

Статья поступила в редакцию 13.07.2023 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2023-3-5-11

EDN: CWUWQK

Информация для цитирования:

Созуракова Е.А., Третьяк Е.А., Шабалдин А.В., Помешкина Е.Е., Радченко Т.В., Мозес К.Б., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Черных Н.С. ПРИМЕНЕНИЕ ЛОНГИДАЗЫ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ // Медицина в Кузбассе. 2023. №3. С. 5-11.

Созуракова Е.А., Третьяк Е.А., Шабалдин А.В., Помешкина Е.Е., Радченко Т.В., Мозес К.Б., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Черных Н.С.Кемеровский государственный университет,
Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет, Россия
г. Кемерово, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ ЛОНГИДАЗЫ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Клинические исходы и ряд осложнений некоторых из заболеваний в офтальмологии напрямую связаны с процессом заживления и непредсказуемым характером связанного с ним клеточного ответа тканей. Возможность использования ферментных препаратов ассоциирована с их способностью усиливать терапевтический эффект при лечении различных патологий в клинической практике. Часто, из-за избыточного образования фибрина, исход заболеваний становится неблагоприятным. Поиск метода лечения, предотвращающего чрезмерное образование фибрина, является актуальной задачей офтальмологии.

Препарат лонгидаза, представляющий собой конъюгат фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем азокси-мером, способен лизировать избыточное фиброзирование, возникающее в ходе воспалительного процесса после травматического повреждения, после хирургического лечения. Эффективность применения энзимных препаратов описана при патологиях роговицы и стекловидного тела, что может улучшить прогнозы и снизить число хирургических вмешательств для их лечения, а также улучшить результаты после хирургии. Преимуществами применения данного ферментного препарата можно считать атравматичность методов его введения, минимальные побочные явления, отсутствие реабилитационного периода, относительно невысокую стоимость. Учитывая неоднозначность мнений в отношении препарата лонгидаза, необходимо продолжить изучение результатов его применения.

Ключевые слова: лонгидаза; гиалуронидаза; энзимная терапия; пролиферативный ответ; фибринолиз

Sozurakova E.F., Tretyak E.A., Shabaldin A.V., Pomeshkina E.E., Radchenko T.V., Mozes K.B., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Chernykh N.S.Kemerovo State University,
Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

THE LONGIDAZA USING IN OPHTHALMOLOGY

Clinical results and some medical difficulties in ophthalmology is straight connected with repairing processes and unpredictable cellular response. The opportunity of enzyme medicine using is associated with their ability to raise the therapeutic effect in different pathological cases in clinical practice. Often because of fibrin extra production the result of the disease could be unfavourable. Searching for the treatment method which could prevent fibrin extra production is the actual ophthalmological problem.

Longidaza is a conjugate of enzyme hyaluronidase with high molecular weight azoximer, and it has an opportunity to lyse extra fibrin fibres, which was produced during the inflammation process after traumatic damage, surgical treatment. The efficiency of the using of enzyme medicines is reported in cornea pathological cases, and in vitreous body pathological cases, that could be a new conservative way for treatment. The advantages of longidaza are: atraumatic injections ways; minimal side-effects; no rehabilitation period; low price. According to ambiguous in opinions it is necessary to continue to research Longidaza.

Key words: longidaza; hyaluronidase; enzyme therapy; proliferative response; fibrinolysis

Лекарственные препараты на основе ферментов применяются для лечения большинства заболеваний. Ферментотерапия прочно вошла в арсенал офтальмологов [1].

Часто клинические исходы и ряд осложнений некоторых из заболеваний напрямую связаны с процессом заживления и непредсказуемым характером связанного с ним клеточного ответа тканей [2]. Возможность использования ферментных препаратов ассоциирована с их возможностью усиливать терапевтический эффект при лечении различных па-

тологий в клинической практике. Такие препараты выступают в качестве катализатора биохимических процессов и стимулируют метаболизм. Возможность использования ферментных препаратов в общей клинической практике ассоциирована с их возможностью усилить терапевтический эффект при лечении различных патологий. Такие препараты выступают в качестве катализатора биохимических процессов и стимулируют метаболизм [3]. Ферменты представляют собой высокомолекулярные термолabile белки, обладающие определенной молеку-

лярной массой, соответствующей формой молекулы, стабильностью и электрофоретической подвижностью [4-6].

Для всех ферментов (энзимов) характерна субстратная специфичность, как важнейшее свойство, отличающее их от других катализаторов. Энзимы, как и все белки, состоят из определенной последовательности аминокислот, соединенных в полипептидную цепь. Каждая молекула фермента имеет на своей поверхности каталитический участок и контактную площадку. Каталитический участок молекулы принимает непосредственное участие в реакции катализа, то есть в преобразовании субстрата, на который воздействует фермент. Контактная площадка представляет собой особый участок, к которому прикрепляется субстрат [7]. Вместе каталитический участок и контактная площадка образуют активный центр фермента. Субстратная специфичность фермента объясняется совпадением пространственных конфигураций субстрата и активного центра фермента. Действие фермента может зависеть от присутствия ингибитора или активатора. Активаторы ферментов – это химические факторы или вещества, способные увеличивать активность энзима вне зависимости от температуры, давления, ионов и концентрации субстрата. Ингибиторы же, напротив, снижают активность энзимов.

Изученные на данный момент лекарственные препараты включают гиалуронидазу, тканевой активатор плазминогена, хондроэтиназу, диспазу, плазмин и микроплазмин [8].

Цель – систематизировать литературные данные о применении препарата лонгидаза в офтальмологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При составлении литературного обзора были использованы информационные базы: Научная электронная библиотека Elibrary.ru; Google Academy; PubMed.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует ряд исследований, которые описывают эффективность применения ферментного лекарственного препарата лонгидазы, который представляет собой конъюгат фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем азоксимером, в следующих сферах медицины: урология, гинекология, пластическая хирургия, пульмонология, дерматология. Однако применение данного лекарственного препарата в офтальмологии широкого распространения на сегодняшний день не имеет. В аннотации к препарату нет показаний применения при офтальмологических патологиях и заболеваниях. В то же время, применение лонгидазы патогенетически обосновано при ряде офтальмологических заболеваний [9-11]. Согласно аннотации, препарат хорошо переносится пациентами, не отмечено местных и общих аллергических реакций.

Так как основным действующим элементом лекарственного препарата лонгидазы является гиалуронидаза, то целесообразно рассмотреть классификацию и примеры исследований именно этого фермента.

В соответствии с классификацией Карла Мейера, гиалуронидазы делят на несколько типов с использованием следующих признаков: источник фермента, используемые субстраты, условия и тип катализируемой реакции, образующиеся продукты. В клинической медицине используется преимущественно тестикулярная гиалуронидаза, получаемая из семенников быка. Фермент катализирует расщепление кислых мукополисахаридов, в том числе гиалуроновой кислоты (ГК), гидролизуя гликозидную связь β (1→4) с образованием N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты [12]. Специфическим субстратом тестикулярной гиалуронидазы являются основные вещества соединительной ткани – гликозаминогликаны (ГАГ): гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, выполняющие роль цементирующего вещества соединительной ткани.

С другой стороны, по данным литературы, патологические рубцы образуются у 12-40 % лиц, перенесших те или иные заболевания, операции и травмы в области глаза и близлежащих тканей [13]. При повреждениях роговицы важным фактором является глубина повреждения; если строма не повреждена и повреждены лишь поверхностные ее слои, то пролиферация клеток лимба и базальной части активизируется и обеспечивает заживление. Однако при обширных и глубоких повреждениях пролиферация приводит к формированию рубцов, которые нарушают прозрачность роговицы. Особенно часто рубцовые изменения формируются у лиц молодого и трудоспособного возраста [14]. Тяжелые косметические дефекты, вызванные рубцовой деформацией, ограничивают возможность их деятельности и социальной адаптации [15, 16].

Структура и прозрачность роговицы определяются функциями типов клеток, населяющих каждый слой. Эпителиальные клетки действуют как биологический барьер, блокирующий прохождение чужеродного материала и обеспечивающий гладкую поверхность, которая поглощает питательные вещества. Кератоциты поддерживают гомеостаз внеклеточного матрикса, отвечающий за биомеханические и оптические свойства роговицы, а эндотелиальные клетки служат активными насосами, транспортирующими ионы, метаболиты и жидкость для поддержания гидратации и прозрачности роговицы [17, 18]. Миофибробласты стромы экспрессируют альфа-гладкомышечный актин (альфа-SMA), сократительный элемент цитоскелета, организованный в пучки, называемые стрессовыми волокнами, который является широко признанным маркером миофибробластов альфа-SMA и позволяет миофибробластам генерировать более активные сократительные силы, чем фибробласты [19].

При повреждении стромы роговицы, покоящиеся стромальные кератоциты дифференцируются в пролиферативные и метаболически активные фибробласты, а затем в миофибробласты. Данный переход называется трансформацией кератоцит-фибробласт-миофибробласт (КФМ) [4]. При физиологическом заживлении ран миофибробласты исчезают путем апоптоза после восстановления целостности тканей. Однако серьезное или повторяющееся повреждение тканей может привести к сохранению активности миофибробластов, избыточному их накоплению и сокращению структуры организованного внеклеточного матрикса, что приводит к рубцеванию роговицы и нарушениям зрения [5]. Привлеченные в очаг поражения лейкоциты продуцируют проангиогенные цитокины, способствующие дальнейшему прорастанию сосудов и образованию более грубого васкуляризованного бельма, снижая функциональный прогноз по зрению. Таким образом, активность биохимических медиаторов и биофизических сигналов, процессов, приводящих к рубцеванию и неоваскуляризации при заболеваниях роговицы, требуют активного регулирования с помощью консервативной терапии с самых ранних стадий заболевания [6].

Учитывая, что роговица богата ГАГ, гиалуронидаза могла быть предложена в качестве терапии для уменьшения рубцевания роговицы или смятения стромы роговицы, возможно, путем изменения ее структуры [20]. Под действием гиалуронидазы ГАГ теряют вязкость, следствием этого становится увеличение проницаемости тканевых барьеров, повышение эластичности рубцовой ткани, гиалуроновая кислота становится не способной к связыванию воды и, как следствие, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, уменьшается отечность ткани, рассасываются гематомы. Хондроитинсульфаты при деполимеризации теряют способность связывать ионы металлов. Также деполимеризация ГАГ предотвращает образование коллагеновых волокон.

По данным мировой литературы, об использовании гиалуронидазы в профилактике фиброзировании имеются немногочисленные исследования. Так, Lange A.P. et al. [21] проанализировали *in vivo* ферментативный эффект гиалуронидазы при таких хирургических вмешательствах, как глубокая передняя кератопластика. Они продемонстрировали, что гиалуронидаза способствует отделению стромы роговицы от десцеметовой мембраны (DM) у пациентов, возможно, за счет расщепления химических связей между пластинками стромы и/или между пластинками и десцеметовой мембраной.

По данным Kim S. [22], при введении гиалуронидазы толщина центральной части роговицы прогрессивно уменьшалась, достигая наименьшего значения на 7-й день, а затем возвращалась к норме к 42-му дню. Гиалуронидаза не влияла на эндотелий роговицы, но временно изменяла морфологию кератоцитов на 1-й и 7-й дни, как было измерено с помощью конфокальной микроскопии *in vivo* (ИБКМ).

Роговицы, которым вводили гиалуронидазу, становились более жесткими к 1-му дню после инъекции, были наиболее жесткими на 7-й день, и возвращались к значениям до инъекции к 90-му дню. Изменения жесткости стромы коррелировали с уменьшением межфибрилярного расстояния, измеренного с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ).

В исследовании 2022 г. [7] на культивированных моделях конъюнктивы наблюдалось снижение пролиферативной активности клеток конъюнктивы при инстилляциях раствора гиалуронидазы, что может препятствовать излишнему рубцеванию при повреждениях конъюнктивы. Было проведено исследование местной токсичности, вызываемое препаратом лонгидаза. В результате исследования было определено наличие местной токсичности в виде отечности и гиперемии конъюнктивы 2 степени, которая напояла инъекцию стерильной воды, но была более выраженной и стойкой. Инъекции, проводимые 1 раз в день, вызывали более стойкую местную токсичность, чем инъекции, проводимые 1 раз в 2 дня. При этом доза препарата не влияла на выраженность местной реакции. Результатом первого этапа исследования была наименьшая местная реакция в виде отека и гиперемии конъюнктивы глаз при субконъюнктивальных инъекциях препарата лонгидаза в дозах 1500 ЕД и 3000 ЕД 1 раз в 2 дня (всего 5 инъекций). Путем гистологического исследования было доказано проявление местной аутоиммунной реакции при использовании препарата лонгидазы. Полученные данные о безопасности применения 5 субконъюнктивальных инъекций лонгидазы в дозах 1500 ЕД и 3000 ЕД 1 раз в 2 дня позволили продолжить биомикроскопическое экспериментальное исследование.

Результатом исследования противорубцовой эффективности лонгидазы стала незначительная по остроте и продолжительности воспалительная реакция в ткани конъюнктивы. Было доказано, что 2-3 инъекции лонгидазы по 1500 ЕД не усиливают воспалительную реакцию, и в строме конъюнктивального локуса уже после трех инъекций проявляются ингибирующие свойства препарата в отношении структур соединительной ткани [23].

Применение такого ферментного препарата как лонгидаза в офтальмологической практике патогенетически обосновано [24]. Помимо способности лизировать избыточное фиброзирование, комбинированное использование энзимного препарата лонгидаза с антимикробными или противогрибковыми препаратами способствует более выраженному эффекту действия последних. Лонгидаза может служить эффективным инструментом для борьбы с эндогенной и экзогенной инфекцией, ассоциированной с грамотрицательными и грамположительными бактериями, грибами, и, тем самым, снижать длительность активности местного воспалительного процесса [25, 26].

По немногочисленным литературным данным отмечено, что в 2017 г. Егоровым В.В. и соавт. было

проведено исследование физиотерапевтического применения лонгидазы при лечении бактериального воспаления роговицы. Для способа доставки лекарственного препарата был выбран магнитофорез, что считается оптимальным способом с точки зрения биологической доступности препарата. Время экспозиции было 5 минут, курс состоял из 10 процедур. Результаты исследования оценивались по срокам купирования признаков воспаления, остроте зрения, интенсивности роговичного помутнения и выраженности субъективных ощущений. По итогу оказалось, что у пациентов, получавших терапию с лонгидазой, на 4-5 дней быстрее купировались такие клинические признаки, как роговичный синдром, смешанная инъекция глазного яблока, рассасывание перифокального отека и инфильтрата роговицы, чем у пациентов контрольной группы [7].

Если рассматривать физиологию стекловидного тела, витреальный гель представляет собой высокоэластический высокогидратированный экстрацеллюлярный матрикс с содержанием воды 98-99,7 % [27]. Периферически расположенный кортекс стекловидного тела состоит из плотно упакованных фибрилл коллагена и содержит высокую концентрацию гиалуроновой кислоты [28]. Катаболизм коллагена наиболее активно изучается в последнее десятилетие. Специфические коллагенолитические ферменты были обнаружены в различных тканях (эпителиальных и мезенхимальных) и клетках (макрофаги, нейтрофилы, фибробласты) [29]. Процесс коллагенолиза в тканях запускается путем активации проколлагеназы при отщеплении части её молекулы протеазами. Тканевая коллагеназа в нейтральной среде расщепляет молекулу коллагена на два термолabile фрагмента, которые при температуре тела теряют свою конфигурацию спирали. Затем образовавшиеся фрагменты полностью разрушаются неспецифическими протеазами, в частности лизосомами. Процесс завершается при связывании активного фермента с $\alpha 2$ -макроглобулином и другими сывороточными факторами [23].

Согласно результатам гистологических исследований, в формировании пролиферативных мембран принимают участие клетки пигментного эпителия сетчатки (РПЭ), глиальные клетки, фибробласты и лимфоциты при регулирующем воздействии макрофагов. Образование фиброваскулярной ткани, которая обладает тракционными свойствами, приводит к возникновению локальной отслойки сетчатки, что усиливает нарушение гематофтальмического барьера [30]. В свою очередь, это способствует дополнительной миграции клеточных элементов в витреальную полость, где они становятся источником таких стимулирующих факторов, как фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β). В зону патологического процесса привлекаются новые клетки и активно пролиферируют [31]. Таким образом, замыкается патологический круг, имеющий черты хронического воспаления [32]. Соответственно, применение при данном патологи-

ческом процессе гиалуронидазы будет способствовать разрыву патологического замкнутого круга.

Вопрос об эффективности гиалуронидазы в отношении индукции задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) на сегодняшний день остается спорным, и исследования в этом направлении ведутся многими научными школами. Что касается такой патологии, как кровоизлияние в стекловидное тело (СТ), в 1997 г. Karagozian H.L. et al. отмечали эффективность гиалуронидазы в случаях помутнений СТ на глазах экспериментальных животных, обусловленных интравитреальными кровоизлияниями. Позднее подобные исследования проводились Bishop PN [33], где в кадаверные глаза животных интравитреально вводились разные ферментные препараты, среди которых была гиалуронидаза. Преимущество использования именно гиалуронидазы объяснялось разным механизмом действия и точками приложения ферментных препаратов. Гиалуронидаза выражает свой эффект путем разобщения гликоаминогликановых связей стекловидного тела, которые в своем большинстве состоят из гиалуроновой кислоты. Коллагеновые фибриллы в СТ очень устойчивы к протеолитическому воздействию, тем самым фармакологический витреолизис часто оказывается малоэффективным, но ферментная деградация гиалуроновой кислоты облегчает витреолизис ферментными препаратами, что способствует разрешению кровоизлияния СТ [33]. Некоторые исследования демонстрируют что интравитреальные инъекции гиалуронидазы способствуют более полноценному удалению СТ в ходе витректомии [34].

Таким образом, дальнейшие исследования применения ферментного препарата, который сможет ослабить коллагеновые связи, приводя к его сжижению (медикаментозный витреолизис) совместно с витреальной хирургией или вместо нее, может стать альтернативной востребованной комбинацией в офтальмологии [35]. Согласно исследованию Wu K.X. et al. [36], помимо протеолитического свойства гиалуронидазы, удалось доказать, что при васкулопатиях сетчатки этот ферментный препарат приводит к разрушению гиалуроновой кислоты гликокаликса и некоторых других компонентов гликокаликса эндотелия аномальных сосудов. Также гиалуронидаза способствует транскрипции клеточного фактора, который стимулирует клетки сетчатки к миграции. Другими преимуществами применения данного ферментного препарата можно считать атравматичность методов его введения, минимальные побочные явления, отсутствие реабилитационного периода, относительно невысокую стоимость [32, 37-40]. Соответственно, метод лечения вышеописанных патологических состояний является актуальной задачей офтальмологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на все преимущества использования лонгидазы при офтальмологических патологиях, ее широкое применение на данный момент невозмож-

но из-за фактического отсутствия лекарственной формы для субконъюнктивального или интравитреального введения. Учитывая неугасающий интерес к гиалуронидазе в офтальмологии, противоречивые данные в исследованиях о влиянии на витреоретинальные взаимоотношения, безусловную безопасность, патогенетическую обоснованность ее применения при некоторых офтальмологических патологиях, необходимо продолжить изучение результатов

применения препарата на основе фермента гиалуронидазы.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bojko EV, Danilichev VF, Sazhin TG, Belogurov AA, Del'ver EP, Agafonova OV, Suvorov AS. Methods of clinical application of recombinant prourokinase in ophthalmic practice. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2017; 2: 118-129. Russian (Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. Белогуров А.А., Дельвер Е.П., Агафонова О.В., Суворов А.С. Методы клинического применения рекомбинантной проурокиназы в офтальмологической практике //РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 2. С. 118-129.) doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-118-129
2. Kovaleva LA, Slepova OS, Kulikova IG, Mironkova EA. The role of the autoimmune component in central corneal ulcers. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6(2): 29-31. Russian (Ковалева Л.А, Слепова О.С., Куликова И.Г., Миرونкова Е.А. Роль аутоиммунного компонента при центральных язвах роговицы //Российский офтальмологический журнал. 2013. Т. 6, № 2. С. 29-31.)
3. Tillaeva UM, Gaibnazarova DT, Jalilov FS, Abdullaev BSh. Significance, Effectiveness and Prospects of Development of Enzyme Preparations in Modern Pharmaceutical Practice. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2020; 14(4): 7642-7652. doi: 10.37506/ijfmt.v14i4.12856
4. Netto MV, Mohan RR, Ambrosio RJr, Hutcheon AE, Zieske JD, Wilson SE. Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy. *Cornea*. 2005; 24(5): 509-522. doi: 10.1097/01.icc.0000151544.23360.17
5. Myrna KE, Mendonsa R, Russell P, Pot SA, Liliensiek SJ, Jester JV, et al. Substratum topography modulates corneal fibroblast to myofibroblast transformation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(2): 811-816. doi: 10.1167/iovs.11-7982
6. Golikova VA. Experimental, morphological and clinical studies for the choice of tactics for the treatment of bacterial corneal ulcers: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. М., 2021. 25 p. Russian (Голикова В.А. Экспериментальные, морфологические и клинические исследования для выбора тактики лечения бактериальных язв роговицы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2021. 25 с.)
7. Zabanova VE, Fursova AZ, Bondarenko NA, Ershov KI, Lyakisheva KS, Madonov PG. Study of the parameters of cytotoxicity and proliferative activity of human conjunctival cells under the influence of immobilized enzymes hyaluronidase and subtilisin. *Bulletin of Medical Sciences*. 2022; 3(27): 13-19. Russian (Забанова В.Е., Фурсова А.Ж., Бондаренко Н.А., Ершов К.И., Лякишева К.С., Мадонов П.Г. Изучение параметров цитотоксичности и пролиферативной активности клеток конъюнктивы человека под влиянием иммобилизованных ферментов гиалуронидазы и субтилизина // Бюллетень медицинской науки. 2022. № 3(27). С. 13-19.) doi: 10.31684/25418475_2022_3_13
8. Sebag J. Pharmacologic vitreolysis – permise and promise of the first decade. *Retina*. 2009; 29(7): 871-874. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181ac7b3c
9. Hodycheva LA, Dudareva AA, Karpov VK. Longidaza in combination therapy of chronic prostatitis. *Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology*. 2014; 32: 10-15. Russian (Ходычева Л.А., Дударева А.А., Карпов В.К. Лонгидаза в комплексной терапии хронического простатита //Эффективная фармакотерапия. 2014. № 32. С. 10-15.)
10. Yarmolinskaya MI, Selkov SA, Manuylova Tyu, Bezhenar VF, Rulev VV, Selyutin AV, Tkhasaplizheva SSh. The efficacy of the proteolytic medication longidaza in combined treatment of adhesions in patients with genital endometriosis. *Immunology*. 2015; 36(2): 116-121. Russian (Ярмолинская М.И., Сельков С.А., Мануйлова Т.Ю., Беженарь В.Ф., Рулев В.В., Селютин А.В., Тхазаплизева С.Ш. Эффективность применения протеолитического препарата «Лонгидаза» в комбинированном лечении спаечного процесса у больных наружным генитальным эндометриозом //Иммунология. 2015. Т. 36, №. 2. С. 116-121.)
11. Habriev RU, Kamaev NO, Danilova TI, Kahoyan EG. Features of the action of hyaluronidases of various origins on connective tissue. *Biomedical Chemistry*. 2016; 62(1): 82-88. Russian (Хабриев Р.У., Камаев Н.О., Данилова Т.И., Кахойян Е.Г. Особенности действия гиалуронидаз различного происхождения на соединительную ткань //Биомедицинская химия. 2016. Т. 62, №. 1. С. 82-88.) doi: 10.18097/PBMC20166201082
12. Meyer K, Rapport MM. Hyaluronidases. *Adv Enzymol Relat Subj Biochem*. 1952;13:199-236. doi: 10.1002/9780470122587.ch6
13. Banshchikov PA, Egorov VV, Smolyakova GP. Evaluation of the clinical effectiveness of the use of magnetophotophoresis with longidase in the prevention of pathological scarring after reconstructive blepharoplasty. *Modern technologies in ophthalmology*. 2018; 2: 178-182. Russian (Банщикова П.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П. Оценка клинической эффективности применения магнитофотофореза с лонгидазой в профилактике патологического рубцевания после реконструктивно-восстановительной блефаропластики //Современные технологии в офтальмологии. 2018. №. 2. С. 178-182.)

14. Frolov MA, Kumar V, Gonchar PA, Shepelova IE. Long-term clinical and functional results of surgical treatment of refractory glaucoma with the use of metal drainage. *National Journal of Glaucoma*. 2014; 13(4): 57-65. Russian (Фролов М.А., Кумар В., Гончар П.А., Шепелова И.Е. Отдаленные клиничко-функциональные результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с применением металлического дренажа //Национальный журнал глаукома. 2014. Т. 13, № 4. С. 57-65.)
15. Ostrecova MN, Snarskaya ES, Tkachenko SB, Allenova AS. Features of the use of the drug hyaluronidase for the treatment and prevention of post-acne. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017; 20(4): 209-213. Russian (Острецова М.Н., Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., Алленова А.С. Особенности применения препарата гиалуронидазы для лечения и профилактики постакне //Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20, № 4. С. 209-213.) doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-209-213
16. Abedchanova AE, Ahmetov ZhT, Ahmad'yarova BS, Shusterov YuA, Abatova AN, Toksambaeva DE. Epidemiological analysis of keratitis and corneal ulcers in the Karaganda region. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2020; 3: 87-91. Russian (Абедчанова А.Е., Ахметов Ж.Т., Ахмадырова Б.С., Шустеров Ю.А., Абатова А.Н., Токсамбаева Д.Е. Эпидемиологический анализ кератитов и язв роговицы по Карагандинской области //Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2020. № 3. С. 87-91.)
17. Català P, Groen N, Dehnen JA, Soares E, van Velthoven AJH, Nuijts RMMA, et al. Single cell transcriptomics reveals the heterogeneity of the human cornea to identify novel markers of the limbus and stroma. *Scientific Reports*. 2021; 11(1): 21727. doi: 10.1038/s41598-021-01015-w
18. Halimov AR, Surkova VK, Kazakbaeva GM. The structure and functions of the cornea. Literature review. *Point of view. East-West*. 2022; 1: 45-50. Russian (Халимов А.Р., Суркова В.К., Казакбаева Г.М. Структура и функции роговицы. Обзор литературы //Точка зрения. Восток-Запад. 2022. № 1. С. 45-50.) DOI: 10.25276/2410-1257-2022-1-45-50
19. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J Invest Dermatol*. 2007; 127(3): 526-37. doi: 10.1038/sj.jid.5700613
20. Kim S, Jalilian I, Thomasy SM, Bowman MAW, Raghunathan VK, Song Y, et al. Intrastromal Injection of Hyaluronidase Alters the Structural and Biomechanical Properties of the Corneal Stroma. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9(6): 21. doi: 10.1167/tvst.9.6.21
21. Lange AP, Moloney G, Arino M, Ng A, McCarthy JM, White VA, Holland SP. Enzyme-assisted deep anterior lamellar keratoplasty – a new method of lamellar dissection – a wetlab-based pilot study. *Cornea*. 2013; 32(1): 98-103. doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f8f5d
22. Kim S, Jalilian I, Thomasy SM, Bowman MAW, Raghunathan VK, Song Y, et al. Intrastromal injection of hyaluronidase alters the structural and biomechanical properties of the corneal stroma. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9(6): 21-21. doi: 10.1167/tvst.9.6.21
23. Zabanova VE, Fursova AZh, Madonov PG. Pharmacological properties of hyaluronidase and the possibility of its clinical use in ophthalmology. *Siberian scientific medical journal*. 2020; 40(4): 11-19. Russian (Забанова В.Е., Фурсова А.Ж., Мадонов П.Г. Фармакологические свойства гиалуронидазы и возможности ее клинического применения в офтальмологии //Сибирский научный медицинский журнал. 2020. Т. 40, № 4. С. 11-19.) doi: 10.15372/SSMJ20200402
24. Makarova AS. Experimental study of proteolytic prevention of excessive scarring in glaucoma surgery: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. M, 2013. 24 с. Russian (Макарова А.С. Экспериментальное изучение протеолитической профилактики избыточного рубцевания в хирургии глауком: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 2013. 24 с.)
25. Trizna E, Baidamshina E, Gorshkova A, Drucker V, Bogachev M, Tikhonov A, Kayumov A. Improving the Efficacy of Antimicrobials against Biofilm-Embedded Bacteria Using Bovine Hyaluronidase Azoximer (Longidaza®). *Pharmaceutics*. 2021; 13(11): 1740. doi: 10.3390/pharmaceutics13111740
26. Gatina A, TriznaE, Kolesnikova A, Baidamshina D, Gorshkova A, Drucker V, et al. The Bovhyaluronidase Azoximer (Longidaza®) Disrupts Candida albicans and Candida albicans-Bacterial Mixed Biofilms and Increases the Efficacy of Antifungals. *Medicina*. 2022; 58(12): 1710. doi: 10.3390/medicina58121710
27. Sebag J. The vitreous: structure, function, and pathobiology. New York: Springer-Verlag, 1989. P. 173.
28. Sebag J. Vitreoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 246(3): 329-32. doi: 10.1007/s00417-007-0743-x
29. Gumbiner BM. Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell*. 1996; 84(3): 345-357. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81279-9
30. Campochiaro PA. Pathogenic mechanisms in proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115(2): 237-241. doi: 10.1001/archophth.1997.01100150239014
31. Weller M, Heimann K, Wiedemann P. Mononuclear phagocytes and their growth factors: pacemakers of proliferative vitreoretinopathy? *Klin Monbl Augenheilkd*. 1990; 196(3): 121-127. doi: 10.1055/s-2008-1046141
32. Danilichev VF, Tovarova II, Belogurov AA, Kol'cova SV, Bojko EV, Sazhin TG, et al. Ophthalmology enzyme therapy and extra-corporeal hemocorrection. Manual for physicians. St. Petersburg, 2002. P. 202-310. Russian (Даниличев В.Ф., Тovarova И.И., Белогуров А.А., Кольцова С.В., Бойко Э.В., Сажин Т.Г., и др. Офтальмология: Энзимотерапия и экстракорпоральная гемокоррекция: рук. для врачей. СПб., 2002. С. 202-310.)
33. Bishop PN. Vitreous as a substrate for vitreolysis. *Dev Ophthalmol*. 2009; 44: 7-19. DOI: 10.1159/000223939
34. Staubach F, Nober V, Janknecht P. Enzyme-assisted vitrectomy in enucleated pig eyes: a comparison of hyaluronidase, chondroitinase, and plasmin. *Curr Eye Res*. 2004; 29(4-5): 261-268. doi: 10.1080/02713680490516747

35. Nazari H, Modarres-Zadeh M, Maleki A. Pharmacologic vitreolysis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2010; 5(1): 44-52.
36. Wu KX, Yeo NJY, Ng CY, Chioh FWJ, Fan Q, Tian X, et al. Hyaluronidase-1-mediated glyocalyx impairment underlies endothelial abnormalities in polypoidal choroidal vasculopathy. *BMC biology.* 2022; 20(1): 1-21. doi: 10.1186/s12915-022-01244-z
37. Yudina EA, Konoplya AA, Lazarev AI, Gavriljuk VP, Curkina MA, Kobeleva Yul. The use of longidase in the treatment of exacerbations of chronic salpingo-oophoritis. *Humans and their health.* 2008; 3: 104-110. Russian (Юдина Е.А., Конопля А.А., Лазарев А.И., Гаврилюк В.П., Цуркина М.А., Кобелева Ю.И. Использование лонгидазы в лечении обострений хронического сальпингоофорита //Человек и его здоровье. 2008. № 3. С. 104-110.)
38. Lee A, Grummer SE, Kriegel D, Marmur E. Hyaluronidase. *Dermatol Surg.* 2010; 36(7): 1071-1077. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01585.x
39. Ikonnikova EV, Galanova OA, Kruglova LS. Hyaluronidase: efficacy and safety of use in cosmetology. *Russian journal of the physial therapy, balneotherapy and rehabilitation.* 2021; 20(6): 511-516. Russian (Иконникова Е.В., Галанова О.А., Круглова Л.С. Гиалуронидаза: эффективность и безопасность применения в косметологии //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2021. Т. 20, № 6. С. 511-516.) doi: 10.17816/rjpbpr108027
40. Simirskij VN. Regeneration and Fibrosis of Corneal Tissues. *Ontogenes.* 2014; 45(5): 314-314. Russian (Симирский В.Н. Регенерация и фиброз тканей роговицы //Онтогенез. 2014. Т. 45, № 5. С. 314-314.) doi: 10.7868/S0475145014050097

Сведения об авторах:

СОЗУРАКОВА Евгения Алексеевна, канд. мед. наук, преподаватель кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО КемГУ; врач-офтальмолог хирургического отделения № 4, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

ТРЕТЬЯК Elizaveta Aleksandrovna, врач-офтальмолог, зав. хирургическим отделением № 4, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

ШАБАЛДИН Андрей Владимирович, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: weit2007@yandex.ru

ПОМЕШКИНА Elizaveta Evgenievna, клинический ординатор по специальности «офтальмология», ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия.

РАДЧЕНКО Татьяна Валерьевна, клинический ординатор по специальности «офтальмология», ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия.

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

Information about authors:

SOZURAKOVA Evgenia Alekseevna, candidate of medical sciences, lecturer, department of internal medicine, Kemerovo State University; ophthalmologist of the surgical department N 4, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

TRETYAK Elizaveta Aleksandrovna, ophthalmologist, head of the surgical department N 4, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

SHABALDIN Andrey Vladimirovich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of genetics and fundamental medicine, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: weit2007@yandex.ru

POMESHKINA Elizaveta Evgenievna, clinical resident in ophthalmology, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

RADCHENKO Tatyana Valerievna, clinical resident in ophthalmology, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ЕЛГИНА Светлана Ивановна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России
Тел: 8 (3842) 73-48-56. E-mail: elginas.i@mail.ru