

О ВОЗМОЖНОСТЯХ ТРАНСПЛАНТАЦИИ РОГОВИЦЫ
(обзор литературы)

Т.А. ХАЛИЛОВА, К.И. ГОРОДНИЧЕВ, А.М. МОРОЗОВ, Ю.Е. МИНАКОВА, И.Г. ПРОТЧЕНКО

Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

Аннотация. Цель исследования – оценить возможности создания и трансплантации роговицы человеку. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы актуальные публикации российских и зарубежных авторов на ресурсах *PubMed*, *Medline*, *E-library*. Критерием выбора были материалы, содержащие информацию о способах кератопротезирования, строении используемых сегодня кератопротезов, современных разработках в области трансплантации донорской роговицы эквивалентом, созданным с использованием технологий 3D-биопринтинга, а также возможность пересадки кератоксеноимплантов. **Результаты и их обсуждение.** Роговица – это сложная структура зрительного анализатора человека, состоящая из 5 слоев: эпителий, Боуменова мембрана, строма, Десцеметова мембрана, эндотелий. Некоторые авторы также выделяют 6 слой – пре-Десцеметова мембрана. Каждый из этих слоев выполняет свою функцию. Роговица – прозрачная, богато иннервируемая, аваскулярная ткань. Она является важным компонентом преломляющей системы зрительного аппарата глаза, также выполняет защитную функцию. Сегодня остро стоит проблема нехватки донорских роговиц, вследствие чего требуется разработка аналогов, способных полностью замещать роговицу человека. Широкое применение во всем мире получили кератопротезы, некоторые виды которых полностью состоят из синтетических материалов и показывают хорошую приживляемость, а также высокий процент восстановления зрения у пациентов. Однако их применение ограничивается строгими показаниями. Использование современных технологий в области тканевой инженерии – 3D-биопринтинга позволяет создать роговицу в искусственных условиях. Сложность заключается в подборе материала для био-чернил. Материал должен отвечать следующим критериям: иметь достаточную механическую прочность, биосовместимость, прозрачность, биоинертность, подходящую биоразлагаемость и должен соответствовать клиническим требованиям. Установлено, что наиболее подходящими материалами являются коллаген и фиброин шелка. Коллаген отличается недостаточной прочностью, поэтому его комбинируют с альгинатом; а фиброин шелка в свою очередь недостаточно схож с белками внеклеточного матрикса человека. Тем не менее напечатанные структуры согласно литературным данным показали хорошую жизнеспособность и в перспективе планируется их практическое применение. Еще одним экспериментальным методом, позволяющим заменить донорскую роговицу, является использования кератоксеноимплантов взятых от свиньи. В проведенных экспериментах установлено, что не все протезы приживались, а прижившиеся требовали проведения в дальнейшем кератопластики или повторного кератопротезирования. **Выводы.** В настоящее время существуют протезы, способные заменить донорскую роговицу – кератопротезы, однако их использование строго ограничено и решается в каждом случае индивидуально. Разработки в области биопечати роговицы глаза показали, что синтезировать модель роговицы возможно, однако требуется тщательный подбор материалов, а уже существующие модели показывают хорошие результаты при приживлении их кроликам. Кератоксеноимпланты возможно пересаживать в urgentных случаях. Такие операции эффективны как органосохраняющие. Таким образом, на сегодняшний день не разработано соответствующей донорской анатомической и функциональной замены донорской роговице, но ведется множество исследований в этой области.

Ключевые слова: донорская роговица, кератопротезирование, кератопротез, 3D-биопринтинг, кератоксеноимплант.

ABOUT THE POSSIBILITIES OF CORNEAL TRANSPLANTATION
(literature review)

T.A. KHALILOVA, K.I. GORODNICHEV, A.M. MOROZOV, Yu.E. MINAKOVA, I.G. PROTCHENKO

Tver State Medical University, Sovetskaja Str., 4, Tver, 170100 Russia

Abstract. Research purpose was to assess the possibilities of creating and transplanting a cornea to humans. **Materials and methods:** reviewed the current publications of Russian and foreign authors on such bases as *PubMed*, *Medline*, *e-Library*. Were studied information about the methods of keratoprosthetics, the structure of the keratoprostheses used today, modern developments in the field of replacing the donor cornea with an equivalent created by using 3D bioprinting technologies, as well as the possibility of transplanting

kerat Xenografts to human, have been analyzed. **Results and their discussion:** The cornea is a complex structure of an eye. It consists of 5 layers: epithelium, Bowman's layer, stroma, Descemet's membrane and endothelium. Some authors also distinguish 6-th layer - pre-Descemet's membrane. Each of these layers has their own functions. Cornea is a transparent, avascular and highly innervated tissue. Its primary functions are to transmit and refract light entering the eye and to protect the eye. Today there is an acute problem of lack of donor corneas, as a result of which the development of analogs is required, that can completely replace the human cornea. Keratoprotheses are widely used all over the world, some types of which are entirely made of synthetic materials and show good engraftment, as well as a high percentage of vision restoration in patients. However, their use is limited to strict indications. The use of modern technologies in the field of tissue engineering - 3D-bioprinting allows you to create the cornea in artificial conditions. However, selection of material for bio-ink is difficult. Such material must have sufficient mechanical strength, biocompatibility, transparency, bioinertness, suitable biodegradability, and must comply with clinical requirements. Collagen and silk fibroin have been found to be the most suitable materials. However, collagen is not strong enough, therefore it is combined with alginate, and silk fibroin is not sufficiently similar to the proteins of the human extracellular matrix. Nevertheless, the printed structures have shown good vitality, and in the future, they are planned to be engrafted in humans. Another experimental method that allows replacing the donor cornea is the use of kerat Xenografts taken from a pig. However, in the experiments carried out, it was found that not all prostheses were engrafted, and those that were engrafted required further keratoplasty or keratoprosthesis. **Conclusions:** today there are prostheses that can replace the donor cornea - keratoprotheses, but their use is strictly limited and is decided in each case individually. Developments in the field of bioprinting of the cornea have shown that it is possible to synthesize a model of the cornea, but requires careful selection of materials, and existing models show good results when engrafted in rabbits. Kerat Xenografts can be transplanted in urgent cases. Such operations are effective as organ-preserving ones. Thus, to date, there is no anatomical and functional replacement for the donor cornea, but there is a lot of research in this area.

Keywords: donor cornea, keratoprosthesis, keratoprosthesis, 3D bioprinting, kerat Xenograft.

Введение. Роговица представляет собой сложную многослойную структуру зрительного анализатора. Она выполняет ряд важных функций, а именно обеспечивает механическую защиту глаза и в то же время является одной из главных преломляющих систем органа зрения, вследствие чего не подлежит полному удалению при ее патологиях. При повреждениях или патологии роговицы имеется высокий риск развития слепоты или значительного снижения остроты зрения [13]. В Российской Федерации на 2010 год насчитывалось 500 тысяч инвалидов по зрению. Кератопластика входит в обязательный перечень хирургических манипуляций по реабилитации таких пациентов. Однако ввиду острой нехватки трансплантатов их ставят в «Лист ожидания донорских роговиц». Ежегодно около 17 тысяч больных состоят в таких списках, при этом только 1 из 70 нуждающихся пациентов получает донорскую роговицу. У 72% пациентов после кератопластики улучшается зрение, что еще раз говорит о необходимости большего количества трансплантатов [3, 13].

Несмотря на отсутствие замены донорской роговицы сегодня во всем мире широко применяются кератопротезы, которые устанавливаются при грубых повреждениях. Такие протезы состоят из искусственных материалов, которые хорошо приживаются в глазу, однако их использование ограничено строгими показаниями.

Для решения проблемы пересадки роговицы с целью улучшения зрения в условиях ограниченного количества донорских роговиц проводится множество исследований, направленных на создание роговицы в искусственных условиях. С этой целью лучше всего использовать современные методы тканевой инженерии – 3D-биопринтинг. Этот метод позволяет послойно воспроизводить структуры человеческого организма. При правильном подборе био-чернил возможно создание максимально приближенной к нативной роговице трансплантата. В последние годы рассматривается возможность пересадки такой роговицы человеку. В основе описанного трансплантата лежит коллаген, он характеризуется хорошей биосовместимостью с тканями человека, отсутствием иммунного ответа, а также материал прозрачен, что является необходимым для преломления света. Другим материалом, который возможно использовать для биопечати является фиброин шелка, получаемый из коконов тутового шелкопряда. Этот белок обладает всеми подходящими свойствами для синтеза роговицы [23]. Совершенно другим направлением является использование роговицы животных для пересадки человеку. Проведены клинические испытания по имплантированию кератоксеноимпланта свиньи человеку [24].

Цель исследования – оценить возможности создания и трансплантации роговицы человеку.

Материалы и методы исследования – проанализированы актуальные публикации российских и зарубежных авторов за последние 10 лет на ресурсах *PubMed*, *Medline*, *E-library*. Критерием выбора были материалы, содержащие информацию о способах кератопротезирования, строении используемых сегодня кератопротезов, современных разработках в области замены донорской роговицы эквивалентом, создан-

ным с использованием технологий 3D-биопринтинга, а также возможность пересадки кератоксеноимплантов.

Результаты и их обсуждение. Роговица – это прозрачная, бессосудистая, хорошо иннервируемая структура глаза, расположенная в ее передней части. Она является важнейшим элементом преломляющей системы зрительного аппарата. Кроме того, выполняет защитную функцию, предупреждая воздействие вредных факторов окружающей среды на глаз. Роговица занимает примерно 1/16 площади наружной оболочки глаза. Она имеет вид выпукло-вогнутой линзы, обращенной вогнутой частью назад. Это первая ткань, через которую свет попадает в глаз и направляется к зрачку. В роговице выделяют 5 слоев: эпителий, Боуменова мембрана, строма, Десцеметова мембрана, эндотелий. Некоторые авторы также выделяют 6-й слой – пре-Десцеметова мембрана [14]. Среди них эпителий, строма и эндотелий – клеточные слои, а Боуменова мембрана, пре-Десцеметова и Десцеметова мембраны – бесклеточные слои. Передний слой представляет собой многослойный плоский неороговевающий эпителий, который предотвращает попадание слезной жидкости, токсинов и микроорганизмов. Базальный клеточный слой эпителия роговицы единственный имеет способность к митозу, что позволяет ему быстро обновляться и не оставлять помутнений при небольших травмах. Между эпителием и стромой располагается Боуменова мембрана, состоящая в основном из коллагена I и III типов, а также включения волокон коллагена V и VI типов. Она содержит множество пор для прохождения нервных волокон. Толщина этого слоя уменьшается с возрастом и не регенерирует при травмах и его удалении. Строма составляет 80-85% толщины роговицы. Состоит из клеточного компонента – кератоцитов, которые синтезируют ее внеклеточный компонент – коллаген. Строма определяет такие свойства роговицы, как прозрачность, растяжимость, прочность, устойчивость. Пре-Десцеметова мембрана состоит преимущественно из коллагена I типа, но также имеет в составе коллаген VI типа, который организован в 5-8 слоев с эластическими волокнами, берущими начало в периферических частях роговицы и в области лимбуса. Такая структура важна для прикрепления роговицы. Десцеметова мембрана состоит преимущественно из коллагена IV типа. Ее толщина с возрастом увеличивается и обеспечивает механическую защиту эндотелия [22]. Эндотелий роговицы представляет собой один слой специализированных клеток гексагональной формы, способных к митозу. Однако они утрачивают свою способность к делению сразу после окончательного формирования эндотелия. Количество клеток данного слоя роговицы с возрастом уменьшается с увеличением площади клетки. Этот слой предотвращает разрушение стромы, поддерживая водный баланс на определенном уровне – 78% воды, что обеспечивается работой K^+ , Na^+ - аденозинтрифосфатного насоса: перемещение ионов воды из гипотонической стромы в гипертоническую водянистую влагу. Это необходимо для питания всех слоев роговицы, так как это аваскулярная структура. Именно поэтому, основным критерием отбора донорских роговиц является плотность эндотелиальных клеток, которые способны обеспечивать трансплантат питательными веществами [13].

В структуре заболеваний органа зрения патологические состояния роговицы составляют 17-25% [7]. По данным *Всемирной Организации Здравоохранения* (ВОЗ), в мире насчитывается более 50 млн людей, нуждающихся в пересадке роговицы [6]. В 2010 году ВОЗ также установило, что 39 миллионов человек страдает слепотой и из них 12% по причине патологии роговицы глаза [20].

Пересадка роговицы – это микрохирургическая операция, во время которой поврежденный ее участок заменяют на донорский трансплантат. Данная операция носит название – кератопластика. Цель оперативного лечения – улучшить зрение, снизившееся по причине развития заболеваний, поражающих роговицу, либо вследствие полученных травм [1]. Проблема дефицита трупных донорских роговиц стоит очень остро и на протяжении ряда лет остается актуальной. Создание искусственной роговицы позволило бы решить вопрос ее нехватки для всех нуждающихся пациентов, однако при разработке такого трансплантата встречаются некоторые сложности, например, токсичность и аллергенность материалов, а также невозможность полного восстановления исходной геометрии роговицы и оптических функций глаза. Тем не менее, в клинической практике по всему миру используются трансплантаты, созданные на основе синтетических материалов – кератопротезы. Их применение ограничено строгими показаниями, к которым относятся рецидивирующее отторжение трансплантата, бельмо глаз 4-5 категории, герпетический кератит, синдром Стивенса-Джонсона, рубцовый пемфигиод и т.д. [4]. Идея вживления в бельмо прозрачного искусственного, аллопластического материала с целью восстановления зрения – кератопротезирования, принадлежит *Guillaume Pellier de Quengsi*, который в 1789 г. предложил в проделанное в бельме отверстие вставлять стеклянную пластинку. Протезирование роговицы в эксперименте впервые произвел *J. Nussbaum* в 1853 г. Имплантированная им интраламеллярно стеклянная пластинка удерживалась в роговице кролика в течение 3 лет. Он также пытался вставлять протезы из горного хрусталя, имеющие вид запонки, в отверстие, сделанное в бельме, но все они вскоре отторгались. В СССР кератопротезирование впервые выполнил В.П. Филатов в 1936 г. [11].

Операция кератопротезирования проводится в два этапа. На первом этапе пораженную роговицу расслаивают и между слоями вживляют опорную пластину протеза, форма которой соответствует кривизне роговицы. В опорной пластине по периферии создаются отверстия, предназначенные для расста-

ния расслоенной роговицы и фиксации кератопротеза. В центре данной конструкции имеется отверстие для оптической части протеза, который на этом этапе операции закрывается заглушкой. Между операциями проходит 2-3 месяца. На втором этапе кератопротезирования проводят трепанацию помутневших частей роговицы над отверстием для оптической части протеза. Снимается заглушка, иссекаются внутренние слои роговицы и устанавливается оптический цилиндр кератопротеза. Для предотвращения заражения оптической части он имеет выступ по передней и задней поверхности. Также возможно несквозное кератопротезирование, назначаемое при буллезном дистрофическом поражении роговой оболочки. Это заболевание сопровождается сильной отечностью тканей, формированием пузырьков на поверхности роговицы, сильным болевым синдромом. В отличие от сквозного кератопротезирования данная операция препятствует избыточному пропитыванию влагой передней камеры глаза и передних слоев роговицы. После ее выполнения отечность роговицы и буллезность эпителия уменьшаются, что избавляет пациента от болевого синдрома. Несквозное кератопротезирование улучшает зрение только на короткий промежуток времени, так как задние слои роговицы остаются отечными, в то время как передние теряют свою прозрачность и уплотняются. Таким пациентам в перспективе показана сквозная кератопластика [25].

Сегодня широкое применение в мире получили такие протезы, как *Бостонский кератопротез (В-Кнро)* I и II типа, кератопротез Федорова-Зуева, Osteo-одонто-кератопротез и *AlphaCor*. Один из наиболее часто используемых стал *В-Кнро* I типа, благодаря своей простой конструкции и легкости в использовании. В России чаще всего применяется кератопротез Федорова-Зуева производства ЭТП «Микрохирургия глаза» [2].

В-Кнро был разработан доктором *Claes Dohlman* в 1968 году. Он несколько раз модифицировался и был одобрен Управлением по надзору за качеством продуктов и медикаментов в США в 1992 году. В мире проведено более 12 000 имплантаций. Существуют 2 типа *В-Кнро*, отличающихся по своей структуре и показаниям к применению. *В-Кнро* I типа чаще используется для пациентов с достаточной продукцией слезы, обеспечивающей увлажнение глазной поверхности. Тип II используется для пациентов с очень сухой и ороговевшей поверхностью глаза. Тип I состоит из передней и задней пластины, изготовленных из полиметилметакрилата. Передняя пластина состоит из шапочки, выполняющей роль оптической линзы, где диоптрическая сила вычисляется, подставляя значение аксиальной длины глаза, и цилиндра, на который насаживается роговица донора, а затем задняя пластина. Задняя пластина имеет 16 отверстий, необходимые для поддержания обмена веществ и гидратирования роговицы [15]. *В-Кнро* тип II отличается от типа I дополнительным оптическим элементом, который имплантируется после ушивания века и остается на поверхности глаза. Другое отличие состоит в том, что *В-Кнро* I типа обеспечивает поле зрения до 60 градусов, тогда как тип II меньше – 40 градусов [17].

Кератопротез Федорова-Зуева содержит беспористый пластинчатый опорный базис из тантала и оптический цилиндрический элемент из оргстекла марки «Дакрил», закрепленный резьбовым соединением с втулкой, жестко скрепленной с базисом. Недостаток устройства – его низкая приживляемость из-за несовершенства базиса. Непроницаемая базисная пластина на большой площади разделяет передние и задние слои роговицы, нарушая их анатомо-физиологическую взаимосвязь, условия трофики и приводит к развитию асептического некроза [9].

Бенедетто Стрампелли в 1963 году был разработан Osteo-одонто-кератопротез, опорный базис которого состоит из ткани зубной альвеолы, предварительно взятой от реципиента. Несмотря на сложность процедуры, требующей несколько операций, растянутых во времени на несколько месяцев, Osteo-одонто-кератопротезирование становится все более востребованной операцией, так как обладает достаточно высоким процентом успешных исходов и позволяет вернуть зрение в случаях, когда другие методы по ряду причин неприменимы [26].

На сегодняшний день не существует универсального протеза, который мог бы полностью заменить донорскую роговицу и решить проблему нехватки трансплантатов. Ведется множество исследований в этой области, направленные на поиск материалов, которые могли бы воспроизводить структурные и функциональные особенности нативной роговицы человека. Такие соединения должны иметь достаточную механическую прочность, биосовместимость с тканями потенциального реципиента, прозрачность, биоинертность, подходящую биоразлагаемость и должны соответствовать клиническим требованиям [7].

Разработка искусственных материалов по замещению роговичных лоскутов ведётся уже более пятидесяти лет. В 1966 г группа ученых во главе с *Barraquer J.* выполнили одну из первых интрастромальных имплантаций с использованием линз с целлоидином. Из-за выраженной неоваскуляризации роговой оболочки эти линзы не нашли своего применения в офтальмологии [10].

В 1994 году *Ferrata de Chunha* предложил для имплантации интракорнеально полиметилакрилат. Он имел множество положительных характеристик: высокая биосовместимость, близкий к роговичному рефракционный индекс, легкость обработки, надлежащая пластичность и упругость. Однако было установлено, что при имплантировании полиметилакрилат вызывает зрительные аберрации и нарушения су-

меречного зрения в послеоперационном периоде из-за чего его применение было ограничено в клинической практике [12].

Еще одним перспективным материалом считались желатиновые пленки ввиду хорошей биосовместимости и биоинертности. Российские офтальмологи Дронов М.М., Каранов В.С. в 2008 г апробировали этот материал качестве интрастромального имплантата при лечении различных дистрофий роговицы, однако при его применении требовалось использование узловых швов, что приводило к формированию индуцированного астигматизма роговицы [10].

Наиболее приближенный по свойствам и форме трансплантат роговицы можно получить, применив современные технологии тканевой инженерии – 3D-биопринтинг. Этот метод позволяет послойно наносить биоматериал с точностью до микрометра по заданному шаблону, предварительно полученному при сканировании живой ткани или структуры организма человека [27].

При использовании данной технологии для создания искусственной модели роговицы в исследованиях описывается использование коллагена для био-чернил, так как он является основным внеклеточным компонентом стромы роговицы. Чаще всего используется коллаген I типа, малозатрачен при изготовлении, а также способствует хорошему росту нервов в ткани [18]. Однако этот материал недостаточно прочен и эластичен для поддержания заданной формы [20]. Для решения этой проблемы в состав био-чернил были добавлены гидрогели, которые широко используются в тканевой инженерии ввиду их низкой токсичности, сходством с внеклеточным матриксом и настраиваемых биофизических свойств. Напечатанные такими чернилами структуры в исследованиях проявляли высокую механическую стабильность, которая увеличивалась, с увеличением концентрации альгината в составе био-чернил. Такой состав обеспечивает благоприятную среду, необходимую для роста кератоцитов, используемых как клеточный компонент синтезируемой роговицы. Эти клетки, в свою очередь, получают из трупной ткани роговицы человека и культивируют в особых условиях. Кроме того, от жесткости материала, в который помещаются клеточные культуры, зависит морфология клеток. Жесткость материала должна быть такой, чтобы при переносе на поверхность кератоцитов они имели возможность выровнять коллаген таким образом, чтобы он был максимально приближен по структуре к таковому в роговице человека [13].

В других исследованиях говорится о возможности замены коллагена фиброином шелка, получаемого из кокона тутового шелкопряда *Bombyx mori*. Этот белок также, как и коллаген широко используется в тканевой инженерии и регенеративной медицине ввиду его способности практически не вызывать иммунного ответа, контролируемой скорости разложения и пригодных для 3D-биопринтинга механических свойств. В экспериментах фиброин шелка был использован как основа для био-чернил и показал хорошие результаты. Структуры, напечатанные с использованием этого материала способны поддерживать многослойную структуру эпителия, являются хорошей средой для роста эпителиальных клеток роговицы человека, а также характеризуется достаточным прорастанием нервными волокнами. Однако в чистом виде он уступает коллагену человека из-за недостатка естественных белков внеклеточного матрикса. Тем не менее имплантированные кроликам пленки из фиброина шелка в течение полугода не давали иммунного ответа и оставались прозрачными. Однако приживление таких трансплантатов человеку еще не проводились [16].

Преимуществом 3D-биопринтинга является тот факт, что состав и структура создаваемого эквивалента роговицы могут быть изменены, что позволяет воспроизвести анатомические особенности роговицы глаза, такие как Боуменова мембрана или лимбальная зона. Но на данный момент исследования в этой области требуют дальнейшего анализа биосовместимости после трансплантации человеку и, что не менее важно, способность трансплантата функционально замещать роговицу.

На сегодняшний день известны случаи пересадки человеку кератоксеноимплантата взятого от здоровой, выращенной в специальных условиях, только что забитой свиньи. Такая роговица удаляется со склеральной каймой, обрабатывается криопротектором и подвергается консервированию в жидком азоте с последующим высушиванием в вакууме. После прохождения технического контроля кератоксеноимплантат подвергается стерилизации радиационным методом. Результаты проведенных исследований показали, что такой метод кератопластики эффективен в urgentных случаях как органосохраняющая операция, купирующая воспалительный процесс. Этой группе пациентов показана последующая кератопластика или кератопротезирование, что зависит от тяжести поражения роговицы [5, 8, 19].

Выводы. Значительный процент людей в мире страдает двусторонней слепотой вследствие патологии роговицы и большинство из них для восстановления зрения нуждаются в операции по ее замене. Множество пациентов вынуждены длительное время находится в Листе ожидания донорских роговиц. Для больных с грубыми нарушениями прозрачности роговицы были разработаны кератопротезы, созданные на основе синтетических материалов, однако они устанавливаются строго по показаниям и не пригодны для кератопластики. Для решения проблемы нехватки донорских роговиц возможно использование 3D-биопринтинга. Этот метод позволяет с точностью до микрометра послойно создавать заранее заданную структуру. Однако сложность метода состоит в подборе субстратов для био-чернил. Эти компоненты должны отвечать следующим требованиям: иметь достаточную механическую прочность, био-

совместимость, прозрачность, биоинертность, подходящую биоразлагаемость, создавать благоприятную среду для размножения клеток в ней. Именно поэтому все исследования в области создания искусственной роговицы находятся на стадии разработки. В ходе уже проведенных исследований было установлено, что коллаген и фиброин шелка являются наиболее подходящие для этого материалами. Однако при использовании коллагена необходимо добавление в субстрат альгината для повышения механической прочности, а фиброину шелка не хватает сходства с белками человеческого внеклеточного матрикса. Но оба материала показали хорошую жизнеспособность и в перспективе планируются клинические испытания по имплантированию роговицы на их основе людям.

Пересадка роговицы свиньи является еще одним экспериментальным методом, однако результаты показали, что он пригоден только как органосохраняющая операция, необходимая для купирования воспалительного процесса глаза и требует в дальнейшем кератопластики или кератопротезирования.

Таким образом, на сегодняшний день не существует ни оптимального полимерного материала для лечения различных заболеваний роговицы, ни кератоксеноимплантата, способного в полной мере заменить донорский материал. Выбор того или иного полимера определяется необходимостью баланса между клинко-функциональной эффективностью и риском развития послеоперационных осложнений и должен решаться в каждом случае индивидуально.

Литература

1. Алещенко И.Е., Дрожжина Г.И., Набока Ю.В. Кератопластика в Украине. Современное состояние и перспективы развития // Офтальмология. Восточная Европа. 2017. Т. 7, № 2. С. 210–214.
2. Альдаве Э., Малюгин Б.Э., Ковшун Е.В. Результаты имплантации Бостонского кератопротеза 1 типа пациентам с ожоговыми и дистрофическими бельмами 4-5 категории // Офтальмохирургия. 2013. №3. С. 6–11.
3. Борзенко С.А. О состоянии вопроса по GME донорства и трансплантации роговицы в Российской Федерации // Российская офтальмология онлайн. 2011. №3. URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?9347>.
4. Гасанов Д.В., Рамазанова Х.И., Гасанова Н.А. Применение Бостонского кератопротеза тип I - 5 лет наблюдений // Ophthalmologia. 2018. № 1 (26). С. 54–61.
5. Дрожжина Г.И., Гайдамака Т.Б., Ивановская Е.В. Результаты лечебной кератопластики с использованием "кератоксеноимплантата" при тяжелых деструктивных воспалительных процессах роговицы человека // Офтальмологический журнал. 2016. № 5 (472). С. 3–13.
6. Дронов М.М. Использование кератопластики при оказании офтальмологической помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 4. С. 44–49. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-4-44-49.
7. Малюгин Б.Э., Борзенко С.А., Комах Ю.А. Современные возможности клеточных технологий в конструировании биологического эквивалента искусственной роговицы // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 34, № 5. С. 43–47.
8. Мороз З.И., Власова В.А., Ковшун Е.В. История кератопротезирования в МНТК "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Фёдорова // Офтальмохирургия. 2013. № 4. С. 50–55.
9. О возможности использования лабораторных животных в экспериментальной хирургии / Мохов Е.М., Кадыков В.А., Морозов А.М., Елисеев М.А., Грошева А.А., [и др.] // Хирургическая практика. 2018. №2(34). С. 33–38. DOI: 10.17238/issn2223-2427.2018.2.33-38.
10. Филиппова Е.О., Черняков А.С., Иванова Н.М. Применение полимерных материалов в лечении заболеваний роговицы // Вестник Авиценны. 2019. Т. 21, № 3. С. 496–501. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-3-496-501.
11. Чернетский И.С., Макаров П.В., Беляев Д.С. Об истории и перспективах кератопротезирования // Российский офтальмологический журнал. 2009. Т. 2, № 2. С. 47–51.
12. Andregghetti E., Hashimoto M., Domingues M.A.C., Antunes V.A.C., Segundo P.D.S., Silva M.R.B.D. Biocompatibility of Ferrara intracorneal ring segment with and without chondroitin sulfate coating. Clinical and histopathological evaluation in rabbits // Acta Cirurgica Brasileira. 2013. №28(9). P. 632–640.
13. Chen Z., You J., Liu X. Biomaterials for corneal bioengineering // Biomed Mater. 2018. №13(3). P. 032002. DOI:10.1088/1748-605X/aa92d2.
14. Dua H.S., Faraj L.A., Said D.G., Gray T., Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer) // Ophthalmology. 2013. №120(9). P. 1778–1785. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.01.018.
15. Harissi-Dagher M., Slim E. La kératoprothèse de Boston type 1 [Boston keratoprosthesis type 1] // J Fr Ophtalmol. 2019. №42(3). P. 295–302. DOI: 10.1016/j.jfo.2018.08.010.
16. Isaacson A., Swioklo S., Connon C.J. 3D bioprinting of a corneal stroma equivalent // Exp Eye Res. 2018. №173. P. 188–193. DOI: 10.1016/j.exer.2018.05.010.

17. Iyer G., Srinivasan B., Agarwal S. Keratoprosthesis: Current global scenario and a broad Indian perspective // *Indian J Ophthalmol.* 2018. №66(5). P. 620–629. DOI: 10.4103/ijo.IJO_22_18
18. Karkhaneh A., Mirzadeh H., Ghaffariyeh A. Novel materials to enhance corneal epithelial cell migration on keratoprosthesis // *Br J Ophthalmol.* 2011. №95(3). P. 405–409. DOI: 10.1136/bjo.2009.178632.
19. Kim D.H., Kim J., Jeong H.J., Lee H.J., Kim M.K., Wee W.R. Biophysico-functional compatibility of Seoul National University (SNU) miniature pig cornea as xenocorneal graft for the use of human clinical trial // *Xenotransplantation.* 2016. №23(3). P. 202–210. DOI: 10.1111/xen.12234.
20. Levis H.J., Peh G.S., Toh K.P. Plastic compressed collagen as a novel carrier for expanded human corneal endothelial cells for transplantation // *PLoS One.* 2012. №7(11). P. e50993. DOI: 10.1371/journal.pone.0050993.
21. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment: 2010 // *Br J Ophthalmol.* 2012. №96(5). P. 614–618. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539.
22. Sridhar M.S. Anatomy of cornea and ocular surface // *Indian J Ophthalmol.* 2018. №66(2). P. 190–194. DOI: 10.4103/ijo.IJO_646_17.
23. Wang S., Ghezzi C.E., Gomes R., Pollard R.E., Funderburgh J.L., Kaplan D.L. In vitro 3D corneal tissue model with epithelium, stroma, and innervations // *Biomaterials.* 2017. №112. P. 1–9. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.09.030.
24. Wang Y., Lei T., Wei L., Du S., Girani L., Deng S. Xenotransplantation in China: Present status // *Xenotransplantation.* 2019. №26(1). P. e12490. DOI: 10.1111/xen.12490.
25. Williamson S.L., Cortina MS. Boston type 1 keratoprosthesis from patient selection through postoperative management: a review for the keratoprosthesis surgeon // *Clin Ophthalmol.* 2016. №10. P. 437–443. DOI: 10.2147/OPTH.S83677.
26. Zarei-Ghanavati M., Avadhanam V., Vasquez Perez A., Liu C. The osteo-odonto-keratoprosthesis // *Curr Opin Ophthalmol.* 2017. №28(4). P. 397–402. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000388.
27. Zhang X., Zhang Y. Tissue Engineering Applications of Three-Dimensional Bioprinting // *Cell Biochem Biophys.* 2015. №72(3). P. 777–782. DOI: 10.1007/s12013-015-0531-x.

References

1. Aleshchenko IE, Drozhzhina GI, Naboka JuV. Keratoplastika v Ukraine. Sovremennoe sostojanie i perspektivy razvitiya [Keratoplasty in Ukraine. Current state and prospects of development]. *Oftal'mologija. Vostochnaja Evropa.* 2017;7(2):210-4. Russian.
2. Al'dave Je, Maljugin BJe, Kovshun EV. Rezul'taty implantacii Bostonskogo kerato-proteza 1 tipa pacientam s ozhogovymi i distroficheskimi bel'mami 4-5 kategorii [results of implantation of the Boston keratoprosthesis type 1 in patients with burn and dystrophic Belmas of category 4-5]. *Oftal'mohirurgija.* 2013;3:6-11. Russian.
3. Borzenok SA. O sostojanii voprosa po GME donorstva i transplantacii rogovicy v Rossijskoj Federacii [on the state of the issue of corneal donation and transplantation IN the Russian Federation]. *Rossijskaja oftal'mologija onlajn.* 2011;3. Available from: <https://eyepress.ru/article.aspx?9347>. Russian.
4. Gasanov DV, Ramazanova HI, Gasanova NA. Primenenie Bostonskogo keratoproteza tip I - 5 let nabljudenij [The use of the Boston keratoprosthesis type I - 5 years of observations]. *Oftalmologiya.* 2018;1(26):54-61. Russian.
5. Drozhzhina GI, Gajdamaka TB, Ivanovskaja EV. Rezul'taty lechebnoj keratoplastiki s ispol'zovaniem "keratoksenoimplantata" pri tjazhelyh destruktivnyh vospalitel'nyh processah rogovicy cheloveka [the Results of therapeutic keratoplasty using the "keratoxeno graft" in severe destructive inflammation of the cornea of the person]. *Oftal'mologicheskij zhurnal.* 2016;5(472):3-13. Russian.
6. Dronov MM. Ispol'zovanie keratoplastiki pri okazanii oftal'mologicheskoy pomoshhi postradavshim v chrezvychajnyh situacijah [The use of keratoplasty in providing ophthalmological care to victims in emergency situations]. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah.* 2016;4:44-9. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-4-44-49. Russian.
7. Maljugin BJe, Borzenok SA, Komah JuA. Sovremennye vozmozhnosti kletochnyh tehnologij v konstruirovanii biologicheskogo jekvivalenta iskusstvennoj rogovicy [Modern possibilities of cellular technologies in designing the biological equivalent of an artificial cornea]. *Bjulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2014;34(5):43-7. Russian.
8. Moroz ZI, Vlasova VA, Kovshun EV. Istoriya keratoprotezirovaniya v MNTK "Mikrohirurgija glaza" imeni akademika SN. Fjodorova [History of keratoprosthetics in the ISTC "eye microsurgery" named after academician SN. Fedorov]. *Oftal'mohirurgija.* 2013;4:50-5. Russian.
9. Mohov EM, Kadykov VA, Morozov AM, Eliseev MA, Grosheva AA, et al. O vozmozhnosti ispol'zovaniya laboratornyh zhivotnyh v jeksperimental'noj hirurgii [on the possibility of using laboratory animals in experimental surgery]. *Hirurgicheskaja praktika.* 2018;2(34):33-8. DOI: 10.17238/issn2223-2427.2018.2.33-38. Russian.

10. Filippova EO, Chernjakov AS, Ivanova NM. Primenenie polimernyh materialov v lechenii zabolevanij rogovicy [Application of polymer materials in the treatment of corneal diseases]. *Vestnik Avicenny*. 2019; 21(3):496-501. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-3-496-501. Russian.
11. Chernetskij IS, Makarov PV, Beljaev DS. Ob istorii i perspektivah keratoprotezirovaniya [About the history and prospects of keratoprosthesis]. *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal*. 2009; 2(2):47-51. Russian.
12. Andreghetti E, Hashimoto M, Domingues MAC, Antunes VAC, Segundo PDS, Silva MRBD. Biocompatibility of Ferrara intracorneal ring segment with and without chondroitin sulfate coating. Clinical and histopathological evaluation in rabbits. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2013; 28(9):632-40.
13. Chen Z, You J, Liu X. Biomaterials for corneal bioengineering. *Biomed Mater*. 2018; 13(3):032002. DOI: 10.1088/1748-605X/aa92d2.
14. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013; 120(9):1778-5. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.01.018.
15. Harissi-Dagher M, Slim E. La k eratoproth ese de Boston type 1 [Boston keratoprosthesis type 1] *J Fr Ophthalmol*. 2019; 42(3):295-302. DOI: 10.1016/j.jfo.2018.08.010.
16. Isaacson A, Swioklo S, Connon CJ. 3D bioprinting of a corneal stroma equivalent *Exp Eye Res*. 2018; 173:188-93. DOI: 10.1016/j.exer.2018.05.010.
17. Iyer G, Srinivasan B, Agarwal S. Keratoprosthesis: Current global scenario and a broad Indian perspective. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66(5):620-9. DOI: 10.4103/ijo.IJO_22_18)
18. Karkhaneh A, Mirzadeh H, Ghaffariyeh A. Novel materials to enhance corneal epithelial cell migration on keratoprosthesis. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(3):405-9. DOI: 10.1136/bjo.2009.178632.
19. Kim DH, Kim J, Jeong HJ, Lee HJ, Kim MK, Wee WR. Biophysico-functional compatibility of Seoul National University (SNU) miniature pig cornea as xenocorneal graft for the use of human clinical trial. *Xenotransplantation*. 2016; 23(3):202-10. DOI: 10.1111/xen.12234.
20. Levis HJ, Peh GS, Toh KP. Plastic compressed collagen as a novel carrier for expanded human corneal endothelial cells for transplantation. *PLoS One*. 2012; 7(11):e50993. DOI: 10.1371/journal.pone.0050993/
21. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(5):614-8. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539.
22. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66(2):190-4. DOI: 10.4103/ijo.IJO_646_17.
23. Wang S, Ghezzi CE, Gomes R, Pollard RE, Funderburgh JL, Kaplan DL. In vitro 3D corneal tissue model with epithelium, stroma, and innervation. *Biomaterials*. 2017; 112:1-9. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.09.030.
24. Wang Y, Lei T, Wei L, Du S, Girani L, Deng S. Xenotransplantation in China: Present status. *Xenotransplantation*. 2019; 26(1):e12490. DOI: 10.1111/xen.12490.
25. Williamson SL, Cortina MS. Boston type 1 keratoprosthesis from patient selection through postoperative management: a review for the keratoprosthetic surgeon. *Clin Ophthalmol*. 2016; 10:437-43. DOI: 10.2147/OPTH.S83677.
26. Zarei-Ghanavati M, Avadhanam V, Vasquez Perez A, Liu C. The osteo-odonto-keratoprosthesis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017; 28(4):397-402. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000388.
27. Zhang X, Zhang Y. Tissue Engineering Applications of Three-Dimensional Bioprinting. *Cell Biochem Biophys*. 2015; 72(3):777-82. DOI: 10.1007/s12013-015-0531-x.

Библиографическая ссылка:

Халилова Т.А., Городничев К.И., Морозов А.М., Минакова Ю.Е., Протченко И.Г. О возможностях трансплантации роговицы (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №6. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/1-3.pdf> (дата обращения: 18.11.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16757*

Bibliographic reference:

Khalilova TA, Gorodnichev KI, Morozov AM, Minakova YuE, Protchenko IG. O vozmozhnostjah transplantacii rogovicy (obzor literaturey) [About the possibilities of corneal transplantation (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Nov 18]; 6 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/1-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16757

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/e2020-6.pdf>