, так и *in vivo*, не показал существенного эффекта в предотвращении развития близорукости у морских свинок [32]. Кроме того, в условиях индуцированной миопии на мышинной модели инъекции ГА увеличивали риск глаукомного поражения [33].

В то же время субтеноновые инъекции другого сшивающего агента — 0,5% раствора генипина (GEN) в дозе 0,1 мл — морским свинкам с миопией, индуцированной форменной депривацией, существенно замедляли аксиальное удлинение глаза [34]. Другим экспериментальным животным — древесным землеройкам с индуцированной миопией также многократно вводили под тенонову капсулу GEN в различных концентрациях и дозах. И на данной модели была показана возможность замедления осевого удлинения глаза, а степень этого эффекта зависела от дозы. Обнаружено несколько неожиданных эффектов: утолщение роговицы, уменьшение глубины передней камеры и утолщение хрусталика, которые требуют дальнейшей оптимизации подхода к доставке генипина перед клиническим рассмотрением. Еще одним существенным ограничением дальнейшего продвижения этого сшивающего агента является обнаружение его повреждающего действия на структуры и функцию сетчатки. Гистологическое исследование выявило заметную дегенерацию фоторецепторов и пигментного эпителия сетчатки в глазах с введением дозы генипина в концентрации 10 мМ или выше. Хотя кросслинкинг склеры с использованием генипина все еще может быть возможным вариантом контроля близорукости, результаты исследования показали, что повторные инъекции генипина в эффективных для кроссликинга дозах небезопасны и необходимо разработать более адекватную и устойчивую стратегию доставки генипина в более низких концентрациях [35].

К медикаментозному кроссликингу можно также отнести использование микробных транслугтаминаз (мТГазы), представляющих собой управляемые ферментами сшивающие агенты, которые широко используются в биотехнологиях, таких как биомиметические герметики, биологические каркасы и конъюгация ДНК-белка [36]. Сшивка склерального коллагена с помощью мТГаз является многообещающим подходом для эффективного укрепления склеры и достаточно безопасным для сетчатки [37]. Показано, что сшивание

мТГазами склеры свиной *in vitro* улучшает механические и физико-химические свойства коллагенового каркаса, увеличивая модуль упругости и устойчивость к деградации. Проверка безопасности и эффективности влияния мТГаз на склеру в эксперименте *in vivo* подтвердила увеличение модуля упругости по сравнению с контрольной группой [38].

Перспективным вариантом медикаментозного кроссликинга является клеточная терапия. Совсем недавно разработан имплант для хирургического укрепления склеры, представляющий собой нагруженный фибробластами гидрогель из желатина-метакрилата (GelMA) — поли(этиленгликоль)диакрилат, приготовленный методом биопечати с цифровой световой обработкой, характеризующийся высоким модулем сжатия. Показано, что инкапсулированные фибробласты в течение 7 дней инкубации *in vitro* могли нормально секретировать коллаген типа I. В течение 3–4 нед после введения данного импланта морским свинкам с депривационной моделью миопии отмечено существенное сокращение ПЗО глаза, увеличение толщины и биомеханической стабильности склеры. Гидрогель, наполненный фибробластами, продемонстрировал значительное торможение миопического процесса за счет синергетического эффекта клеточной терапии — ремоделирования склеры и ее хирургического укрепления [39].

Таким образом, как показали экспериментальные исследования, обе технологии повышения структурной стабильности коллагена склеры: фотохимический и медикаментозный кросслинкинг — весьма эффективны и в перспективе, после получения убедительных доказательств их безопасности, в том или ином виде могут быть использованы для безоперационного склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии.

Оптимизация биомеханических свойств имплантируемого материала, используемого для склеропластики. Другой возможностью повышения эффективности склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии является направленная оптимизация биомеханических свойств пластического материала за счет повышения поперечной связанности его коллагеновых структур. Такой трансплантат сможет дольше выполнять свою опорную функцию и способствовать стабилизации миопического процесса в течение более длительного периода. Как было показано в работе Е.Р. Tarutta, L.D. Andreyeva [40], со временем трансплантат из донорской склеральной ткани вовлекается в патологический миопический процесс склеры реципиента, что снижает его каркасную функцию. Кроме этого, примерно 20% донорской склеры имеет исходно сниженную биомеханическую устойчивость, что соответствует частоте миопии в популяции [41–44].

Ранее Е.П. Тарутта и соавт. [45] предлагали армирование донорской склеры синтетическими нитями, это повышало биомеханические свойства трансплантата в целом, но не влияло на его структуру.

Для повышения уровня поперечной связанности склеральной ткани *in vitro* использовались ГА и простой четырехатомный сахар — ТР, которые являются одними из наиболее перспективных сшивающих агентов: они обладают высокой активностью и их применение не требует дополнительного инициирования УФА-облучением [46, 47]. Результаты кроссликинга с помощью этих агентов оценивались неинвазивным методом по уровню флуоресценции ткани в ультрафиолетовых лучах. Инкубация образцов проводилась при 37° от 1 до 48 ч в случае ГА и от 0,5 до 7 сут в случае менее активной ТР. Несшитые образцы, инкубировавшиеся в том же буферном растворе без ГА или ТР, считались интактными

и использовались как контроль во всех экспериментах. Показано, что обработка изолированной склеральной ткани глаза кролика 0,1 М раствором ГА или ТР приводит к значительному повышению ее структурной и биомеханической стабильности за счет формирования поперечных швов и стабилизации матрикса склеры кролика. Наблюдаемый эффект существенно зависит от продолжительности воздействия: через 3 ч обработки ГА и 2 сут обработки ТР повышение уровня поперечной связанности склеры приобретает устойчивый характер.

Предлагаются и другие агенты, повышающие уровень поперечной связанности склерального коллагена *in vitro*: метилглиоксаль [48] и ряд веществ (косметических консервантов), высвобождающих формальдегид, включая гидроксиметилглицинат натрия [49].

В рамках этого направления российские авторы исследовали возможности повышения интенсивности фотохимических процессов при проведении УФ-фотосшивки склеры, используя технологию тканевого иммерсионного просветления [50]. Образцы склеры свиной перед УФ-облучением погружали в 88% водный раствор глицерина, который использовали для иммерсионной очистки. Эффективность фотовоздействия оценивали по снижению относительного содержания рибофлавина — сенсibilизатора фотосшивки, которое определяли по времени затухания флуоресценции ткани на разных стадиях процесса фотосшивки. Показано, что оптическое просветление позволяет повысить интенсивность фотоиндуцированной конверсии рибофлавина в нефлуоресцентные лейкоформы в ходе фотохимических реакций, предшествующих сшиванию коллагена, что приводит к увеличению жесткости склеральной ткани [51]. Последующие экспериментальные исследования покажут эффективность использования обработанных таким способом трансплантатов из донорской склеры для хирургического укрепления склеры реципиента.

УФА-обработка другого пластического материала — ксенотрансплантата из перикарда, который использовали для экспериментальной склеропластики, способствовала формированию соединительнотканного каркаса на фоне менее выраженной воспалительной реакции тканей глаза, чем у животных, оперированных с использованием необлученного биоматериала из перикарда, у которых сохранялась массивная воспалительная инфильтрация и просматривались лишь отдельные участки образования грануляционной ткани [52]. Однако наличие воспалительной реакции даже при применении сшитого трансплантата из перикарда тормозит его внедрение в клиническую практику.

Клинический опыт использования склеральных трансплантатов, предварительно обработанных в 0,1% растворе генипина, для склероукрепляющей хирургии 40 пациентов с высокой прогрессирующей миопией (годовой градиент — 1,0 дптр и выше) в возрасте 3–17 лет, представлен в работе А. Хие и соавт. [53]. Подготовка трансплантатов включала тщательное очищение от эписклеры и внутренних оболочек и погружение в раствор, содержащий 0,1% генипин и 37,5% этанол, при 25°C на 5 нед. Затем трансплантат стерилизовали 3% йодным раствором повидона в течение 12–24 ч и омывали 75% этанолом. С помощью бактериологического и пирогенного теста контролировали стерильность и отсутствие токсинов. Стерильная сшитая склера содержалась в герметичном контейнере с 75% этанолом до момента использования. В результате кросслинкинга модуль упругости склеры вырос на 102%, а устойчивость к протеолизу увеличилась на 30%. Клинические результаты использования такого трансплантата показали укорочение ПЗО сразу

после операции и постепенное ее удлинение в среднем на 0,32 мм в течение 2–3-летнего периода наблюдения. В то же время длина ПЗО парных (неоперированных) глаз выросла в среднем на 0,82 мм ($p < 0,001$). Значимых изменений (в том числе потери) остроты зрения, рефракции роговицы или толщины сетчатки не отмечено. Вмешательство хорошо переносилось, наблюдались лишь временные смещения оси преломления роговицы, которые восстановились к 6-месячному послеоперационному визиту. Авторы считают эту операцию безопасной и эффективной в отношении стабилизации миопического процесса в течение 2–3 лет. В то же время в экспериментальном исследовании, которое уже упоминалось выше [35], показано значительное истончение перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки, выявлены гистологические и электрофизиологические изменения при ретробульбарной инъекции даже самых низких доз генипина, не останавливающих развитие индуцированной миопии у морских свинок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в области разработки различных технологий кросслинкинга склеры и определении перспективных направлений дальнейших исследований, пока остаются не до конца решенными вопросы безопасности, удобства в использовании и выбора наиболее эффективных методов и средств реализации этих технологий. В то же время признанная необходимость повышения эффективности склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии не оставляет сомнений в достижении этой цели в ближайшем будущем.

Литература/References

1. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Гаврилова Ю.И. Современная оценка эффективности и безопасности склеропластики при прогрессирующей миопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (1): 96–103. [Iomdina E.N., Tarutta E.P., Markosian G.A., Gavrilova J.I. Current assessment results of the efficacy and safety of scleroplasty in progressive myopia. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (1): 96–103 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-96-103>
2. Иомдина Е.Н., Воллензак Г., Мухамедьяров Ф., Саламатина О.Б., Руднев С.Н. Новые возможности повышения биомеханической устойчивости склеры при прогрессирующей близорукости. В кн.: Биомеханика глаза, 2004. Москва; 2004: 63–7. [Iomdina E.N., Wollenzak G., Mukhamedyarov F., Salamatina O.B., Rudnev S.N. New opportunities for increasing the biomechanical stability of the sclera with progressive myopia. In: *Ocular biomechanics 2004*. Moscow; 2004: 63–7 (In Russ.)].
3. Wollenzak G., Iomdina E., Stoltenburg G., Dittert D. Cross-linking of scleral collagen in the rabbit using riboflavin and UVA. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2005 Aug; 83 (4): 477–82. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00447.x
4. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Астрелин М.Н. Кросслиндинг склеры с рибофлавином и ультрафиолетом А (UVA). Обзор литературы. *Офтальмология*. 2015; 12 (4): 4–8. [Bikbov M.M., Surkova V.K., Usubov E.L., Astrelin M.N. Scleral crosslinking with riboflavin and ultraviolet A (UVA). A review. *Ophthalmology in Russia*. 2015; 12 (4): 4–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2015-4-4-8>
5. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Киселева О.А. и др. Универсальный синтетический материал для офтальмохирургии. *Российский офтальмологический журнал*. 2010; 3 (4): 71–5. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Kiseleva O.A., et al. A universal synthetic plastic material for ocular surgery. *Russian ophthalmological journal*. 2010; 3 (4): 71–5 (In Russ.)].
6. Лобзина Н.В., Большаков И.Н., Лазаренко В.И. Свойства хитозана и его применение в офтальмологии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015; 5: 5–13. [Lobzina N.V., Bolshakov I.N., Lazarenko V.I. Properties of chitosan and its using in ophthalmology. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2015; 5: 5–13 (In Russ.)]. doi: 10.20333/25000136-2015-5-5-13
7. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А. и др. Транспальпебральная реоофтальмография как метод оценки эффективности склероукрепляющего и трофического лечения прогрессирующей миопии. *Офтальмология*. 2018; 15 (4): 439–46. [Iomdina E.N., Tarutta E.P., Markosian G.A., et al. Transpalpebral rheoophthalmography as a method for evaluating the effectiveness of sclera-strengthening and trophic treatment of progressive

- myopia. *Ophthalmology in Russia*. 2018; 15 (4): 439–46 (In Russ.]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-439-446>
8. Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Сяносян А.А., Милаш С.В. Толщина хориоидеи при различных видах рефракции и ее динамика после склероукрепляющих операций. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (4): 48–53. [Tarutta E.P., Markossian G.A., Sianosyan A.A., Milash S.V. Choroidal thickness in varied types of refraction and its changes after sclera strengthening surgeries. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (4): 48–53 (In Russ.]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-4-48-53>
 9. Yasir ZH, Sharma R, Zakir SM. Scleral collagen cross linkage in progressive myopia. *Indian J Ophthalmol*. 2024 Feb 1; 72 (2): 174–80. doi: 10.4103/IJO.IJO_1392_23
 10. Wollensak G, Iomdina E, Dittert D, Salamatina O, Stoltenburg G. Cross-linking of scleral collagen in the rabbit using riboflavin and UVA. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2005; 83: 477–82. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00447.x>
 11. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М., Харитонов С.В. Устройство для перекрестного сшивания коллагена склеры. Патент на полезную модель № 144673 от 28.07.2014. [Bikbov M.M., Khalimov A.R., Bikbova G.M., Kharitonov S.V. Device for cross-linking of scleral collagen. Patent RU No144673, 28.07.2014 (in Russ.].
 12. Sun M, Zhang F, Ouyang B, et al. Study of retina and choroid biological parameters of rhesus monkeys' eyes on scleral collagen cross-linking by riboflavin and ultraviolet A. *PLoS ONE*. 2018; 13 (2): e0192718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192718>
 13. Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit sclera after collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet A (UVA). *Acta Ophthalmol*. 2009 Mar; 87 (2): 193–8. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01229.x
 14. Liu S, Li S, Wang B, et al. Scleral cross-linking using riboflavin UVA irradiation for the prevention of myopia progression in a Guinea pig model: blocked axial extension and altered scleral microstructure. *PLoS One*. 2016; 11 (11): e0165792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165792>
 15. Бикбов М.М., Астрелин М.Н. Экспериментальное обоснование кросслинкинга склеры. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2021; 1: 56–61. [Bikbov M.M., Astrelin M.N. Experimental substantiation of scleral crosslinking. *Point of view. East — West*. 2021; 1: 56–61 (In Russ.].
 16. Игнатъева Н.Ю., Захаркина О.Л., Сергеева Е.А., Иомдина Е.Н. Лазериндуцированная модификация коллагенового каркаса склеры для изменения ее гидравлической проницаемости. *Квантовая электроника*. 2021; 51 (1): 17–22. [Ignatieva N.Yu., Zakharkina O.L., Sergeeva E.A., Iomdina E.N. Laser-induced modification of the scleral collagen framework to change its hydraulic permeability. *Quantum electron*. 2021; 51 (1): 17–22 (In Russ.]. doi: <https://doi.org/10.1070/QEL17486>
 17. Gawargious BA, Le A, Lesgart M, Ugradar S, Demer JL. Differential regional stiffening of sclera by collagen cross-linking. *Curr Eye Res*. 2020 June; 45 (6): 718–25. doi: 10.1080/02713683.2019.1694157
 18. Shen Y, Li X, Zhang L, et al. miR-16-2 mediates IGF1R involvement in scleral collagen crosslinking accelerated by pulsed ultraviolet a radiation for the prevention of progressive myopia. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2023; 37 (2): 673–85. doi: 10.23812/j.biolog.regul.homeost.agents.20233702.68
 19. Zhe Chen, Xiaotomg Lv, Lingbo Lai, Yushan Xu, Fengju Zhang. Effects of riboflavin/ultraviolet-A (UVA) scleral crosslinking on the mechanical behavior of the scleral fibroblasts of lens-induced myopia Guinea pigs. *Exp Eye Res*. 2023; 235, 109618. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483523002397>
 20. Li X, Wu M, Zhang L, et al. Riboflavin and ultraviolet A irradiation for the prevention of progressive myopia in a guinea pig model. *Exp Eye Res*. 2017 Dec; 165: 1–6. doi: 10.1016/j.exer.2017.08.019
 21. Li Y, Qi Y, Sun M, et al. Clinical feasibility and safety of scleral collagen cross-linking by riboflavin and ultraviolet in pathological myopia blindness: A pilot study. *Ophthalmol Ther*. 2023 Apr; 12 (2): 853–66. doi: 10.1007/s40123-022-00633-5
 22. Wang M, Zhang F, Liu K, Zhao X. Safety evaluation of rabbit eyes on scleral collagen cross-linking by riboflavin and ultraviolet A. *Clin Exp Ophthalmol* 201543 (2): 156–63. <https://doi.org/10.1111/ceo.12392>
 23. Zhang M, Zou Y, Zhang F, Zhang X, Wang M. Efficacy of blue-light cross-linking on human scleral reinforcement. *Optometry and Vision Science*. 2015 August; 92 (8): 873–8. doi: 10.1097/OPX.0000000000000642
 24. Gerberich BG, Hannon BG, Hejri A, et al. Transpupillary collagen photocrosslinking for targeted modulation of ocular biomechanics. *Biomaterials*. April 2021; 271, 120735. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961221000879?via%3Dihub>
 25. Kwok SJJ, Forward S, Wert-Heimer CM, et al. Selective equatorial sclera crosslinking in the orbit using a metal-coated polymer waveguide. *Invert Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60: 2563–70. <https://doi.org/10.1167/jov.19-26709>
 26. Tianyan Zhong, Hangjin Yi, Jiacheng Gou, et al. A wireless battery-free eye modulation patch for high myopia therapy. *Nature Communications*. 2024; 15: 1766. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46049-6>
 27. Li Y, Liu C, Sun M, et al. Ocular safety evaluation of blue light scleral cross-linking in vivo in rhesus macaques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019; 257: 1435–42. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04346-7>
 28. Lopez LIV, Bronte D, Germann J, Marcos S. Scleral cross-linking using Rose Argo-Green light. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020; 61 (7): 3415. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2768046>
 29. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Семчишен В.А. и др. Экспериментальная реализация малоинвазивных технологий кросслинкинга склеры. *Вестник офтальмологии*. 2016, 6: 49–57. [Iomdina E.N., Tarutta E.P., Semchishen V.A., et al. Experimental realization of minimally invasive techniques of scleral collagen cross-linking. *Vestnik oftal'mologii*. 2016; 6: 49–57 (In Russ., In Engl.]. doi: 10.17116/engoftalma20161326-4
 30. Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties after collagen crosslinking of sclera using glycerolaldehyde. *Acta Ophthalmol*. 2008; 86 (8): 887–93. doi: 10.1111/j.1755-3768.2007.01156.x
 31. Kim TG, Kim W, Choi S, Jin KH. Effects of scleral collagen crosslinking with different carbohydrate on chemical bond and ultrastructure of rabbit sclera: Future treatment for myopia progression. *PLoS ONE*. 2019; 14 (5): e0216425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216425>
 32. Chu Y, Cheng Z, Liu J, et al. The effects of scleral collagen cross-linking using glycerolaldehyde on the progression of form-deprived myopia in guinea pigs. *J Ophthalmol*. 2016; 2016: 3526153. doi: 10.1155/2016/3526153
 33. Kimball EC, Nguyen C, Steinhart MR, et al. Experimental scleral cross-linking increases glaucoma damage in a mouse model. *Exp Eye Res*. 2014; 128: 129–40. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.08.016>
 34. Wang M, Corpuz CCC. Effects of scleral cross-linking using genipin on the process of form-deprivation myopia in the guinea pig: a randomized controlled experimental study. *BMC Ophthalmol*. 2015; 15: 89. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0086-z>
 35. Hamdaoui ME, Levy AM, Stuber AB, et al. Scleral crosslinking using genipin can compromise retinal structure and function in tree shrews. *Exp Eye Res*. 2022, 219: 109039. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109039>
 36. O'Halloran DM, Collighan RJ, Griffin M, Pandit AS. Characterization of a microbial transglutaminase cross-linked type II collagen scaffold. *Tissue Eng*. 2006 Jun; 12 (6): 1467–74. doi: 10.1089/ten.2006.12.1467
 37. Sun X, Chen D, Liu X, Yan Xi, WuY. Effect of enzyme-induced collagen crosslinking on porcine sclera. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020; 528 (1): 134–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.078>
 38. Sun X, Yan Xi, Chen D, Liu X, WuY. Efficacy and safety of microbial transglutaminase-induced scleral stiffening in vivo. *Exp Eye Res*. 2023; 227, 109387 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483523000088>
 39. Tianyan Zhong, Hangjin Yi, Jiacheng Gou, et al. A wireless battery-free eye modulation patch for high myopia therapy. *Nature Communications*. 2024; 15: 1766. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46049-6>
 40. Tarutta EP, Andreyeva LD. A morphological study of the transplants after scleroplasty in progressive myopia. *Exp. Eye Res*. 1998; 67 (Suppl.): 68.
 41. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016; 123: 1036–42. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
 42. Ohno-Matsui K, Lai TYY, Lai C, Cheung CMG. Updates of pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2016; 52: 156–87. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.12.001
 43. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. *Вестник офтальмологии*. 2006; 1: 35–7. [Libman E.S., Shakhova E.V. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. *Vestnik oftal'mologii*. 2006; 1: 35–7 (In Russ.].
 44. Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы Российской Федерации (2012–2013 гг.). *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015; 1: 5–10. [Katargina L.A., Mikhaylova L.A. The state of the Pediatric ophthalmological service of the Russian Federation (2012–2013). *Russian pediatric ophthalmology*. 2015; 1: 5–10 (In Russ.].
 45. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Маркосян Г.А., Андреева Л.Д., Лазук А.В. Армированный трансплантат для склеропластических операций. Патент РФ № 2140242 от 27.10.1999. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Markossyan G.A., Andreeva L.D., Lazuk A.V. Reinforced graft for scleroplasty surgery. Patent RU #2140242, 27.10.1999 (In Russ.].
 46. Данилов Н.А., Игнатъева Н.Ю., Иомдина Е.Н. и др. Увеличение стабильности склерального коллагена в ходе гликозилирования треозой *in vitro*. *Журнал физической химии*. 2010; 84 (1): 131–7. [Danilov N.A., Ignatyeva N.Yu., Iomdina E.N., et al. Increase in sclera collagen stability during glycosylation with threose *in vitro*. *Russian journal of physical chemistry*. 2010; 84 (1): 123–8 (In Russ.].
 47. Danilov N.A. Ignatyeva N.Yu. Iomdina E.N., et al. Scleral collagen stabilization by glycerol aldehyde cross-linking. *Biochim Biophys Acta*. 2008 May; 1780 (5): 764–72. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.01.014

48. Campbell IC, Hannon BG, Read AT, et al. Quantification of the efficacy of collagen cross-linking agents to induce stiffening of rat sclera. *JR Soc Interface*. 2017 Apr; 14 (129): 20170014. doi: 10.1098/rsif.2017.0014
49. Babar N, Kim M, Cao K, et al. Cosmetic preservatives as therapeutic corneal and scleral tissue cross-linking agents. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jan 29; 56 (2): 1274–82. doi: 10.1167/iovs.14-16035
50. Shvachkina ME, Knyazkova AI, Sandykova EA. Influence of optical clearing on collagen crosslinking of sclera. *Journal of Physics: Conference Series*. 2019; 1145 (1): 012056. doi: 10.1088/1742-6596/1145/1/012056
51. Швачкина М.Е., Правдин А.Б. Об использовании оптического осветления при укреплении склеры методом фотосшивания коллагена. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика*. 2015; 15 (4): 37–41. [Shvachkina M. E., Pravdin A. B. On the use of optical clearing in strengthening the sclera using the method of collagen photocrosslinking. *News of Saratov university. Physics series*. 2015; 15 (4): 37–41 (In Russ.)].
52. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Кудоярова К.И., Лукьянова Е.Э., Халимов А.Р. Морфологическое исследование глаз кроликов после проведения склероукрепляющих операций с применением УФ-сшитых трансплантатов. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017; 12 (1): 23–6. [Bikbov M.M., Zainutdinova G.Kh., Kudoyarova K.I., Lukyanova E.E., Khalimov A.R. The morphological study of the rabbit eye sclera following the sclera-strengthening operations with the use of UV cross-linked transplants. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2017; 12 (1): 23–6 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-1-23-26>
53. Xue A, Zheng L, Tan G, et al. Genipin-crosslinked donor sclera for posterior scleral contraction/reinforcement to fight progressive myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jul 2; 59 (8): 3564–73. doi: 10.1167/iovs.17-23707

Вклад авторов в работу: Е.Н. Иомдина — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование статьи; Е.П. Тарутта — редактирование статьи; Г.А. Маркосян — сбор и анализ данных литературы, написание статьи; В.Н. Папаян — сбор данных литературы; С.В. Милаш — сбор и анализ данных литературы, написание статьи.

Authors' contribution: E.N. Iomdina — concept and design of the review, writing and editing of the article; E.P. Tarutta — article editing; G.A. Markosyan — collection and analysis of literature data, writing of the article; V.N. Papyan — literature data collection; S.V. Milash — literature data collection and analysis, writing of the article.

Поступила: 23.12.2023. Переработана: 28.12.2023. Принята к печати: 29.12.2023
Originally received: 23.12.2023. Final revision: 28.12.2023. Accepted: 29.12.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Елена Наумовна Иомдина — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Елена Петровна Тарутта — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Гаяне Айказовна Маркосян — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Виолетта Николаевна Папаян — аспирант отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Сергей Викторович Милаш — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Для контактов: Елена Наумовна Иомдина,
iomdina@mail.ru

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

Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Gayane A. Markosyan — Dr. of Med. Sci., leading researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Violetta N. Papyan — PhD student of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Sergey V. Milash — Cand. of Med. Shi., researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

For contacts: Elena N. Iomdina,
iomdina@mail.ru