

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-151-156>



Влияние ультрафиолетового кросслинкинга роговицы на лимбальную зону. Обзор литературы

М.М. Бикбов, А.Р. Халимов[✉], Н.Е. Шевчук, Г.М. Казакбаева, Л.И. Гилемзянова, И.Д. Валишин

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

В настоящее время ультрафиолетовый (УФ) кросслинкинг роговичного коллагена — одна из самых эффективных и вос требованных технологий лечения экстракорпоральных заболеваний роговицы. Достаточно простая и малоинвазивная техника операции делает ее предпочтительной в сравнении с другими способами хирургической реабилитации пациентов с дегенеративными поражениями роговой оболочки. В подавляющем большинстве случаев УФ-кросслинкинг обеспечивает удовлетворительные клинические и функциональные результаты, оставаясь наиболее безопасной технологией лечения дегенераций роговицы. Однако данные экспериментальных исследований и клинических наблюдений указывают на потенциально существующую возможность развития кросслинкинг-индуцированных повреждений структур лимбальной ниши с признаками цитотоксичности, активации апоптоза, снижения клеточной пролиферации и вероятностью развития отсроченных клеточных мутаций. В связи с этим при выполнении УФ-кросслинкинга следует обеспечить защиту зоны лимба от нежелательного воздействия УФ-излучения, в частности за счет формирования требуемого диаметра светового пятна (8–9 мм), использования фильтров или защитных колец, исключающих попадание ультрафиолета на периферию роговицы. Сохраняется необходимость долгосрочных экспериментальных и клинических исследований влияния УФ-А-излучения на чувствительные лимбальные структуры, с тем чтобы при необходимости скорректировать протоколы УФ-кросслинкинга роговицы и минимизировать риск возможных осложнений.

Ключевые слова: ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы; лимб; лимбальная зона; кератоконус; дегенерации роговицы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00132 (<https://rscf.ru/project/24-25-00132/>).

Для цитирования: Бикбов М.М., Халимов А.Р., Шевчук Н.Е., Казакбаева Г.М., Гилемзянова Л.И., Валишин И.Д. Влияние ультрафиолетового кросслинкинга роговицы на лимбальную зону. Обзор литературы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 151-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-151-156>

Effects of ultraviolet corneal cross-linking upon the limbus. Literature review

Mukharram M. Bikbov, Azat R. Khalimov[✉], Natalya E. Shevchuk, Gulli M. Kazakbayeva, Leysan I. Gilemzyanova, Iskander D. Valishin

Ufa Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia
azrakhal@yandex.ru

Today, corneal ultraviolet (UV) collagen cross-linking (CXL) appears to be the most effective and preferable technology for treating keratectasia. CXL is a simple, minimally invasive procedure, therefore, it has become the most reliable treatment for corneal degeneration, compared to other surgical modalities. In the vast majority of cases, CXL provides good clinical and functional outcomes and remains the safest technique for the treatment of corneal degenerations. The data from experimental studies and clinical observations indicate the potential

of developing CXL-induced damage to the limbal niche structures. This process contributes to the development of cytotoxicity, stimulates apoptosis, reduces cell proliferation and can result in delayed cellular mutations. It is necessary to protect corneal limbus from undesired UV exposure during CXL. This can be achieved by forming the required diameter of the UV spot (8–9 mm), and by using filters or protective rings that prevent UV rays from reaching the corneal periphery. There is still a need for long-term experimental and clinical studies on the effect of UVA radiation on sensitive limbal structures in order to adjust CXL protocols and minimize the risk of possible complications.

Keywords: ultraviolet corneal crosslinking; limbus; limbal zone; keratoconus; corneal degeneration

Conflict of interests: none.

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

Acknowledgment. The study was carried with the support of the Russian Science Foundation Grant No. 24-25-00132 (<https://rscf.ru/project/24-25-00132/>).

For citation: Bikbov M.M., Khalimov A.R., Shevchuk N.E., Kazakbaeva G.M., Gilemzyanova L.I., Valishin I.D. Effects of ultraviolet corneal cross-linking upon the limbus. Literature review. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 151-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-151-156>

Ультрафиолетовый (УФ) кросслинкинг роговицы (КЛР) в настоящее время является самым распространенным методом лечения кератоконуса и различных видов кератэкзазий. В последнее десятилетие метод стали комбинировать с рядом рефракционных операций (фоторефракционная кератэктомия, LASIK, имплантация интрастромальных колец и сегментов), активно применять для лечения язв роговицы, инфекционных кератитов, кератопатий [1–3].

В основу технологии УФ КЛР положен метод фотопротекции рибофлавина УФ-излучением длиной волны 370 нм. Флюенс УФ-А-воздействия на роговицу составляет 5,4 Дж/см², а рибофлавин в этом случае играет одновременно роль фотосенсибилизатора и фотопротектора [4]. Известно, что одним из основных критериев безопасности УФ КЛР является минимальная пороговая толщина роговицы, равная 400 мкм. Такие параметры роговой оболочки обеспечивают рассеивание ультрафиолета в задних слоях стромы до безвредных для эндотелия величин — менее 0,35 мВт/см² [5]. Дополнительная безопасность для интраокулярных структур при УФ КЛР может быть достигнута, в частности, за счет применения трансэпителиального клинического протокола (Epi-On), модуляции параметров УФ-воздействия (мощность — время), изменения состава или режима инстилляции фотосенсибилизатора [6–9]. В целом более чем за 20-летний период клинического применения УФ КЛР его надежность была многократно подтверждена. Однако при этом в функциональном и физиологическом состоянии роговицы отмечаются транзиторные послеоперационные клинические (отек стромы, роговичный синдром, псевдохейз) и морфологические (апоптоз кератоцитов и снижение их плотности, набухание, разволокнение коллагена стромы, потеря субэпителиальных нервных волокон) нарушения [9, 10]. В ряде случаев могут иметь место более серьезные осложнения, такие как акантамебный кератит, реактивация герпеса, стерильные инфильтраты, декомпенсация эндотелия, индуцирование неоплазии [11–15]. Одним из факторов, способствующих развитию серьезных расстройств после УФ КЛР у пациентов с дегенерациями роговицы, может служить недостаточность стволовых клеток кератоцитов и лимба [16]. Однако у исследователей не всегда есть полная ясность в понимании причин появления тех или иных КЛР-опосредованных нарушений [17].

Обычно профилактика осложнений в процессе разработки и последующего применения методик УФ КЛР нацелена на главным образом на сохранность эндотелиоцитов, весьма уязвимых, в частности, к цитотоксическому воздействию УФ-А-облучения. Влияние УФ КЛР на зону лимба роговой

оболочки и ее потенциальная триггерная роль в развитии осложнений изучены недостаточно.

Известна важная роль лимбальной зоны в поддержании гомеостаза и функционального состояния роговицы и глаза в целом. Структура лимба включает лимбальные эпителиальные стволовые клетки, является ростковой зоной для эпителия роговицы, снабжена сетью сосудов, которые в известной степени принимают участие в питании роговой оболочки [18–20]. Существует целая группа глазных заболеваний, причиной которых является повреждение ростковых или стволовых клеток лимба. В результате наблюдается нарушение reparative регенерации клеток и тканей роговицы, что ведет, в частности, к деформации эпителия, врастанию эпителия конъюнктивы, васкуляризации и хроническому воспалению поверхности роговицы [21, 22]. По мнению ряда исследователей, есть все основания полагать, что УФ-А-излучение способно вызывать большое количество отсроченных мутаций в клетках лимба, даже по сравнению с УФ-В и рентгеновским излучением [23, 24].

В современной литературе имеются публикации, указывающие на риск ятрогенного УФ КЛР-индуцированного повреждения лимба [25]. Культивированные *ex vivo* лимбальные эпителиальные клетки (ЛЭК) подвергались воздействию УФ-излучения в дозе, аналогичной УФ КЛР, как с рибофлавином, так и без него. Иммуногистохимическое окрашивание выявило супрессию антиапоптозного гена *Bcl-2*, в то время как проапоптозный ген *Bax* был активирован, наблюдалось значительное повышение уровня каспазы-3 и каспазы-9 по сравнению с необработанными ЛЭК. В присутствии рибофлавина нарушения, вызванные воздействием УФ-излучения, также имели место, но были незначительными [26].

Снижение жизнеспособности рибофлавин-УФ-обработанных лимбальных стволовых клеток крыс, культивируемых *ex vivo*, продемонстрировали работы M. Zamani и соавт. Присутствие рибофлавина в культуре клеток существенно снижало цитотоксичность УФ-А-воздействия [27]. В другом экспериментальном исследовании, воспроизведившем УФ-обработку культивируемых эпителиальных клеток роговицы *ex vivo* по стандартному протоколу КЛР, выявлены маркеры окислительного повреждения ядерной ДНК [28].

По данным G. Wollensak и соавт. [29], в лимбальном эпителии облученной роговицы кроликов через 24 ч после КЛР с рибофлавином не обнаружено признаков апоптоза. Частота и характер распределения маркера пролиферации Ki-67 были идентичным во всех глазах, включая интактный контроль.

В области лимба не выявлено существенных гистологических различий по сравнению с нормой через 1 мес после

стандартного ($3 \text{ мВт}/\text{см}^2$ — 30 мин) УФ КЛР у кроликов [30].

Изучение *in vitro* лимбальных роговично-склеральных биоптатов человека, полученных после трансплантации роговицы, обработанных по технологии УФ КЛР, выявило признаки цитотоксичности с активацией апоптоза и снижения клеточной пролиферации (по маркеру Ki-67) эпителиальных клеток лимба [31]. Следует отметить, что авторы использовали биоптаты с признаками патологии роговой оболочки (кератоконус), что, несомненно, влияет на результаты исследования.

Представлены данные морфологических исследований лимба роговицы с помощью конфокальной микроскопии *in vivo* после стандартного и акселерированного ($9 \text{ мВт}/\text{см}^2$ — 10 мин) УФ КЛР у пациентов с прогрессирующим кератоконусом. Через 1–6 мес после операции, выполненной как по стандартному, так и по ускоренному протоколу, не выявлено значимой разницы в плотности эпителиальных клеток центральной роговицы и зоны лимба по сравнению с нормой [32].

R. Shetty и соавт. [33] оценили влияние стандартного и ускоренного ($30 \text{ мВт}/\text{см}^2$ — 3 мин) УФ КЛР на культурируемые *ex vivo* ЛЭК. В группе стандартного протокола выживаемость клеток была значительно ниже, при этом наблюдалась повышенная активность каспаз -3 и -9. На основании этого авторы делают заключение, что акселерированный протокол КЛР может считаться более безопасным для лимбальных структур.

В литературе описан редкий клинический случай развития интраэпителиальной неоплазии конъюнктивы, начальной стадии инвазивной плоскоклеточной карциномы после глубокой передней послойной кератопластики у пациента с кератоконусом, имеющим в анамнезе стандартный УФ КЛР [34].

Важным обстоятельством в процессе УФ-экспозиции при выполнении КЛР является размер светового пятна, сфокусированного на роговице. Безопасность лимбальной зоны при УФ-А-воздействии может гарантировать облучение роговой оболочки пучком гомогенного света диаметром не более 8 мм. Однако в процессе УФ-обработки роговицы при выполнении КЛР возможно незначительное смещение (1–3 мм) глаза пациента, что приводит к освещению ультрафиолетом участков лимба. При этом следует иметь в виду, что наибольшее количество стволовых клеток находится в верхней и нижней частях лимба, а диаметр роговицы человека в горизонтальном меридиане несколько больше, чем в вертикальном. Таким образом, верхняя и нижняя зоны лимба с большой вероятностью могут подвергаться УФ-облучению при выполнении КЛР [35]. Определенную УФ-А-нагрузку лимбальная зона может получить в процессе КЛР при лечении краевой дегенерации роговицы, требующем облучения периферии роговицы [36]. Накопленный к настоящему времени опыт применения УФ КЛР в лечении данного заболевания демонстрирует хорошие функциональные показатели [37, 38].

Большое значение при выполнении УФ КЛР у лиц с дегенеративными заболеваниями роговицы приобретают способы защиты лимбальной зоны от повреждающего воздействия УФ-А-излучения.

Многие современные аппараты для КЛР и источники УФ-излучения оснащены системой диафрагмирования и оптических фильтров, позволяющей изменять диаметр светового пятна, обеспечивать гомогенизацию и равномерное распределение УФ-лучей на поверхности роговицы [39]. Одним из способов обеспечения сохранности лимба можно

считать персонализированный локальный УФ КЛР, детально представленный в работе С.И. Анисимова и соавт. [40]. Целесообразно отметить, что безопасный локальный УФ КЛР с помощью специального устройства, использующийся не только для лечения кератоконуса, но и пеллюцидной маргинальной дегенерации, а также язв роговицы, в том числе и в ускоренном режиме, представлен в серии других экспериментальных и клинических работ [40–44].

Для повышения безопасности лимбальной зоны при стандартном или трансэпителиальном КЛР предложены методики, предусматривающие использование контактной линзы с УФ-фильтром [45] и контактной линзы с окрашенной периферической зоной [46]. Частичную защиту лимба от УФ-лучей во время процедуры КЛР обеспечивает покрытие лимбальной области кольцом из полиметилметакрилата (ПММА) [47]. Предложен способ защиты лимба с помощью кольца из силикона, помещенного на роговицу [48].

В сравнении со стандартным УФ КЛР разнообразные варианты акселерированного клинического протокола, в т. ч. импульсный, могут рассматриваться как перспективные способы протекции лимбальной зоны с удовлетворительными клиническими и функциональными результатами [33, 43, 49, 50].

Известно, что эпителий поглощает около 20% энергии УФ-А-излучения при КЛР [51]. Поэтому трансэпителиальный протокол (Epi-On), не требующий удаления эпителия роговицы, имеет более благоприятный профиль безопасности, является методом, позволяющим ограничить УФ-А-нагрузку на зону лимба и исключить травмирующее воздействие деэпителизации [52]. Стоит здесь добавить, что трансэпителиальный протокол (Epi-On), возможно, менее эффективен [53].

Интенсивность воздействия УФ-А-излучения на роговицу и зону лимба возможно изменить за счет формирования стабильной прекорнеальной рибофлавиновой пленки, посредством применения растворов фотосенсибилизатора разнообразного состава и с различной частотой инстилляций. Известно, что вязкие растворы рибофлавина с дексстраном или гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ) обладают хорошей устойчивостью на поверхности роговицы, оказывая протекторное действие по отношению к ультрафиолету. При этом следует помнить об обезвоживающем действии дексстрана, способного значительно снижать интраоперационную толщину роговицы [54].

Показано, что индуцированные УФ-А-излучением мутации возникают спустя продолжительное время после первоначального воздействия [55]. В связи с этим, очевидно, имеет смысл оценить целесообразность послеоперационной медикаментозной коррекции локального окислительного стресса, вызванного действием активных форм кислорода, образующихся в процессе УФ КЛР с рибофлавином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени УФ КЛР по праву заслужил статус наиболее уникальной, эффективной и самой востребованной технологии лечения эктатических заболеваний роговицы. Достаточно простая и малоинвазивная техника операции делает ее наиболее предпочтительной по сравнению с другими способами хирургической реабилитации пациентов с дегенеративными поражениями роговой оболочки. Представленные в обзоре данные экспериментальных исследований и клинических наблюдений указывают на потенциально существующую возможность развития кроссслинкинг-индущенных повреждений структур лимбальной ниши с появлением признаков цитотоксичности,

активации апоптоза, снижения клеточной пролиферации, вероятностью развития отсроченных клеточных мутаций. В подавляющем большинстве случаев УФ-кросслинкинг обеспечивает удовлетворительные клинические и функциональные результаты, оставаясь наиболее безопасной технологией лечения дегенераций роговицы. Однако при выполнении УФ-кросслинкинга следует обеспечить защиту зоны лимба от нежелательного воздействия УФ-излучения, в частности за счет формирования требуемого диаметра светового пятна (8–9 мм), использования фильтров или защитных колец, исключающих попадание ультрафиолета на периферию роговицы.

Сохраняется необходимость долгосрочных экспериментальных и клинических исследований влияния УФ-А-излучения на чувствительные лимбальные структуры, с тем чтобы при необходимости скорректировать протоколы УФ-кросслинкинга и минимизировать риск возможных осложнений.

Литература/References

- Garg P, Das S, Roy A. Collagen Cross-linking for Microbial Keratitis. *Middleton East Afr J Ophthalmol.* 2017; 24 (1): 18–23. doi: 10.4103/meajo.MEAO_305_16
- Konstantopoulos A, Liu Y-C, Teo EP, et al. Corneal Stability of LASIK and SMILE When Combined With Collagen Cross-Linking. *Transl Vis Sci Technol.* 2019; 8 (3): 21. doi: 10.1167/tvst.8.3.21
- Van Tigchelt L, Van Eijgen J, Delbeke H. Alternative indications for corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2021; 47 (10): 1360–66. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000663
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135 (5): 620–7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
- Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea.* 2007; 26 (4): 385–9. doi: 10.1097/ICO.0b013e3180334f78
- Vetter JM, Tubic-Grozdanis M, Faust M, et al. Effect of various compositions of riboflavin eye drops on the intraoperative corneal thickness during UVA-cross-linking in keratoconus eyes. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2011; 228 (6): 509–14 (In German). doi: 10.1055/s-0031-1273406
- Karotkar KS, Karotkar SA, Bhirud KM, Lakra MS. Comparison of Continuous versus Pulsed Mode in Accelerated Corneal Collagen Cross-linking for Keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2023; 29 (4): 190–5. doi: 10.4103/maejor.meajo_113_23
- Haciagaoglu S, Turhan SA, Toker E. A comparison of conventional and accelerated corneal crosslinking: corneal epithelial remodeling and *in vivo* confocal microscopy analysis. *Int Ophthalmol.* 2024; 44 (1): 87. doi: 10.1007/s10792-024-03020-0
- Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Морфологическая оценка изменений в роговице экспериментальных животных после ультрафиолетового крослинкинга. *Точка зрения. Восток – Запад.* 2021; 1: 66–9. [Khalimov A.R., Usubov E.L. Morphological assessment of changes in the cornea of experimental animals after ultraviolet corneal crosslinking. *Point of View. East – West.* 2021; 1: 66–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-66-69>
- Subasinghe SK, Ogbuehi KC, Mitchell L, Dias GJ. Morphological alterations of the cornea following crosslinking treatment (CXL). *Clin Anat.* 2021; 34 (6): 859–66. doi: 10.1002/ca.23728
- Zamora KV, Miles JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen crosslinking procedure with postoperative use of a contact lens. *Cornea.* 2009; 28 (4): 474–6. doi: 10.1097/ICO.0b013e31818d381a
- Seiler TG, Schmidinger G, Fischinger I, Koller T, Seiler T. Complications of corneal cross-linking. *Ophthalmologe.* 2013; 110 (7): 639–44 (In German). doi: 10.1007/s00347-012-2682-0
- Rana M, Lau A, Aralikatti A, Shah S. Severe microbial keratitis and associated perforation after corneal crosslinking for keratoconus. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2015; 38 (2): 134–7. doi: 10.1016/j.clae.2014.10.004
- Uysal BS, Yaman D, Sarac O, Akcay E, Cagil N. Sterile keratitis after uneventful corneal collagen cross-linking in a patient with Axenfeld-Rieger syndrome. *Int Ophthalmol.* 2019; 39 (5): 1169–73. doi: 10.1007/s10792-018-0907-1
- Krok M, Wroblewska-Czajka E, Kokot J, et al. Retrospective analysis of sterile corneal infiltrates in patients with keratoconus after cross-linking procedure. *J Clin Med.* 2022; 11 (3): 585. doi: 10.3390/jcm11030585
- Pecorella I, Appolloni R, Tiezzi A, Plateroti P, Plateroti R. Histological findings in a failed corneal riboflavin-UVA collagen cross-linking performed for progressive keratoconus. *Cornea.* 2013; 32 (2): 191–5. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182553aac
- Taneri S, Oehler S. Complications after corneal cross-linking. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2015; 232 (1): 51–60 (In German). doi: 10.1055/s-0034-1382963
- Thoft RA. The role of the limbs in ocular surface maintenance and repair. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1989; 192: 91–4. doi: 10.1111/j.1755-3768.1989.tb07099.x1
- Шевлюк Н.Н., Радченко А.В., Стадников А.А. Структурно-функциональные основы физиологической и reparatивной регенерации тканей роговицы. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2019; 8 (2): 82–90. [Shevlyuk N.N., Radchenko A.V., Stadnikov A.A. The structural and functional basis of physiological and reparative regeneration of corneal tissues. *Journal of anatomy and histopathology.* 2019; 8 (2): 82–90 (In Russ.)]. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-2-82-90
- Николаева Л.Р., Ченцова Е.В. Лимбальная клеточная недостаточность. *Вестник офтальмологии.* 2006; 122 (3): 43–6. [Nikolaeva L.R., Chentsova E.V. Limbic cellular insufficiency. *Vestnik oftal'mologii.* 2006; 122 (3): 43–6 (In Russ.)].
- Дубовиков А.С., Гаврилюк И.О., Куликов А.Н. и др. Лимбальная недостаточность: этиология, патогенез, принципы и перспективы хирургического лечения. *Российский офтальмологический журнал.* 2019; 12 (1): 103–11. [Dubovikov A.S., Gavriluk I.O., Kulikov A.N., et al. Limbal stem cell deficiency: etiology, pathogenesis, principles and prospects of surgical treatment. *Russian Ophthalmological Journal.* 2019; 12 (1): 103–11 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-1-103-111>
- Shortt AJ, Secker GA, Munro PM, et al. Characterization of the limbal epithelial stem cell niche: novel imaging techniques permit *in vivo* observation and targeted biopsy of limbal epithelial stem cells. *Stem Cells.* 2007; 25 (6): 1402–9. doi: 10.1634/stemcells.2006-0580
- Dahle J, Kvam E. Induction of delayed mutations and chromosomal instability in fibroblasts after UVA-, UVB-, and X-radiation. *Cancer Research.* 2003 Apr 1; 63 (7): 1464–9. PMID: 12670891
- Sage E, Girard P-M, Francesconi S. Unravelling UVA-induced mutagenesis. *Photochemical & Photobiological Sciences.* 2012; 11 (1): 74–80. doi: 10.1039/c1pp05219e
- Moore JE, Schiroli D, Moore CBT. Potential effects of corneal cross-linking upon the limbus. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 5062064. doi: 10.1155/2016/5062064
- Matalia H, Shetty R, Dhamodaran K, et al. Potential apoptotic effect of ultraviolet-A irradiation during cross-linking: a study on ex vivo cultivated limbal epithelial cells. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96 (10): 1339–45. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301811
- Zamani M, Nejaddehbashi F, Bayati V, Nasrolahi A. Evaluation of effects of riboflavin and/or ultraviolet-A on survival of rat limbal epithelial stem cells in ex-vivo. *Indian J Ophthalmol.* 2023; 71 (1): 75–9. doi: 10.4103/ijo.IJO_1003_22
- Moore J E, Atkinson SD, Azar DT, et al. Protection of corneal epithelial stem cells prevents ultraviolet A damage during corneal collagen crosslinking treatment for keratoconus. *British Journal of Ophthalmology.* 2014; 98 (2): 270–4. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303816
- Wollensak G, Mazzotta C, Kalinski T, Sel S. Limbal and conjunctival epithelium after corneal cross-linking using riboflavin and UVA. *Cornea.* 2011; 30 (12): 1448–54. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182199d7e
- Kozobolis V, Gkika M, Sideroudi H, et al. Effect of Riboflavin/UVA collagen cross-linking on central cornea, limbus and intraocular pressure. Experimental Study in Rabbit Eyes. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2016; 59 (3): 91–6. doi: 10.14712/18059694.2016.96
- Thorsrud A, Nicolaissen B, Drolsum L. Corneal collagen crosslinking *in vitro*: inhibited regeneration of human limbal epithelial cells after riboflavin-ultraviolet-A exposure. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38 (6): 1072–6. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.12.038
- Uçakhan O, Bayraktar B. Morphology of the corneal limbus following standard and accelerated corneal collagen cross-linking (9 mW/cm²) for keratoconus. *Cornea.* 2017; 36 (1): 78–84. doi: 10.1097/ICO.00000000000001029
- Shetty R, Metalia H, Nuijts R, et al. Safety profile of accelerated corneal cross-linking versus conventional cross-linking: a comparative study on ex vivo-cultured limbal epithelial cells. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99 (2): 272–80. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305495
- Krumeich JH, Brand-Saberi B, Chankiewitz V, Chankiewitz E, Guthoff R. Induction of neoplasia after deep anterior lamellar keratoplasty in a CXL-treated cornea. *Cornea.* 2014; 33 (3): 313–6. doi: 10.1097/ICO.0000000000000047
- Pellegrini G, Golisano O, Paterna P, et al. Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface. *The Journal of Cell Biology.* 1999; 145 (4): 769–82. doi: 10.1083/jcb.145.4.769
- Koller T, Schumacher S, Fankhauser F, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet a crosslinking of the paracentral cornea. *Cornea.* 2013; 32 (2): 165–8. doi: 10.1097/ICO.0b013e318269059b
- Spadea L. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg.* 2010; 26 (5): 375–7. doi: 10.3928/1081597X-20100114-03
- Hafezi F, Gatziafas Z, Seiler TG, Seiler T. Corneal collagen cross-linking for Terrien marginal degeneration. *J Refract Surg.* 2014; 30 (7): 498–500. doi: 10.3928/1081597X-20140527-02

39. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles. *The Ocular Surface*. 2013; 11 (2): 65–74. doi: 10.1016/j.jtos.2013.01.002
40. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Мистрюков А.С. Персонализированный (локальный) УФ-кросслинкинг в лечении кератоконуса и экстазий роговицы. *Офтальмология*. 2017; 14 (3): 195–9. [Anisimov S.I., Anisimova S.Y., Mistryukov A.S. Personalized (local) UV-crosslinking as a treatment of keratoconus and corneal ectasia. *Ophthalmology in Russia*. 2017; 14 (3): 195–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-3-195-199>
41. Нероев В.В., Яни Е.В., Иомдина Е.Н., и др. Лечение язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинга (экспериментальное исследование). *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (4): 48–57. [Neroev VV, Yani EV, Iomdina EN, et al. Treatment of corneal ulcers by local ultraviolet crosslinking (an experimental study). *Russian Ophthalmological Journal*. 2020; 13 (4): 48–57 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-48-57>
42. Селиверстова К.Е., Иомдина Е.Н., Яни Е.В. Эффективность и безопасность применения отечественного устройства Кератолинк для лечения пациентов с бактериальной язвой роговицы. *Офтальмология*. 2024; 21 (3): 502–8. [Seliverstov K.E., Iomdina E.N., Yani E.V. Efficiency and safety of the domestic device Keratolink for the treatment of patients with bacterial corneal ulcers. *Ophthalmology in Russia*. 2024; 21 (3): 502–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-3-502-508>
43. Ханджян А.Т., Иомдина Е.Н., Иванова А.В. и др. Эффективность и безопасность применения отечественного устройства Кератолинк в лечении пациентов с кератоконусом I–II стадии и пеллюцидной моргинальной дегенерацией роговицы. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (3): 66–73. [Khandzhyan A.T., Iomdina E.N., Ivanova A.V., et al. Efficiency and safety of the Russian-made Keratolink device used to treat patients with stage I–II keratoconus and pellucid marginal corneal degeneration. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (3): 66–73 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-66-73>
44. Мамакаева И.Р., Плескова А.В., Иомдина Е.Н., Катаргина Л.А. Применение локального УФА-кросслинкинга при язве роговицы у ребенка. Клинический случай. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (3): 123–7. [Mamakaeva I.R., Pleskova A.V., Iomdina E.N., Katargina L.A. Local corneal UVA crosslinking used for corneal ulcer treatment in a child. A clinical case. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (3): 123–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-123-127>
45. Bilgihan K, Yuksel E. A new simple corneal limbal protection technique during corneal collagen cross-linking. *Eye & Contact Lens*. 2015; 41 (2): 130–1. doi: 10.1097/icl.0000000000000144
46. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М., Зайнуллина Н.Б., Харитонов С.В. Способ защиты роговицы и лимбальной зоны глаза от воздействия ультрафиолетового излучения при кросслинкинге. Патент на изобретение RU 2496457. 27.10.2013. [Bikbov M.M., Khalimov A.R., Bikbova G.M., Zainullina N.B., Kharitonov S.V. A method for protecting the cornea and limbal area of the eye from exposure to ultraviolet radiation during crosslinking. RU Patent 2496457. 10.27.2013 (In Russ.)].
47. Jayalalithaa V, Jambulingam M, Gupta N, Padmanabhan P, Madhavan HN. Study on polymethylmethacrylate ring in protecting limbal stem cells during collagen cross-linking. *Ophthalmic Research*. 2013; 50 (2): 113–6. doi: 10.1159/000351644
48. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М. и др. Приспособление офтальмологическое для удержания лекарственного средства на поверхности роговицы. Патент на изобретение RU 94150. 25.01.2010. [Bikbov M.M., Khalimov A.R., Bikbova G.M., et al. Ophthalmic device for retaining a drug on the surface of the cornea. Patent RU 94150. 25.01.2010 (In Russ.)].
49. Çınar Y, Cingü AK, Turkcu FM, et al. Accelerated corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2014; 33 (2): 168–71. doi: 10.3109/15569527.2013.816724
50. Karotkar KS, Karotkar SA, Bhirud KM, Lakra MS. Comparison of continuous versus pulsed mode in accelerated corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2023; 29 (4): 190–5. doi: 10.4103/meajo_113_23
51. Lombardo M, Pucci G, Barberi R, Lombardo G. Interaction of ultraviolet light with the cornea: clinical implications for corneal crosslinking. *Journ Cat & Ref Surg*. 2015; 41 (2): 446–9. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.12.013
52. Wan KH, Ip CKY, Kua WN, et al. Transepithelial corneal collagen crosslinking using iontophoresis versus the Dresden protocol in progressive keratoconus: A meta-analysis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 49 (3): 228–41. doi: 10.1111/ceo.13918
53. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg*. 2009; 35 (3): 540–6. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.11.036
54. Халимов А.Р. Роль декстрана в офтальмологическом растворе рибофлавина для УФ-кросслинкинга роговицы. *Точка зрения. Восток – Запад*. 2018; 1: 136–8. [Khalimov A.R. The role of dextran in ophthalmic riboflavin solution for UV corneal crosslinking. *Point of view. East – West*. 2018; 1: 136–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-1-136-138>
55. Dahle J, Kvam E. Induction of delayed mutations and chromosomal instability in fibroblasts after UVA-, UVB-, and X-radiation. *Cancer Research*. 2003 Apr 1; 63 (7): 1464–9. PMID: 12670891.

Вклад авторов в работу: М.М. Бикбов — концепция статьи, консультирование; А.Р. Халимов — концепция, дизайн, написание и редактирование статьи; Н.Е. Шевчук — консультирование, редактирование статьи; Г.М. Казакбаева — написание и редактирование статьи; Л.И. Гилемзянова, И.Д. Валишин — редактирование статьи.

Authors' contribution: M.M. Bikbov — concept of the article, consulting; A.R. Khalimov — concept, design, writing and editing of the article; N.E. Shevchuk — consulting, editing of the article; G.M. Kazakbayeva — writing and editing of the article; L.I. Gilemzyanova, I.D. Valishin — editing of the article.

Поступила: 26.11.2024. Переработана: 09.01.2025. Принята к печати: 10.01.2025
Originally received: 26.11.2024. Final revision: 09.01.2025. Accepted: 10.01.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУВО БГМУ Минздрава России,
ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Мухаррам Мухтарамович Бикбов — д-р мед. наук, профессор, директор, ORCID 0000-0002-9476-8883

Азат Рашидович Халимов — д-р биол. наук, заведующий научно-инновационным отделом, ORCID 0000-0001-7470-7330

Наталья Евгеньевна Шевчук — д-р биол. наук, заместитель директора по науке, ORCID 0000-0001-8475-531X

Гюлли Мухаррамовна Казакбаева — канд. мед. наук, заведующая отделом офтальмологической и медицинской эпидемиологии, ORCID 0000-0002-0569-1264

Лейсан Ильшатовна Гилемзянова — заведующая лабораторией экспериментальных исследований, ORCID 0000-0002-0583-013X

Искандер Дамирович Валишин — врач-офтальмолог 1-го микрохирургического отделения, ORCID 0000-0002-1811-9320

Для контактов: Азат Рашидович Халимов,
azrakhal@yandex.ru

*Ufa Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University,
90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia*

Mukharram M. Bikbov — Dr. of Med. Sci., professor, director, ORCID 0000-0002-9476-8883

Azat R. Khalimov — Dr. of Biol. Sci., head of the scientific and innovative department, ORCID 0000-0001-7470-7330

Natalya E. Shevchuk — Dr. of Biol. Sci., deputy director of science, ORCID 0000-0001-8475-531X

Gulli M. Kazakbayeva — Cand. of Med. Sci., head of the department of ophthalmological and medical epidemiology, ORCID 0000-0002-0569-1264

Leysan I. Gilemzyanova — head of the laboratory of experimental research, ORCID 0000-0002-0583-013X

Iskander D. Valishin — ophthalmologist of the 1st microsurgical department, ORCID 0000-0002-1811-9320

For contacts: Azat R. Khalimov,
azrakhal@yandex.ru