

Исследование биомеханических свойств различных структур глаза: настоящее и перспективы



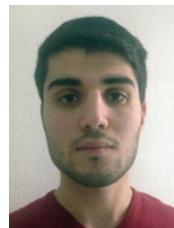
С. Ю. Петров



В. С. Рецинова



С. В. Вострухин



Т. М. Агаджанян

Н. Н. Подгорная

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ул. Россолимо, д. 11А, 119021, Москва, Россия

Кафедра глазных болезней государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, ул. Россолимо, д. 11А, 119021, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 8–14

Несмотря на то, что из-за небольшого размера глазного яблока проведение биомеханических исследований несколько затруднительно, в последние годы было накоплено немало данных по биомеханике глаза. Изучение свойств склеры и решетчатой пластинки помогло понять механизмы развития миопии и открытоугольной глаукомы, радужки и трабекулярной сети — патогенез закрытоугольной глаукомы, стекловидного тела — возникновение отслойки сетчатки и особенности доставки лекарственных средств, роговицы — патогенез кератоконуса, капсулы хрусталика — механизм развития катаракты. В обзоре дается описание современного состояния исследований биомеханических свойств отделов глаза (роговицы, склеры, хрусталика и решетчатой пластинки). Приведены результаты зарубежных и отечественных исследований экспериментального и клинического характера. Продемонстрировано влияние изменений биомеханических свойств глаза на этиологию ряда офтальмологических заболеваний. Показано важное значение изучения биомеханики глаза для разработки новых методов диагностики, терапевтического и хирургического лечения. Приведены результаты изучения влияния биомеханических свойств роговицы на этиологию и патогенез развития кератоконуса и их вклад в механизм эффекта кераторефракционной хирургии, описано влияние роговицы на точность тонометрических измерений. Отдельным направлением биомеханических исследований является изучение свойств склеры, их взаимодействие с офтальмотонусом и связь с прогрессирующей миопией. Важной анатомо-физиологической структурой признан аккомодационный аппарат глаза, включающий цилиарное тело и хрусталик. Именно исследовательские работы последних лет позволяют получить ответы на вопросы возрастного снижения аккомодации, связанного с инволюционными процессами в хрусталике. Изучение одного из определяющих факторов развития глаукомной оптической нейропатии — поведения структур диска зрительного нерва в зависимости от колебаний внутриглазного давления — также имеет прямое отношение к биомеханике глаза и находит отражение в серии биомеханических исследований.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: биомеханика глаза, роговица, склера, хрусталик, решетчатая пластинка, ригидность, гистерезис, внутриглазное давление, глаукома.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Ocular biomechanics study: current state and perspectives

S. Yu. Petrov, N. N. Podgornaya, V. S. Reshchikova, S. V. Vostukhin, T. M. Agadzhanyan

Research Institute of Eye Diseases, 11A, Rossolimo Str. Moscow, 119021, Russia;

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 11A, Rossolimo Str. Moscow, 119021, Russia

SUMMARY

Despite the fact that the eye represents a challenge for biomechanical research due to its size, over the last two decades, much data on ocular biomechanics were accumulated. Scleral and lamina cribrosa biomechanics contribute to our understanding of myopia and open-angle glaucoma; iris and trabecular meshwork biomechanics to that of angle-closure glaucoma; vitreous biomechanics to that of retinal detachment and ocular drug delivery; corneal biomechanics to that of keratoconus; and lens capsule biomechanics to that of cataract. This paper offers a general overview of recent advances in corneal, scleral, crystalline lens, and lamina cribrosa biomechanics and summarizes the results of experimental and clinical studies. Ocular biomechanics abnormalities affect etiology of many eye diseases. Ocular biomechanics plays an important role in the development of novel diagnostic methods, therapeutic and surgical procedures. Corneal biomechanics impacts etiology and pathogenesis of keratoconus as well as tonometry accuracy and explains corneal refractive surgery effect. Scleral biomechanics is associated with IOP and progressive myopia. Accommodative apparatus (ciliary body and crystalline lens) is an important anatomic physiological structure. Recent studies uncovered the causes of age-related loss of accommodation as a result of lens involution. Optic nerve head abnormalities due to IOP fluctuations are the key factor of glaucomatous neuropathy. They are directly associated with ocular biomechanics as well.

Financial disclosure: Authors have no financial or property interests related to this article.

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: ocular biomechanics, cornea, sclera, lens, lamina cribrosa, stiffness, hysteresis, intraocular pressure, glaucoma.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 8–14

Биомеханика изучает происхождение и приложение сил, действующих внутри и вне живого организма, на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровне, а также в организме в целом. Она существенно расширяет знания о физиологии и патофизиологии человека, позволяя не только понимать и прогнозировать изменения, ремоделирование и недостаточность органов и тканей, но и разрабатывать принципиально иные новые индивидуальные подходы к ведению больных, постановке диагноза, формулированию прогноза и лечению патологических состояний, обусловленных нарушением биомеханики. В офтальмологии достижения биомеханики до сих пор находили ограниченное применение. Глаз традиционно считают оптической, а не биомеханической системой. Однако несмотря на то, что из-за небольшого размера глазного яблока проведение биомеханических исследований затруднительно, за последние годы накоплено немало данных по биомеханике глаза. Изучение свойств склеры и решетчатой пластинки помогло понять механизмы развития миопии и открытоугольной глаукомы, радужки и трабекулярной сети — патогенез закрытоугольной глаукомы, стекловидного тела — возникновение отслойки сетчатки и особенности доставки лекарственных средств, роговицы — патогенез кератоконуса, капсулы хрусталика — механизм развития катаракты. И хотя возможности проведения фундаментальных исследований в этом направлении ограничены, многие из этих аспектов в конечном итоге могут найти применение в практической офтальмологии.

БИОМЕХАНИКА РОГОВИЦЫ

Для большинства офтальмологов понятие биомеханических свойств глаза ассоциируется в первую оче-

редь с роговицей. Во многом это оправдано, поскольку именно роговица является уникальным примером взаимосвязи между структурой и исполняемыми функциями. Малейшие изменения пространственной геометрии роговицы, определяемой ее анатомией, механическими свойствами и биологическими процессами, незамедлительно отражаются на особенностях восприятия визуальной информации. Поддержание механической целостности предполагает стабильность кривизны роговицы и ее устойчивость к гидратации и различным нагрузкам [1].

Строма и боуменова мембрана обеспечивают прочность роговицы за счет коллагеновых волокон. Считается, что матрикс стромы по весу состоит из воды примерно на 78% [2].

Толщу роговицы пронизывают сотни коллагеновых фибрилл. Их разрывы в периферических отделах обуславливают осевое уплощение, чем объясняются рефракционный эффект астигматической кератотомии и гиперметропический сдвиг после фотоабляции [3].

Преимущественно концентрическое расположение коллагеновых фибрилл на периферии роговицы сохраняет пропорции лимбальной зоны, а при их рассечении роговица уплощается в центре, что можно наблюдать после радиальной кератотомии [4-7].

Передняя часть стромы содержит больше коллагена и поперечно ориентированных волокон [8], что обеспечивает логарифмическое нарастание эластичности роговицы от задней стромы к передней [8].

Результаты исследований у пациентов с кератоконусом свидетельствуют о том, что нарушение привычной ориентации коллагеновых волокон, фрагментация боуменовой мембраны и отсутствие в ней характерных поперечных коллагеновых сшивок могут стать причи-

ной снижения эластичности роговицы и сдвига слоев роговицы относительно друг друга [9].

Исследования биомеханических свойств роговицы развиваются по трем основным направлениям: экспериментальные исследования, математическое моделирование и прижизненное изучение. Задачей экспериментальных исследований является изучение отдельной биологической ткани вне ее естественного окружения, например, выявление изменений в роговице или склере на основании изучения свойств отдельных фрагментов этих тканей. Научно-практическая значимость таких исследований ограничена из-за структурно-функционального единства фиброзной оболочки глаза, а также влияния содержимого глазного яблока и придаточного аппарата на ее биомеханические свойства [10, 11].

В настоящее время единственным доступным устройством для оценки свойств роговицы является анализатор реакций глаза (ORA, Reichert, США). В основе принципа его работы лежит методика модифицированной пневмотонометрии, посредством которой определяется динамика деформации роговицы и восстановления ее формы под действием динамической воздушной волны. Ключевым параметром является корнеальный гистерезис (КГ), т.е. разница между двумя показателями аппланационного давления, регистрируемого в момент уплощения роговицы и ее возвращения в исходное положение с восстановлением прежней формы. Эта величина отражает вязкое затухание колебаний в роговице и прочих структурах [12, 13].

Данные двунаправленной пневмоаппланации роговицы характеризуют биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза в целом [14-17]. При этом на результаты влияют свойства роговицы, что связано с непосредственным воздействием на нее в процессе исследования.

При кератоконусе значение КГ и другого связанного с ним параметра — фактора резистентности роговицы (ФРР) — уменьшается, что свидетельствует о нарушении вязкого затухания колебаний в случае кератэктазии. Амплитуда их снижения коррелирует со стадией кератоконуса, однако чувствительность и специфичность КГ и ФРР недостаточны для того, чтобы дифференцировать норму от начального или скрытого кератоконуса [18].

На основе анализа биомеханических свойств роговицы предложен метод динамической пневмоимпрессии, который по результатам противодействия роговицы струе воздуха в начале и конце процесса вдавливания (импрессии) позволяет выделить локальные напряжения роговицы, характеризующие исключительно ее биомеханические свойства и выраженные как коэффициент упругости [13].

Офтальмотонус является значимым фактором, оказывающим влияние на вязко-эластические свойст-

ва фиброзной оболочки. Исходя из этого, исследование ее биомеханических свойств должно проводиться с учетом внутриглазного давления (ВГД). Наибольшее влияние повышение ВГД оказывает на КГ и ФРР, тогда как коэффициент упругости и эластоподъем в меньшей степени зависят от уровня ВГД [19]. И наоборот, выявлено, что практически все тонометрические показатели зависят от упругих свойств роговицы [11, 20, 21].

Сниженная жесткость фиброзной оболочки глаза может приводить к недооценке истинного уровня ВГД и гипердиагностике нормотензивной глаукомы. При использовании в качестве диагностического критерия значения роговично-компенсированного ВГД у 72,9% пациентов с ранее выявленной нормотензивной глаукомой была диагностирована первичная открытоугольная глаукома [22, 23].

Потенциально в клиническую практику могут быть внедрены новейшие экспериментальные методики трехмерной оценки свойств роговицы, в частности, ультразвуковая визуализация сдвига слоев роговицы относительно друг друга, оптическая когерентная эластография роговицы и микроскопия с рассеиванием света Бриллюэна [24].

Основным препятствием корректному математическому моделированию является анизотропность роговицы. Этот фактор отчасти затрудняет прогнозирование эффекта рефракционных операций [25-28].

Тенденцией последних лет можно считать построение моделей специфической геометрии роговицы, учаваемой с помощью различной визуализирующей аппаратуры. Примером данного подхода является компьютерный анализ результатов кроссликинга роговичного коллагена при морфологически разной геометрии кератоконуса [29, 30].

БИОМЕХАНИКА СКЛЕРЫ

Склера составляет вместе с роговицей единую структуру — фиброзную оболочку глаза. Прижизненные биомеханические исследования не могут выделить отдельные свойства роговицы или склеры. Именно фиброзная оболочка участвует в формировании ВГД, а ее свойства определяют погрешность при тонометрических исследованиях [31].

Стресс, создаваемый повышением офтальмотонуса при глаукоме, считается одним из ведущих факторов повреждения структур диска зрительного нерва (ДЗН). Есть данные в пользу того, что глаукоматозное повреждение ДЗН обусловлено изменениями соединительной ткани склеры. По данным Quigley и соавт., больше всего аксонов ганглионарных клеток гибнет именно в зоне максимальной выраженности физической деформации [32].

Считается, что пациенты с аксиальной миопией более подвержены риску глаукомы, что связано с изменением механических свойств фиброзной оболочки

глаза, в частности, с истончением склеры [33]. В условиях *in vivo* и *in vitro* доказано, что при глаукоме ригидность склеры повышается [34, 35].

Склера реагирует на изменение ВГД по-разному, что может оказывать как отрицательное, так и положительное влияние на выживание ганглионарных клеток сетчатки. В опытах на мышах, крысах и обезьянах с моделированием повышенного ВГД были получены данные, релевантные для глаукомы человека [36].

Астроциты ДЗН мышей по своей структуре напоминают коллагеновую решетчатую пластинку приматов, а склера мышей имеет такую же молекулярную структуру, как склера человека [37]. Внеклеточный матрикс содержит преимущественно коллаген I типа. Коллагеновые пластинки переплетаются, формируя структуру, похожую на баскетбольную корзину. В перипапиллярной области коллагеновые и эластические волокна располагаются концентрически, окружая ДЗН [38]. При глаукоме происходит выраженное растяжение перипапиллярной склеры с углублением и расширением экскавации ДЗН. Впрочем, неизвестно, больше или меньше восприимчивы структуры глаза человека к глаукоматозному повреждению, если исходно склера более ригидна. Считается, что меньшая восприимчивость к глаукоматозному повреждению ассоциирована с исходно большей ригидностью склеры, стабильностью толщины фибриллярного компонента склеры и устойчивостью к деформации при повышении ВГД. Необходимы дальнейшие исследования для доказательств возможностей защиты ганглионарных клеток с помощью данных методов.

Более крутой подъем кривой, выражающей зависимость напряжения от деформации, имеет место при кросслинкинге роговичного коллагена, который выполняется по поводу кератоконуса. Не исключено, что уменьшение растяжимости перипапиллярной склеры в результате кросслинкинга сможет увеличить трансламинарный градиент давления, сделав глаз более восприимчивым к глаукоматозному повреждению. Важно также, чтобы кросслинкинг был дозированным, что предполагает либо разработку метода для определения дозирования лечения, либо проведение лечения несколькими короткими процедурами. Необходимы способы оценки механических свойств склеры *in vivo*, возможно, посредством технологий визуализации с индукцией колебаний ВГД [39].

Если снижение ригидности склеры дает положительный результат, то в качестве агентов, «мишенью» для которых служат коллагеновые и неколлагеновые элементы, могут быть рассмотрены известные ферменты — коллагеназа, эластаза, хондроитиназа или гиалуронидаза, возможность чего продемонстрировал Migrienne [40]. Еще одной перспективной методикой считается модуляция ответа фибробластов склеры на повышение ВГД. Имеющаяся при синдроме Марфана му-

тация фибриллина-1 обуславливает активацию трансформирующего фактора роста (ТФР) β , что приводит к расслоению стенки аорты, подвывиху хрусталика и миопии высокой степени. Показано, что при глаукоме в трабекулярной сети и ДЗН усиливается экспрессия данного фактора. Его антагонист, лозартан, замедляет прогрессирующее расширение аорты, а следовательно, терапия, направленная на подавление экспрессии ТФР- β (например, лозартан) может положительно модулировать ответ склеры на повышенное ВГД [41].

БИОМЕХАНИКА ХРУСТАЛИКА

Главной функцией хрусталика считается процесс аккомодации, т.е. фокусировки световых лучей, исходящих от объекта, что позволяет сформировать на сетчатке высококонтрастное изображение. Аккомодация представляет собой биомеханический процесс с участием цилиарной мышцы, соединяющейся с капсулой хрусталика посредством цинновых связок. При расслаблении цилиарной мышцы хрусталик уплощается, фокусное расстояние увеличивается, при ее сокращении хрусталик приобретает округлую форму, а фокусное расстояние уменьшается. С возрастом аккомодационная способность снижается, и к 50 годам пациенты предъявляют характерные пресбиопические жалобы. Долгое время считалось, что по мере старения способность цилиарной мышцы к сокращению снижается. Однако согласно экспериментальным данным, функция цилиарной мышцы может сохраняться даже при существенном снижении объема аккомодации [42].

Доказано, что с возрастом хрусталик увеличивается в размере, что отражается на изменении его оптических и механических свойств [43–45]. Согласно общепринятому мнению, возрастное увеличение плотности хрусталика служит первичной причиной пресбиопии, поскольку вещество хрусталика теряет эластичность, что ограничивает аккомодационный потенциал. Это было продемонстрировано в ходе исследований на извлеченном хрусталике человека и животных с применением различных методик — «spinning cup», механического растяжения, напряжения-деформации и акустической радиационной силы в пузырьковой среде [46].

В настоящее время механические свойства хрусталика считаются весьма переменными. Так, Рау оценивал возрастное уплотнение хрусталика посредством теста на вдавление и обнаружил, что кортикальные слои несколько мягче ядра [47]. По результатам реометрии сдвига на замороженных хрусталиках было подтверждено возрастное повышение пространственного модуля хрусталика, однако оказалось, что у молодых лиц плотность ядра меньше, чем плотность кортикальных масс [48].

Таким образом, вопрос изменения плотности хрусталика с возрастом, а также зависимости объема ак-

комодации от пространственного модуля хрусталика остается открытым.

Считается, что в настоящее время не существует неинвазивных клинических методов определения эластичности хрусталика *in vivo* с доказанной эффективностью. С помощью магнитно-резонансной и оптической когерентной томографии (ОКТ) можно проанализировать изменения хрусталика в процессе аккомодации, однако они не позволяют оценить его биомеханические свойства. Эластография и ультразвук характеризуются малым пространственным разрешением и чувствительностью [49-51].

Современные способы коррекции пресбиопии пока не позволяют восстанавливать способность к активному изменению диоптрической силы глаза. Понимание биомеханики хрусталика должно помочь в разработке современных стратегий лечения [52-54]. Возможно, в будущем в практику войдут методы лекарственного разрыва химических связей, образование которых приводит к уплотнению хрусталика, лазерного размягчения хрусталика, замены вещества хрусталика на биосовместимый полимерный материал.

БИОМЕХАНИКА РЕШЕТЧАТОЙ ПЛАСТИНКИ

Считается, что механизмы повреждения ДЗН и решетчатой пластинки изучены недостаточно. ДЗН зачастую рассматривается как «слабое место» заднего полюса глаза, что объясняется преимущественно разреженностью соединительной ткани в этой зоне по сравнению со склерой. Решетчатая пластинка обеспечивает структурную поддержку аксонов ганглиозных клеток. Не исключено, что недостаточная поддержка самой решетчатой пластинки становится триггером тех изменений, которые провоцируют повреждение их аксонов. Исследования методом моделирования свидетельствуют о том, что биомеханические свойства решетчатой пластинки и склеры тесно связаны. Они образуют единую систему, в которой чувствительность решетчатой пластинки к повышению ВГД зависит от комплексных взаимодействий анатомических и механических характеристик [55].

Гистоморфологические исследования позволяют путем гистоморфометрии оценить изменения, вызванные резким подъемом ВГД (смещение слоев решетчатой пластинки) [56], выявить нарушения в структуре решетчатой пластинки, характерные для глаукомы (утолщение решетчатой пластинки на ранней стадии заболевания и ее истончение на поздних стадиях), и идентифицировать лиц с повышенным риском развития глаукомы (истончение решетчатой пластинки при миопии [57].

Благодаря появлению ОКТ в последние годы был достигнут существенный прогресс в изучении структуры и биомеханики решетчатой пластинки. Этот метод обеспечивает визуализацию глубоких слоев ДЗН,

включая саму решетчатую пластинку [58]. Технология и методы ОКТ претерпели ряд усовершенствований, благодаря которым стала возможной морфометрия решетчатой пластинки. Адаптивная оптика, системы с перестраиваемой длиной волны, увеличение длины волны и технологии увеличения глубины изображения и компенсации изображения [59] — все это помогает подробно охарактеризовать решетчатую пластинку. В последние годы удалось добиться немалых успехов в визуализации и изучении микроструктуры решетчатой пластинки в условиях *in vivo* посредством ОКТ, сканирующей лазерной офтальмоскопии или комбинации этих методов [60].

Внедрение указанных методик для оценки структуры и биомеханики решетчатой пластинки является весьма многообещающим в плане возможности получить специфические данные, которые затем могут быть экстраполированы на клиническую практику и использованы для изучения механизмов развития глаукомной оптической нейропатии. Экспериментальные методики и модели, в свою очередь, призваны определить, насколько сильны или слабы у конкретного индивидуума задний полюс глаза и решетчатая пластинка, а также что произойдет с этими структурами на фоне ряда вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Быстрый прогресс биомеханических исследований ускоряет внедрение их результатов в клиническую практику. Так, сложно представить популяризацию кераторефракционной хирургии и процедуры кросслинkinга без многочисленных фундаментальных исследований. Изучение возможностей внедрения данных по биомеханике глаза в практическую офтальмологию, будь то рефракционная хирургия, лечение глаукомы, устранение блока угла передней камеры, хирургия катаракты или коррекция пресбиопии, сделают более тесным взаимодействие клиники с фундаментальными исследованиями и биомедицинской инженерией. Именно взаимодействие между этими разными, но связанными между собой дисциплинами позволит закрыть брешь между фундаментальными знаниями по биомеханике глаза и их практическим применением. Наиболее сложная задача исследований по биомеханике глаза состоит в количественной оценке биомеханических свойств тканей глаза индивидуума в условиях *in vivo*. Благодаря совершенствованию технологий визуализации и цифровой обработки изображений это становится реальностью.

Одна из ключевых задач состоит в том, чтобы на основании теоретических и практических данных по биомеханике разработать алгоритмы лечения различных офтальмологических заболеваний. Скорее всего, впервые это станет реальностью в рефракционной хирургии и хирургии роговицы. Если говорить

о кроссликинге роговичного коллагена по поводу кератоконуса, то он и является тем методом лечения, который напрямую влияет на биомеханические свойства роговицы, тормозя прогрессирование патологического процесса. Учитывая то, сколько кераторефракционных операций проводится в наши дни и какова их стоимость, можно предполагать, что достижения, связанные с биомеханикой, приживутся в офтальмологии очень быстро, если будет показано, что они улучшают исходы вмешательств или снижают риск осложнений. То же самое справедливо в отношении пресбиопии и миопии, особенно высокой степени. Их большая распространенность может стимулировать внедрение результатов исследований по биомеханике в практику. В случае открытоугольной глаукомы все несколько

сложнее. В обзоре представлены экспериментальные данные, которые подтверждают справедливость гипотезы о значимости биомеханических свойств склеры для развития глаукомы. Перед тем, как всерьез попытаться внедрить соответствующую стратегию в клиническую офтальмологию, нужно научиться оценивать биомеханические характеристики склеры и решетчатой пластинки в клинических условиях.

Таким образом, биомеханика глаза имеет важное значение для многих отраслей офтальмологии. Хочется надеяться, что растущий интерес к этой относительно новой сфере исследований будет стимулировать ученых и клиницистов к объединению усилий для дальнейшего развития этой дисциплины и в конечном итоге улучшения качества жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Rom M.E., Keller W.B., Meyer C.J., Meisler D.M., Chern K.C., Lowder C.Y., Seicic M. Relationship between corneal edema and topography. *CLAO J.* 1995; 21 (3): 191-194.
- Baum J.P., Maurice D.M., McCarey B.E. The active and passive transport of water across the corneal endothelium. *Exp. Eye Res.* 1984; 39 (3): 335-342.
- Dupps W.J. Jr., Roberts C. Effect of acute biomechanical changes on corneal curvature after photokeratectomy. *J. Refract. Surg.* 2001; 17 (6): 658-669.
- Avetisov S.E., Egorova G.B., Fedorov A.A., Bobrovskikh N.V. [Confocal microscopy of the cornea. Report 1. Normal morphological pattern]. *Konfokal'naya mikroskopiya rogovitsy. Soobshchenie 1. Osobennosti normal'noy morfologicheskoy kartiny. [Annals of Ophthalmology]. Vestnik Oftal'mologii.* 2008; 124 (3): 3-5. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Egorova G.B., Fedorov A.A., Bobrovskikh N.V. [Confocal microscopy of the cornea. Report 2. Morphological changes in keratoconus]. *Konfokal'naya mikroskopiya rogovitsy. Soobshchenie 2. Morfologicheskie izmeneniya pri keratokonusе. [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii.* 2008; 124 (3): 6-9. (in Russ.).
- Avetisov S.E. [Current aspects of refractive abnormalities correction]. *Sovremennye aspekty korektsii refraktsionnykh narusheniy. [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii.* 2004; 120 (1): 19-22. (in Russ.).
- Meek K.M., Newton R.H. Organization of collagen fibrils in the corneal stroma in relation to mechanical properties and surgical practice. *J. Refract. Surg.* 1999; 15 (6): 695-699.
- Winkler M., Shoa G., Xie Y., Petsche S.J., Pinsky P.M., Juhasz T., Brown D.J., Jester J.V. Three-dimensional distribution of transverse collagen fibers in the anterior human corneal stroma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (12): 7293-7301.
- Dawson D.G., Randleman J.B., Grossniklaus H.E., O'Brien T.P., Dubovy S.R., Schmack I., Stulting R.D., Edelhauser H.F. Corneal ectasia after excimer laser keratorefractive surgery: histopathology, ultrastructure, and pathophysiology. *Ophthalmology.* 2008; 115 (12): 2181-2191.
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [Corneal biomechanics: clinical importance, evaluation, systemization of study approaches]. *Biomechanicheskie svoystva rogovitsy: klinicheskoe znachenie, metody issledovaniya, vozmozhnosti sistematizatsii podkhodov k izucheniyu. [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii.* 2010; 126 (6): 3-7. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [The study of corneal biomechanics effect on intraocular pressure measurements]. *Issledovanie vliyaniya biomekhanicheskikh svoystv rogovitsy na pokazateli tonometrii. [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2009; 29 (4): 30-33. (in Russ.).
- Bikbov M.M., Surkova V.K. [Corneal collagen crosslinking in keratoconus treatment. A review]. *Metod perekrestnogo svyazyvaniya kollagena rogovitsy pri keratokonusе. Obzor literatury. [Ophthalmology]. Oftal'mologiya.* 2014; 11 (3): 13-18. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Novikov I.A., Bubnova I.A., Antonov A.A., Sipliviy V.I. Determination of corneal elasticity coefficient using the ORA database. *J. Refract. Surg.* 2010; 26 (7): 520-524.
- Erichiev V.P., Eryomina M.V., Yakoubova L.V., Arefyeva U.A. [Ocular Response Analyzer in cornea viscoelasticity evaluation in normal eyes]. *Analizator biomekhanicheskikh svoystv glaza v otsenke vyazko-elasticheskikh svoystv rogovitsy v zdorovykh glazakh. [Glaucoma]. Glaukoma.* 2007; (1): 11-15. (in Russ.).
- Eryomina M.V., Erichiev V.P., Yakoubova L.V. [The effect of central corneal thickness on intraocular pressure in normal and glaucomatous eyes]. *Vliyanie tsentral'noy tolshchiny rogovitsy na uroven' vnutriglaznogo davleniya v norme i pri glaukome. [Glaucoma]. Glaukoma.* 2006; (4): 78-83. (in Russ.).
- Arutunyan L.L., Erichiev V. P., Filippova O.M., Akopyan A.I. [Cornea viscoelastic properties in primary open-angle glaucoma]. *Vyazkoelasticheskie svoystva rogovitsy pri pervichnoy otkrytougol'noy glaukome. [Glaucoma]. Glaukoma.* 2007; (1): 62-65. (in Russ.).
- Akopyan A.I., Erichiev V.P., Iomdina E. N. [Value of fibrous capsule biomechanical properties in interpreting of glaucoma, myopia and their combination development]. *Tsennost' biomekhanicheskikh parametrov glaza v traktovke razvitiya glaukomy, miopii i sochetannoy patologii. [Glaucoma]. Glaukoma.* 2008; (1): 9-14. (in Russ.).
- Kirwan C., O'Malley D., O'Keefe M. Corneal hysteresis and corneal resistance factor in keratoectasia: findings using the Reichert ocular response analyzer. *Ophthalmologica.* 2008; 222 (5): 334-337.
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [Experimental research of cornea mechanical properties in normotensive and primary open-angle glaucoma patients]. *Issledovanie biomekhanicheskikh svoystv rogovitsy u patsientov s normotenzivnoy i pervichnoy otkrytougol'noy glaukomoy. [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii.* 2001; 3: 83. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Petrov S.Yu., Bubnova I.A., Antonov A.A., Avetisov K.S. [Central corneal thickness effect on tonometry results (a review)]. *Vliyanie tsentral'noy tolshchiny rogovitsy na rezul'taty tonometrii (obzor literatury). [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii.* 2008; 124 (5): 1-7. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Petrov S.Yu., Bubnova I.A., Avetisov K.S. [Possible effect of corneal thickness on IOP level]. *Vozmozhnoe vliyanie tolshchiny rogovitsy na pokazatel' vnutriglaznogo davleniya. [Current Diagnostic and Treatment Methods of Corneal and Scleral Disorders]. Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya zabolevaniy rogovitsy i sklery.* 2007: 240-242. (In Russ.).
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [Age-related changes of ocular fibrous tunic biomechanical properties]. *Vozrastnye izmeneniya biomekhanicheskikh svoystv fibroznoy obolochki glaza. [Glaucoma]. Glaukoma.* 2013; 3: 10-15. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Petrov S.Yu., Antonov A.A. [Corneal resistance factor in tonometry result interpreting]. *Znachenie faktora rezistentnosti rogovitsy v traktovke rezul'tatov tonometrii. [Glaucoma]. Glaukoma.* 2012; 1: 12-15. (in Russ.).
- Scarcelli G., Kling S., Quijano E., Pineda R., Marcos S., Yun S.H. Brillouin microscopy of collagen crosslinking: noncontact depth-dependent analysis of corneal elastic modulus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (2): 1418-1425.
- Avetisov S.E., Voronin G.V. [Experimental research of corneal mechanical properties after excimer laser photoablation]. *Eksperimental'noe issledovanie biomekhanicheskikh kharakteristik rogovitsy posle eksimerlazernoy fotoablyatsii. [Clinical Ophthalmology]. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2001; 3: 83. (In Russ.).

26. Avetisov S.E., Mamikonyan V.R. [Keratofractive surgery]. *Keratofraksionnaya khirurgiya*. Moscow, Poligran, 1993. (in Russ.).
27. Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Zavalishin N.N., Nenyukov A.K. [Experimental study of corneal and adjacent scleral mechanical properties]. Eksperimental'noe issledovanie mekhanicheskikh kharakteristik rogovitsy i prilgayushchikh uchastkov sklery. [Ophthalmological Journal]. *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 1988; 4: 233-237. (in Russ.).
28. Avetisov S.E. [Current approaches to refractive abnormalities correction]. Sovremennye podkhody k korektsii refraktsionnykh narusheniy. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2006; 122 (1): 3-8. (in Russ.).
29. Roy A.S., Dupps W.J. Jr. Patient-specific computational modeling of keratoconus progression and differential responses to collagen cross-linking. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (12): 9174-9187.
30. Avetisov S.E., Budzinskaya M.V., Likhvantseva V.G. [Photodynamic therapy: perspectives of its use in ophthalmology]. Fotodinamicheskaya terapiya: perspektivy primeneniya v oftal'mologii. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2005; 121 (5): 3-6. (in Russ.).
31. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [Normal values of biomechanical parameters of fibrous tunic of the eye]. K voprosu o normal'nykh znacheniyakh biomekhanicheskikh parametrov fibroznoy obolochki glaza. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2012; 11 (3): 5-11. (in Russ.).
32. Quigley H.A., Addicks E.M. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch. Ophthalmol.* 1981; 99 (1): 137-143.
33. Boland M.V., Quigley H.A. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *J. Glaucoma*. 2007; 16 (4): 406-418.
34. Coudrillier B., Tian J., Alexander S., Myers K.M., Quigley H.A., Nguyen T.D. Biomechanics of the human posterior sclera: age- and glaucoma-related changes measured using inflation testing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (4): 1714-1728.
35. Ebner A., Wagels B., Zinkernagel M.S. Non-invasive biometric assessment of ocular rigidity in glaucoma patients and controls. *Eye (Lond)*. 2009; 23 (3): 606-611.
36. Wong A.A., Brown R.E. A neurobehavioral analysis of the prevention of visual impairment in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (9): 5956-5966.
37. Zhou J., Rappaport E.F., Tobias J.W., Young T.L. Differential gene expression in mouse sclera during ocular development. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47 (5): 1794-1802.
38. Yan D., McPheeters S., Johnson G., Utzinger U., Vande Geest J.P. Microstructural differences in the human posterior sclera as a function of age and race. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (2): 821-829.
39. Tang J., Liu J. Ultrasonic measurement of scleral cross-sectional strains during elevations of intraocular pressure: method validation and initial results in posterior porcine sclera. *J. Biomech. Eng.* 2012; 134 (9): 091007.
40. Muriene B.J., Nguyen C.T. D., eds. Proteoglycan contribution to the mechanical behavior of the porcine posterior sclera. ASME 2012 Summer Bioengineering Conference; 2012: American Society of Mechanical Engineers.
41. Habashi J.P., Judge D.P., Holm T.M., Cohn R.D., Loeys B.L., Cooper T.K., Myers L., Klein E.C., Liu G., Calvi C., Podowski M., Neptune E.R., Halushka M.K., Bedja D., Gabrielson K., Rifkin D.B., Carta L., Ramirez F., Huso D.L., Dietz H.C. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006; 312 (5770): 117-121.
42. Ostrin L.A., Glasser A. Edinger-Westphal and pharmacologically stimulated accommodative refractive changes and lens and ciliary process movements in rhesus monkeys. *Exp. Eye Res.* 2007; 84 (2): 302-313.
43. Belaidi A., Pierscionek B.K. Modeling internal stress distributions in the human lens: can opponent theories coexist? *J. Vis.* 2007; 7 (11): 1-12.
44. Avetisov S.E., Kazarian E.E., Mamikonyan V.R., Sheludchenko V.M., Litvak I.I., Volachev K.A., Feygin A.A. [Complex evaluation of accommodative asthenopia in the use of video monitors of various design]. Rezul'taty kompleksnoy otsenki akkomodativnoy astenopii pri rabote s videomonitorami razlichnoy konstruktii. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2004; 120 (3): 38-40. (in Russ.).
45. Avetisov S.E., Lipatov D.V. [Functional outcomes of aphakia correction with various methods]. Funktsional'nye rezul'taty razlichnykh metodov korektsii afakii. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2000; 116 (4): 12-15. (in Russ.).
46. Erpelding T.N., Hollman K.W., O'Donnell M. Mapping age-related elasticity changes in porcine lenses using bubble-based acoustic radiation force. *Exp. Eye Res.* 2007; 84 (2): 332-341.
47. Pau H., Kranz J. The increasing sclerosis of the human lens with age and its relevance to accommodation and presbyopia. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1991; 229 (3): 294-296.
48. Hollman K.W., O'Donnell M., Erpelding T.N. Mapping elasticity in human lenses using bubble-based acoustic radiation force. *Exp. Eye Res.* 2007; 85 (6): 890-893.
49. Greenleaf J.F., Fatemi M., Insana M. Selected methods for imaging elastic properties of biological tissues. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2003; 5: 57-78.
50. Avetisov S.E., Kharlap S.I., Markosian A.G., Safonova T.N., Likhvantseva V.G., Nasnikova I.I. [Ultrasound dimensional clinical analysis of normal lacrimal gland orbital part]. Ul'trazvukovoy prostranstvennyy klinicheskii analiz orbital'noy chasti sleznoy zhelezy v norme. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2006; 122 (6): 14-16. (in Russ.).
51. Avetisov S.E., Kharlap S.I. [Ultrasound dimensional analysis of eye and orbit]. Ul'trazvukovoy prostranstvennyy analiz sostoyaniya glaza i orbity. [Russian Ophthalmological Journal]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2008; 1 (1): 10-16. (in Russ.).
52. Avetisov S.E., Lipatov D.V., Fedorov A.A. [Morphological abnormalities in lens zonules and capsule weakness]. Morfologicheskie izmeneniya pri nesostoyatel'nosti svyazочно-kapsulyarnogo apparata khrustalika. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2002; 118 (4): 22-23. (in Russ.).
53. Avetisov S.E., Polunin G.S., Sheremet N.L., Makarov I.A., Fedorov A.A., Karpova O.Ye., Muranov K.O., Dizhevskaya A.K., Soustov L.V., Chelnokov E.V., Bityurin N.M., Sapogova N.V., Nemov V.V., Boldyrev A.A., Ostrovskiy M.A. [Chaperon-like anti-cataract antiaggregant agents of lens crystallins searching. Report 4. Study of di- and tetrapeptides mixture effect on the «prolonged» rat model of UV-induced cataract]. Poisk shaperonopodobnykh antikataraktal'nykh preparatov-antiagregantov kristallinov khrustalika glaza. Soobshchenie 4. Izucheniye vozdeystviya smesi diitetrapeptidov na «prolongirovanny» modeli uf-indutsirovannoy katarakty u krys. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2008; 124 (2): 12-6. (in Russ.).
54. Avetisov S.E., Polunin G.S., Sheremet N.L., Muranov K.O., Makarov I.A., Fedorov A.A., Karpova O.E., Ostrovskiy M.A. [Chaperon-like anti-cataract antiaggregant agents of lens crystallins searching. Report 3. Dynamic follow-up of cataractogenesis on the prolonged rat model of UV-induced cataract]. Poisk shaperonopodobnykh antikataraktal'nykh preparatov-antiagregantov kristallinov khrustalika glaza. Soobshchenie 3. Vozmozhnosti dinamicheskogo nablyudeniya za protsessami kataraktogeneza na «prolongirovanny» modeli UF-indutsirovannoy katarakty u krys. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2008; 124 (2): 8-12. (in Russ.).
55. Roberts M.D., Liang Y., Sigal I.A., Grimm J., Reynaud J., Bellezza A., Burgoyne C.F., Downs J.C. Correlation between local stress and strain and lamina cribrosa connective tissue volume fraction in normal monkey eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (1): 295-307.
56. Yan D.B., Coloma F.M., Metheerairut A., Trope G.E., Heathcote J.G., Ethier C.R. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br. J. Ophthalmol.* 1994; 78 (8): 643-648.
57. Jonas J.B., Berenshtein E., Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45 (8): 2660-2665.
58. Sigal I.A., Wang B., Strouthidis N.G., Akagi T., Girard M.J. Recent advances in OCT imaging of the lamina cribrosa. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98 (2): 34-39.
59. Foin N., Mari J.M., Nijjer S., Sen S., Petraco R., Ghione M., Di Mario C., Davies J.E., Girard M.J. Intracoronary imaging using attenuation-compensated optical coherence tomography allows better visualization of coronary artery diseases. *Cardiovasc. Res.* 2013; 14 (3): 139-143.
60. Sredar N., Ivers K.M., Queener H.M., Zouridakis G., Porter J. 3 D modeling to characterize lamina cribrosa surface and pore geometries using in vivo images from normal and glaucomatous eyes. *Biomed. Opt. Express*. 2013; 4 (7): 1153-1165.

 **СИГНИЦЕФ®**
левофлоксацин 0,5%

**ТОЧНО
В ЦЕЛЬ**



РУДС-009882/09

КУРС ЛЕЧЕНИЯ 5 ДНЕЙ

**СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ**

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников


SENTISS