

Влияние ультрафиолетового кросслинкинга на процессы регенерации и фиброза тканей роговицы. Экспериментальное исследование

М.М. Бикбов¹А.Р. Халимов¹А.И. Лебедева²Л.А. Мусина²И.Д. Валишин¹Л.И. Гилемзянова¹

¹ Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Пушкина, 90, Уфа, 450080, Российская Федерация

² Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Р. Зорге, 67/1, Уфа, 450075, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2025;22(4):960–965

Наиболее современная и эффективная методика лечения дегенеративных заболеваний роговицы — ультрафиолетовый (УФ) кросслиндинг роговичного коллагена. Техника предполагает поэтапную обработку роговицы: удаление эпителия, пропитывание стромы рибофлавином и УФ-облучение длиной волны 370 нм. Результатом такого воздействия является повышение жесткости роговицы. В связи с этим представляет интерес оценка влияния данной методики на процессы регенерации и фиброза в тканях роговицы. **Цель:** изучить влияние УФ-кросслинкинга роговицы крыс на экспрессию TGFβ1 и FGF-1 в сопоставлении со структурными признаками роговицы. **Материал и методы.** Эксперименты проведены в 2-х группах: 1 — контрольная (интактные животные), 2 — опытная: модель УФ-кросслинкинга роговицы с дезэпителизацией роговой оболочки диаметром 3 мм, инстилляциями раствора Декстралинк (0,1 % рибофлавина мононуклеотид и 20 % декстран) и УФ-А облучением роговой оболочки с использованием прибора «УФАлинк» (режим воздействия: 3 мВт/см², 10 мин., длина волны 370 нм). На 14 и 30-е сутки провели энуклеацию и морфологические, иммуногистохимические (TGFβ1 и FGF-1) и электронно-микроскопические исследования. Для статистического анализа проводили подсчет TGFβ1⁺ и FGF-1⁺ кератоцитов и использовали U-критерий Манна — Уитни. **Результаты.** В опытной группе через 14 суток определялись невыраженные патологические изменения, связанные с деструкцией кератоцитов в основном веществе. Через 30 суток в стромальной пластинке роговицы патологических изменений не выявлено. Ультраструктурная организация роговицы, включая роговичные пластинки и клеточный состав, соответствовала норме. Экспрессия TGFβ1 и FGF-1 позитивных кератоцитов через 14 суток после воздействия УФО и раствора Декстралинк была снижена, а спустя 30 суток приходила в норму и соответствовала значениям интактной роговицы. **Выводы.** УФ-кросслиндинг роговичного коллагена с раствором Декстралинк не приводит к гиперэкспрессии TGFβ1 и FGF-1 в кератоцитах. При этом на 14-е сутки наблюдали сохранность коллагеновой структуры роговой оболочки, внешнего и внутреннего эпителиальных слоев, признали деструкции и разрушения некоторого количества кератоцитов. В последующем (30-е сутки) выявляли кератоциты с признаками повышенной функциональной активности.

Ключевые слова: УФ-кросслиндинг роговичного коллагена, иммуногистохимический анализ роговицы, TGFβ1, FGF-1

Для цитирования: Бикбов М.М., Халимов А.Р., Лебедева А.И., Мусина Л.А., Валишин И.Д., Гилемзянова Л.И. Влияние ультрафиолетового кросслинкинга на процессы регенерации и фиброза тканей роговицы. Экспериментальное исследование. *Офтальмология*. 2025;22(4):960–965. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-4-960-965>

Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00132 (<https://rscf.ru/project/24-25-00132/>).

Конфликт интересов отсутствует.



The Effect of Corneal Collagen Crosslinking on Corneal Tissue Regeneration and Fibrosis. An Experimental Study

M.M. Bikbov¹, A.R. Khalimov¹, A.I. Lebedeva², L.A. Musina², I.D. Valishin¹, L.I. Gilemzianova¹

¹ Ufa Eye Research Institute of the Bashkir State Medical University
Pushkin str., 90, Ufa, 450080, Russian Federation

² Russian Center for Eye and Plastic Surgery of the Bashkir State Medical University
R. Zorge str., 67/1, Ufa, 450075, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2025;22(4):960-965

The most modern and effective method of treating degenerative corneal diseases is corneal crosslinking (CXL). This technique involves three steps: epithelial removal, stromal saturation with riboflavin, and UV irradiation at a wavelength of 370 nm. This exposure increases corneal rigidity. Consequently, assessing the impact of this technique on the regeneration and fibrosis processes in corneal tissues is of significant interest. **Aim:** to study the effect of CXL on rat corneas by assessing TGF- β 1 and FGF-1 expression in relation to corneal structural characteristics. **Materials and Methods.** Experiments were conducted in two groups: Control (intact), Group 2 Experimental, in which a corneal crosslinking technique was performed. This technique involved deepithelialization of a 3-mm-diameter area of the cornea, instillation of DEXTRALINK solution (0.1 % riboflavin mononucleotide and 20 % dextran), and UVA irradiation of the cornea using the "UFalink" device (exposure parameters: 3 mW/cm² for 10 minutes at a wavelength of 370 nm). On days 14 and 30, the eyeballs were enucleated and examined using morphological, immunohistochemical (TGF- β 1 and FGF-1), and electron microscopy. For statistical analysis, the Mann-Whitney U-test was used to calculate TGF- β 1+ and FGF-1+ keratocytes. **Results.** Mild pathological changes associated with keratocyte destruction in the stroma were detected in the experimental group on day 14. By day 30, however, no such changes were observed in the corneal stromal lamellae. The ultrastructural organization of the cornea, including the lamellae and cellular composition, appeared normal. The expression of TGF- β 1- and FGF-1-positive keratocytes decreased 14 days after exposure to UV radiation and Dextralink solution, but returned to normal levels after 30 days, matching those of an intact cornea. **Conclusions.** Corneal crosslinking with DEXTRALINK solution does not lead to the overproduction of TGF- β 1 and FGF-1 in keratocytes. On day 14, preservation of the collagen structure of the cornea and the outer and inner epithelial layers was observed, along with signs of destruction and loss of keratocytes. Subsequently, on day 30, keratocytes with signs of increased functional activity were identified.

Keywords: Corneal collagen crosslinking, immunohistochemical analysis of the cornea, TGF β 1, FGF-1

For citation: Bikbov M.M., Khalimov A.R., Lebedeva A.I., Musina L.A., Valishin I.D., Gilemzianova L.I. The effect of corneal collagen crosslinking on regeneration and fibrosis of corneal tissue. An experimental Study. *Ophthalmology in Russia*. 2025;22(4):960-965. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-4-960-965>

Financial Disclosure: the work was funded by the Grant from the Russian Science Foundation No. 24-25-00132 (<https://rscf.ru/project/24-25-00132/>).

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее современная и эффективная методика лечения дегенеративных заболеваний роговицы — ультрафиолетовый (УФ) кросслинкинг (сшивание) роговичного коллагена. Техника предполагает поэтапную обработку роговицы: удаление эпителия, пропитывание стромы рибофлавином и ее УФ-облучение длиной волны 370 нм [1]. Такое воздействие запускает рибофлавин-ультрафиолет-индуцированную продукцию активных форм кислорода (АФК), опосредующих внутри- и межмолекулярные сшивки в фибриллах коллагена, что способствует повышению прочностной устойчивости биомеханически нестабильной роговицы [2]. Однако вместе с тем АФК и УФ-излучение способны оказывать деструктивное влияние на клетки роговицы, в частности, могут стимулировать проапоптотические процессы в кератоцитах [3]. В результате наблюдается снижение плотности клеток, преимущественно передней и, в меньшей степени, средней стромы. Клинически этот процесс сопровождается развитием транзиторного помутнения роговой

оболочки (псевдохейз) и отека стромы [4, 5]. При этом важно исследовать возможные патогенетические последствия применения УФ-кросслинкинга роговицы, в частности, потенциальную возможность развития фиброза стромальной ткани.

Регенерация большинства тканей, например после хирургической травмы (УФ-кросслинкинг роговицы с деэпителизацией), начинается с высвобождения медиаторов воспаления (IL1, IL6, TNF и др.) поврежденными эпителиоцитами. В последующем в процесс включаются трансформирующие и ростовые факторы (TGF β , PDGF и др.) с участием, как правило, нейтрофилов, макрофагов и Т-клеток. Индуцированный воспалительный процесс сопровождается миграцией фибробластов в область раневого участка и их трансформацией в миофибробласты. Вместе с тем следует отметить, что в условиях физиологической компенсации противовоспалительные механизмы с участием биологически активных молекул не дают перейти воспалению в хроническую стадию. Кроме того, в роговице из-за ее аваскулярности иммунологические

процессы протекают менее выражено. Не случайно рядом исследователей органу зрения был придан статус органа «иммунной привилегированности» [6].

Известна роль трансформирующих и ростовых факторов в развитии фиброза тканей. Предполагается, что первоначально на этапе заживления раны эпителиальные клетки секретируют FGF и TGF β 1, которые индуцируют образование миофибробластов, с которых начинается фиброзирование роговицы. Трансформирующие факторы роста - β играют двоякую роль в процессе регенерации тканей. Они опосредуют фагоцитоз апоптотических клеток, тормозят иммунный ответ макрофагов, чем ограничивают синтез провоспалительных медиаторов. Однако сверхэкспрессия TGF β может приводить к затяжному иммуно-супрессивному состоянию и фиброзу. FGF стимулирует высокий уровень пролиферации кератоцитов и секрецию протеогликанов, но может подавлять синтез коллагена [7].

Цель исследования: изучить влияние УФ-кросслинкинга роговицы крыс на экспрессию TGF β 1 и FGF-1 в сопоставлении со структурными признаками роговицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперимент были включены 15 инбредных крыс-самцов Вистар массой тела 200–250 г. Животных содержали в пластиковых клетках при комнатной температуре 23 ± 1 °C, естественном освещении и свободном доступе к воде. Все манипуляции с крысами были выполнены в соответствии с принципами, утвержденными Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (приказ № 220 от 30.12.2016) и установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [8].

Эксперименты проведены в 2 группах: 1 группа — контрольная ($n = 5$), интактные животные, 2 группа — опытная ($n = 10$), в которой воспроизведена модель УФ-кросслинкинга роговицы.

Техника УФ-кросслинкинга роговицы крысы: под наркозом (внутримышечно, Ксилазин 20 мг/кг, Золетил 15 мг/кг) и с применением местной анестезии (глазные капли «Инокаин») выполнена деэпителизация роговой оболочки диаметром 3 мм с использованием операционного микроскопа (Carl Zeiss, Германия), проведены инстилляцией раствора Декстралинк (0,1 % рибофлавина мононуклеотида и 20 % декстран) и УФ-А облучение роговицы с помощью прибора «УФалинк» (режим воздействия: 3 мВт/см², 10 мин., длина волны 370 нм).

На 14-е и 30-е сутки животных выводили из эксперимента путем передозировки паров хлороформа. Энуклеированные глазные яблоки фиксировали в растворе 10 % нейтрального формалина, затем разрезали вдоль сагитальной оси от заднего наружного полюса до вершины роговицы. Гистоматериал обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации, заливали в парафин по общепринятой методике. Готовили гистологические

срезы (микротом LEICA RM 2145, Германия), которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Для иммуногистохимических исследований парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с использованием иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия), в качестве первичных антител — TGF β 1 и FGF-1 в концентрации 1:300 (Affinity Biosciences, КНР). Применяли непрямую стрептавидин-биотиную систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первичных антител. Визуализацию и исследование гистопрепаратов осуществляли с помощью микроскопа Leica DMD 108 (Германия) со специализированным программным обеспечением.

Для электронно-микроскопического исследования кусочки тканей фиксировали в 2,5 % растворе глutarового альдегида, приготовленного на какодилатном буфере (pH 7,2–7,4), с дофиксацией в 1 % растворе OsO₄. Материал обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в эпон-812 по общепринятой методике. С целью ориентации предварительно готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм, которые окрашивали толуидиновым синим. Использовали ультратом EM UC 7 (Leica, Германия). Ультратонкие срезы контрастировали 2 % водным раствором уранилацетата, цитратом свинца по Рейнольдсу, изучали под трансмиссионным микроскопом JEM-1011 (Jeol, Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ.

При 400-кратном увеличении цифровых изображений в 20 полях зрения производили подсчет позитивно окрашенных кератоцитов стромы из расчета на 100 клеток в процентах. Для проверки нормальности распределения значений использовали критерии Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Для оценки статистической значимости различий количественных показателей между исследуемыми выборками использовали U-критерий Манна — Уитни. Определяли медиану и квартили (Q25; Q75). Результаты считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Статобработка результатов выполнена с помощью ПО STATISTICA 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После УФ-кросслинкинга роговицы крыс с раствором Декстралинк на 14-е сутки на гистологических препаратах каких-либо патологических изменений не обнаруживали (рис. 1). Общая структура и направленность пучков коллагеновых волокон в стромальной пластинке сохранялись. Между ними располагались кератоциты, имеющие вытянутую форму. Структура переднего эпителия роговицы полностью восстановилась (после деэпителизации состояние эндотелия без существенных изменений). Роговичные пластинки стромы располагались ровными рядами, сохраняя плотность и параллельность укладки коллагеновых фибрилл. Между пучками коллагеновых волокон выявлялись кератоциты с характерной ультраструктурой:

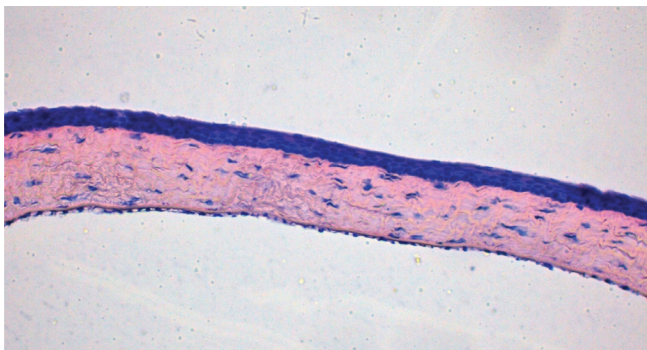


Рис. 1. Роговица крысы (влияние УФ-кроссликинга с раствором Декстралинк) на 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином

Fig 1. Rat cornea on day 14 (after CXL with Dextralink solution). Stained with hematoxylin and eosin

цитоплазма клеток содержала каналы гранулярного эндоплазматического ретикулума с фиксированными осмиофильными рибосомами, свободные рибосомы, полисомы, митохондрии округлой формы.

Однако на некоторых участках стромы определялись немногочисленные кератоциты в стадии деструкции. В ядре таких клеток визуализировали апоптотические тела, а цитоплазма выглядела просветленной, набухшей, с редукцией цитоплазматических органелл (рис. 2).

На 30-е сутки на гистологических препаратах роговицы крыс опытной группы морфологических признаков в виде набухания коллагеновых волокон стромы или повреждения эпителия не обнаруживалось. Общая структура коллагеновых волокон сохранялась. Между роговичными пластинками визуализировали уплощенные веретеновидные кератоциты с признаками повышенной функциональной активности в виде развитой сети удлиненных каналов гранулярного эндоплазматического ретикулума с рибосомами на их стенках. Кроме того, определяли свободные рибосомы и полисомы, небольшие митохондрии. В ядрах содержался преимущественно эухроматин, а гетерохроматин располагался вдоль кариолеммы в виде узкой полосы (рис. 3).

Иммуногистохимические исследования экспрессии TGFβ1 и FGF-1 в кератоцитах после УФ-кроссликинга с раствором Декстралинк позволили выявить позитивно окрашенные клетки в основном веществе роговицы крыс (рис. 4).

При количественной оценке установлено статистически значимое ($p = 0,0003$) снижение содержания TGFβ1-позитивных кератоцитов (14-е сутки) в опытной группе по сравнению с интактной. На 30-е сутки значимых различий между группами не наблюдали ($p = 0,4532$). В свою очередь, внутригрупповой паттерн (УФ-кроссликинг с раствором Декстралинк) во временном интервале 14–30 суток имел статистические отличия ($p = 0,0003$). В этот период сниженный уровень TGFβ1 демонстрировал трехкратное увеличение, достигая показателей интактной группы.

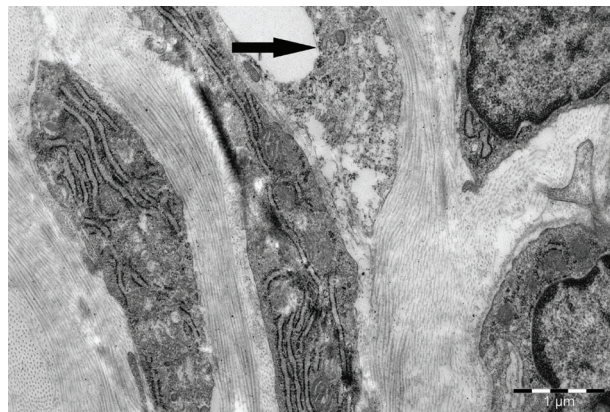


Рис. 2. Роговица опытной крысы (влияние УФ-кроссликинга с раствором Декстралинк) на 14-е сутки. Кератоцит и их отростки между роговичными пластинками. Деструктивный кератоцит (↑). Электронная микрофотография

Fig 2. Cornea of an experimental rat on day 14 after CXL with Dextralink solution. Keratocytes and their processes are visible between the corneal lamellae. Destructive keratocyte (↑). Electron micrograph

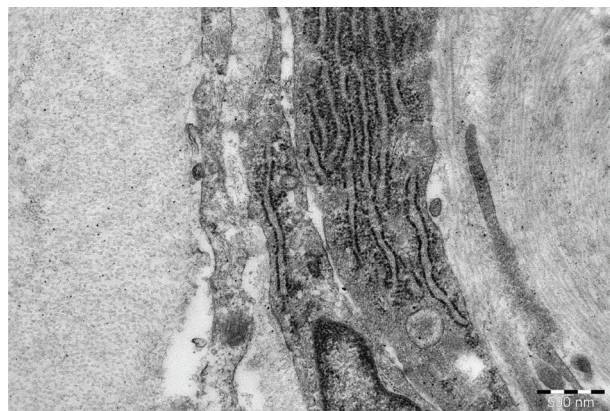


Рис. 3. Роговица опытной крысы (влияние УФ-кроссликинга с раствором Декстралинк) на 30-е сутки. Кератоциты между роговичными пластинками. Электронная микрофотография

Fig 3. Cornea of an experimental rat on day 30 after CXL with Dextralink solution. Keratocytes are present between the corneal lamellae. Electron micrograph

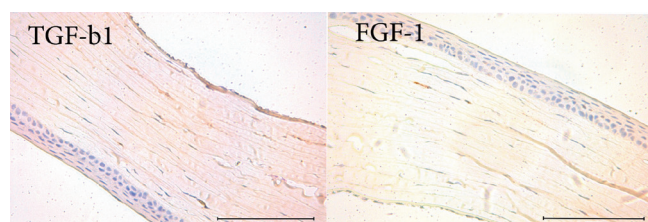


Рис. 4. Иммуногистохимическое выявление TGFβ1 и FGF-1 антител через 30 суток после влияния УФО и раствора Декстралинк. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления TGFβ1 и FGF-1 с докраской гематоксилином

Fig 4. Immunohistochemical detection of TGFβ1 and FGF-1 antibodies 30 days after CXL with Dextralink Solution The indirect immunoperoxidase method was used to detect TGFβ1 and FGF-1 with haematoxylin counterstaining

Таблица. Влияние УФ-кросслинкинга с раствором Декстралинк на численность TGFβ1+ и FGF-1+ клеток в основном веществе роговицы (%)

Table. Effect of CXL with Dextralink solution on the number of TGFβ1+ and FGF-1+ cells in the corneal stroma (%)

	Интактная группа Intact group Me (Q25; Q75)	Опытная группа (УФ-кросслиндинг с раствором Декстралинк) Experimental group (UV crosslinking with Dextralink solution)	
		14 суток / 14 days (Me (Q25; Q75)) %	30 суток / 30 days (Me (Q25; Q75)) %
TGF-β	5,33 (4,95; 5,70)	2,41 (2,30; 2,50)	6,61 (4,30; 8,70)
FGF-1	6,05 (5,90; 6,50)	1,0 (1,0; 1,0)	6,05 (2,60; 9,50)

В опытной группе (14-е сутки) численность FGF-1+ клеток по сравнению с интактной была достоверно снижена ($p = 0,0001$). На 30-е сутки изменения в количестве искомых клеток между группами не выявлены ($p = 0,8026$). При этом было установлено статистически значимое различие ($p = 0,0002$) в экспериментальной группе между 14-ми и 30-ми сутками: наблюдали 6-кратный рост показателя (табл.).

Таким образом, через 14 суток после УФ-кросслинкинга с раствором Декстралинк изменения, наблюдаемые в роговице крыс, можно характеризовать как слабовыраженные. Структура и направленность пучков коллагеновых волокон в стромальной пластинке в целом сохранялась. Вместе с тем в гистопрепаратах выявлялись кератоциты с различной степенью деструкции, что согласуется с данными исследований, полученных на других экспериментальных моделях [3]. Через 30 суток в основном веществе роговицы патологических изменений не обнаружено, признаков фиброза не выявлено. Ультраструктурная организация большинства слоев роговицы, включая строму и клеточный состав, соответствовала норме. Экспрессия TGFβ1- и FGF-1-позитивных клеток через 14 суток после влияния УФ-кросслинкинга была снижена, а спустя 30 суток соответствовала значениям интактной роговицы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью УФ-кросслинкинга при экзатических состояниях роговицы является укрепление биомеханических свойств стромы. При этом не всегда удается выявить выраженные изменения в структуре коллагена традиционными морфологическими способами. Поэтому многие исследования кросслинкинга роговицы, включая корнеальную сшивку глутаральдегидом, сосредоточены на разработке дополнительных методов, позволяющих детально изучить архитектуру коллагеновых волокон и/или ламелл после процедуры [9]. Кроме того, большое внимание уделяется изучению фенотипа клеток основного вещества роговицы — кератоцитов, которые подвержены риску повреждения вследствие фотооблучения [10].

Известно, что на 2–4-е сутки после процедуры УФ-кросслинкинга поврежденный эпителиальный барьер у животных восстанавливается. На ранней стадии

заживления покоящиеся на периферии раны (деэпителизация) кератоциты меняют свои свойства, активируясь в фибробласты. Эти клетки изменяют клеточный цикл, приобретают миграционные свойства, необходимые для репопуляции и закрытия раневого участка [11]. В исследованиях на культуре клеток роговицы кроликов было показано, что эта трансформация может быть опосредована факторами роста, в частности TGF-β и FGF [12]. Воздействие ростовых факторов и цитокинов, вырабатываемых эпителием, а также целостность эпителиального субстрата влияют на реакцию кератоцитов и определяют, будет ли восстановление роговицы регенеративным или фиброзным [13].

Известно, что TGF-β1 способствует дифференцировке фибробластов роговицы в миофибробласты и играет ключевую роль в фиброзе роговой оболочки. Экспериментальные подходы, направленные на снижение сверхэкспрессии TGF-β1, могут служить стратегией для опосредования TGF-β1-сигнального пути при дифференцировке миофибробластов и стать терапевтической основой для лечения фиброза роговицы [14].

Наше исследование выявило низкий уровень TGFβ1- и FGF-1-позитивных клеток в строме на 14-е сутки после УФ-кросслинкинга роговицы, что, вероятно, может быть связано с апоптозом некоторого количества кератоцитов, потенциально способных к экспрессии.

Анализ гистологических препаратов спустя 30 суток после процедуры кросслинкинга в целом показал сохранность структуры роговицы. Деструктивных кератоцитов обнаружено не было. Ультраструктура клеток указывала на усиление коллагенсинтетической активности. К указанному сроку наблюдений численность TGFβ1+ и FGF-b1+ клеток восстанавливалась до значений контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммуногистохимический и электронно-микроскопический анализ роговицы крыс на 14-е сутки после УФ-кросслинкинга с деэпителизацией выявил низкий уровень экспрессии TGFβ1 и FGF-b1 в кератоцитах, сохранность коллагеновой структуры роговой оболочки, внешнего и внутреннего эпителиальных слоев, наличие признаков деструкции и разрушения некоторого количества клеток стромы. В последующем (30-е сутки) численность TGFβ1- и FGF-b1-иммунопозитивных клеток была на уровне интактных животных, признаков фиброза не выявлено, морфологическая структура роговицы соответствовала норме. При этом определялись кератоциты с признаками повышенной функциональной активности.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Бикбов М.М. — концепция исследования;
Халимов А.Р. — сбор и обработка материала, концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование;
Лебедева А.И. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование;
Мусина Л.А. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование;
Валишин И.Д. — сбор и обработка материала;
Гилемзянова Л.И. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620–627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
- Бикбов ММ, Халимов АР, Усубов ЭЛ. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы. Вестник РАМН. 2016;71(3):224–232. Bikbov MM, Khalimov AR, Usubov EL. Ultraviolet Corneal Crosslinking. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):224–232 (In Russ.). doi: 10.15690/vramn562.
- Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea*. 2004;23(1):43–49. doi: 10.1097/00003226-200401000-00008.
- Sharma A, Nottage JM, Mirchia K, Sharma R, Mohan K, Nirankari VS. Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2012 Dec;154(6):922–926.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.06.005.
- Omary R, Shehadeh-Mashor R. Late onset of persistent, deep stromal haze after corneal cross-linking in a patient with keratoconus. *Can J Ophthalmol*. 2017;52(2):e81–e83. doi: 10.1016/j.cjco.2016.10.014.
- Бикбов ММ, Шевчук НЕ, Мальханов ВБ. Цитокины в клинической офтальмологии. Уфа. 2008;152. Bikbov MM, Shevchuk NE, Malkhanov VB. Cytokines in clinical ophthalmology. Ufa. 2008;152 (In Russ.).
- Симирский ВН. Регенерация и фиброз тканей роговицы. Онтогенез. 2014; 45(5):314–325. Simirskii VN. Regeneration and fibrosis of corneal tissues. *Ontogenesis*. 2014;45(5): 314–325 (In Russ.). doi: 10.7868/S0475145014050097.
- Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей. Гарант: информационно-правовое обеспечение. <http://base.garant.ru/70350564/ce210ed70e5daae1ed719396b4dabe87>.
- Stoecker A, Pinkert-Leetsch D, Koch T, Ackermann R, Nolte S, van Oterendorp C, Russmann C, Missbach-Guentner J. Collagen crosslinking-induced corneal morphological changes: a three-dimensional light sheet Microscopy-based evaluation. *Sci Rep*. 2024 Nov 16;14(1):28330. doi: 10.1038/s41598-024-78516-x.
- Vought R, Greenstein SA, Gelles J, Hersh PS. The Pathophysiology of Keratoconus. The Pathophysiology of Keratoconus. *Cornea*. 2025;44(2):137–143. doi: 10.1097/ICO.0000000000003585.
- Krüger A, Hovakimyan M, Ramírez Ojeda DF, Stachs O, Wree A, Guthoff RF, Heisterkamp A. Combined nonlinear and femtosecond confocal laser-scanning microscopy of rabbit corneas after photochemical cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4247–4255. doi: 10.1167/iovs.10-7112.
- Chen J, Guerriero E, Sado Y, SundarRaj N. Rho-mediated regulation of TGF-β1- and FGF-2-induced activation of corneal stromal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3662–3670. doi: 10.1167/iovs.08-3276.
- West-Mays JA, Dwivedi DJ. The keratocyte: corneal stromal cell with variable repair phenotypes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38:1625–1631. doi: 10.1016/j.bio-cel.2006.03.010.
- Tang Y, Xu L, Yang Y, Qin F, Meng F, Dai L, Meng Z, Ren S. TGF-β1-mediated upregulation of LMCD1 drives corneal myofibroblast differentiation and corneal fibrosis. *Exp Eye Res*. 2024;249:110130. doi: 10.1016/j.exer.2024.110130.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бикбов Мухаррам Мухтарамович
доктор медицинских наук профессор, директор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Халимов Азат Рашидович
доктор биологических наук, заведующий научно-инновационным отделом
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-7330>

Лебедева Анна Ивановна
доктор биологических наук, заведующая отделом морфологии
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9170-2600>

Мусина Ляля Ахияровна
доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела морфологии
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1237-9284>

Валишин Искандер Дамирович
офтальмолог
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-9320>

Гилемзянова Лейсан Ильшатовна
заведующая лабораторией экспериментальных исследований
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0583-013X>

ABOUT THE AUTHORS

Bikbov Mukharrem M.
MD Professor, director
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Khalimov Azat R.
PhD (Biol.), head of the Scientific and Innovative Department
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-7330>

Lebedeva Anna I.
MD (Biol.), head of the Morphology Department
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9170-2600>

Musina Lyalya A.
MD (Biol.), senior researcher at the Morphology Department
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1237-9284>

Valishin Iskander D.
ophthalmologist
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-9320>

Gilemzyanova Leysan I.
head of the laboratory of experimental research
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0583-013X>