

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕАКЦИИ ОТТОРЖЕНИЯ РОГОВИЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Научная статья

Быстров А.М.^{1,*}, Давыдова Е.В.², Кузнецов А.А.³

¹ORCID : 0009-0008-0712-4491;

^{1,3} Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Российская Федерация

² Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (highvision[at]bk.ru)

Аннотация

Отторжение трансплантата роговицы – одна из ключевых проблем кератопластики. Аллогенное отторжение является наиболее частой причиной неудач, несмотря на относительную иммунную привилегию роговицы. Двухлетняя выживаемость трансплантата превышает 90% у первичных реципиентов без васкуляризации роговичного ложа, но снижается до 35-70% у реципиентов с высоким риском отторжения. Реакция отторжения трансплантата включает широкий спектр дегенеративных, неоваскулярных, воспалительных изменений происходящих на фоне активации иммунопатологических процессов, в этой связи весьма перспективным представляется применение терапевтических концентраций медицинского озона, учитывая наличие у последнего ряда биологических эффектов, включающих бактерицидное, вирулицидное, репаративное, иммуномодулирующее действие.

Целью исследования явилась оценка эффективности озонотерапии в комплексном лечении реакции отторжения аллотрансплантата роговицы.

Материалы и методы. В исследование было включено 36 больных с диагнозом реакция отторжения трансплантата роговицы. У всех пациентов в анамнезе была выполнена сквозная кератопластика из группы «высокого риска» отторжения в сроке от 3 до 23 месяцев. Больные были разделены на две клинические группы: в первую группу (сравнения) вошли пациенты, получающие общепринятую системную и местную стероидную терапию, вторая группа (основная) состояла из пациентов, терапия которых помимо стандартного протокола лечения 1-й группы включала озонотерапию, в виде субконъюнктивальных инъекций. Оценка эффективности проводимой терапии проводилась на основании жалоб пациентов, данных биомикроскопии, визометрии, бесконтактной тонометрии, оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза.

Результаты. На фоне озонотерапии, в динамике проведения ОКТ и клинико-функционального исследования по цифровой рейтинговой шкале NRS отмечены положительные изменения состояния трансплантата в виде уменьшения в динамике центральной толщины и увеличения показателя эпителизации, минимальной корригированной остроты зрения, что прогностически благоприятно для улучшения оптических функций органа зрения и увеличения ожидаемого «срока жизни» трансплантата.

Заключение. Выявленные нами в динамике озонотерапии противовоспалительный, репаративный, противоболевой эффекты озона оказали положительное влияние на клинико-функциональные параметры в виде улучшения остроты зрения, уменьшения центральной толщины трансплантата, увеличения показателя эпителизации, что является прогностически благоприятными предпосылками увеличения «срока жизни» трансплантата и позволяют рекомендовать озонотерапию в комплексном лечении реакции отторжения роговичного трансплантата.

Ключевые слова: кератопластика, реакция отторжения, озонотерапия.

THE USE OF OZONE THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF CORNEAL TRANSPLANT REJECTION REACTION

Research article

Bistrov A.M.^{1,*}, Davidova Y.V.², Kuznetsov A.A.³

¹ORCID : 0009-0008-0712-4491;

^{1,3} Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

² South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

* Corresponding author (highvision[at]bk.ru)

Abstract

Corneal graft rejection is one of the key problems of keratoplasty. Allogeneic rejection is the most common cause of failure, despite the relative immune privilege of the cornea. The two-year transplant survival rate exceeds 90% in primary recipients without corneal bed vascularization, but decreases to 35-70% in recipients with a high risk of rejection. The graft rejection reaction includes a wide range of degenerative, neovascular, inflammatory changes occurring against the background of activation of immunopathological processes, in this regard, the use of therapeutic concentrations of medical ozone seems very promising, given the presence of a number of biological effects in the latter, including bactericidal, viricidal, reparative, immunomodulatory effects.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of ozone therapy in the complex treatment of corneal allograft rejection reaction.

Materials and methods. The study included 36 patients diagnosed with corneal transplant rejection reaction. All patients had a history of end-to-end keratoplasty from the "high risk" group of rejection in the period from 3 to 23 months. The patients were divided into two clinical groups: the first group (comparisons) included patients receiving conventional systemic and local steroid therapy, the second group (main group) consisted of patients whose therapy, in addition to the standard treatment protocol of group 1, included ozone therapy in the form of subconjunctival injections. The effectiveness of the therapy was assessed based on patient complaints, biomicroscopy, visometry, non-contact tonometry, and optical coherence tomography of the anterior segment of the eye.

Results. Against the background of ozone therapy, in the dynamics of OCT and clinical and functional studies on the NRS digital rating scale, positive changes in the graft condition were noted in the form of a decrease in the dynamics of the central thickness and an increase in the epithelialization index, minimal corrected visual acuity, which is prognostically favorable for improving the optical functions of the visual organ and increasing the expected "life span" of the graft.

Conclusion. The anti-inflammatory, reparative, and analgesic effects of ozone identified by us in the dynamics of ozone therapy had a positive effect on clinical and functional parameters in the form of improved visual acuity, a decrease in the central thickness of the graft, and an increase in the epithelialization index, which are prognostically favorable prerequisites for increasing the "life span" of the graft and allow us to recommend ozone therapy in the complex treatment of corneal graft rejection reactions.

Keywords: keratoplasty, rejection reaction, ozone therapy.

Введение

Одной из наиболее распространенных причин неудач при проведении сквозной кератопластики донорским трансплантантом является аллогенное отторжение [1]. В случаях первичной трансплантации без васкуляризации роговичного ложа реципиента двухлетняя выживаемость трансплантата превышает 90%. У реципиентов с факторами высокого риска отторжения этот показатель снижается до 35–70%. Ранние реакции отторжения, как правило, являются антителозависимыми и важным следствием иммунной агрессии становится потеря донорских эндотелиальных клеток, которые имеют решающее значение для поддержания прозрачности роговицы [2]. Большинство эпизодов отторжения происходит в течение первых шести месяцев после кератопластики. Поздние клеточные реакции отторжения могут произойти в течение последующих нескольких лет. Клиническая картина отторжения трансплантата роговицы варьирует в зависимости от типа отторжения: эпителиального, субэпителиального, стромального, эндотелиального, тотального. Одним из ранних проявлений отторжения трансплантата является расширение перикорнеальных сосудов с развитием смешанной инъеции, дальнейшее развитие экссудативной фазы воспаления приводит к повышению внутриглазного давления с формированием эпителиальных дефектов, инфильтрации воспалительными иммунными клетками, вплоть до опалесценции влаги передней камеры и отека тканей [3]. В 10–15% случаев имеют место дискретные или линейные субэпителиальные инфильтраты. Особая форма отложений, известная как линия Khodadoust, представляет собой линейно ориентированные волны лейкоцитов, начинающиеся от периферии трансплантата и продолжающиеся к его центру, и является патогномоничным признаком реакции отторжения. Линия Khodadoust считается границей между иммунологически поврежденным отечным и неповрежденным интактным эндотелием [4], [5].

Основой лечения реакции отторжения является как местная, так и системная кортикостероидная терапия. Эффекты применения кортизона, дексаметазона и преднизолона были тщательно изучены и связаны с подавлением провоспалительных цитокинов, ингибирующим воздействием на вазолитические факторы и элиминацией лимфоцитов [6], [7]. Нередко применяют цитостатические препараты, что, однако, сопряжено с частым развитием нежелательных побочных явлений, высокой стоимостью и отсутствием зарегистрированных показаний к применению на территории Российской Федерации.

В ряде экспериментальных и клинических работ продемонстрирован опыт применения системной озонотерапии в лечении заболеваний глаз [8], [9]. Полимодалные свойства медицинского озона обусловлены химическими особенностями последнего. Являясь трехатомной молекулой кислорода, озон активно реагирует с органическими соединениями, содержащими двойные связи, и присоединяет к ним кислород с образованием озонидов. В водной среде (например, крови) озониды немедленно превращаются в стабильные гидроперекиси, обладающие способностью выделять кислород при повышении pH. Биологические эффекты озона включают бактерицидное, вирулицидное, микоцидное, иммуномодулирующее, противовоспалительное действие, способствуют улучшению микроциркуляции, снижению выраженности тканевой гипоксии, уровня атерогенных фракций липопротеидов, активации антиоксидантной системы [10]. Учитывая широкий спектр дегенеративных, неоваскулярных, воспалительных изменений происходящих на фоне активации иммунопатологических процессов органа зрения, весьма перспективным представляется применение терапевтических концентраций медицинского озона в комплексном лечении отторжения трансплантата роговицы. *Целью исследования* явилась динамическая оценка эффективности парентеральной озонотерапии в комплексном лечении реакции отторжения аллотрансплантата роговицы.

Методы и принципы исследования

В исследование включены 36 пациентов «высокого» риска отторжения с верифицированным диагнозом по МКБ-11 T86.83: Отмирание и отторжение: трансплантата роговицы глаза, находившихся на лечении в региональном офтальмологическом центре ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Среди них 23 (69%) мужчины и 13 (31%) женщин в возрасте от 21 до 62 лет (средний возраст $44,2 \pm 5,1$ года). В анамнезе всем пациентам проводилась сквозная кератопластика сроком давности от 3 до 23 месяцев. В зависимости от метода терапии пациенты составили две группы: в первую группу (сравнения) вошли 17 пациентов (46%), получавших общепринятую местную и системную стероидную терапию (раствор дексаметазона 0,1% в виде инстилляций, раствор преднизолона 3% внутривенно), стимуляторы регенерации роговицы (гель, содержащий декспантенол) и гипотензивные препараты из

группы селективных агонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов при необходимости, во вторую группу (основную) вошли 19 пациентов (54%), которым помимо стандартного лечения проводилась системная озонотерапия в виде субконъюнктивальных инъекций [11] паралимбально в четырех точках по 0,5 мл озонированного физиологического раствора с концентрацией озона на выходе из озонатора от 2 до 3 мг/л, полученного на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01 «Медозон» производства ООО «Медозон» (Россия); регистрационное удостоверение № 292/0699/96-5-27.

Протокол функционального и клинического мониторинга эффективности проводимой терапии проводился в динамике до лечения, на 7-е сутки и 60-е сутки терапии и включал оценку интенсивности субъективных ощущений в виде боли, слезотечения, светобоязни, ощущения инородного тела, выраженность инъекции оценивалась по 10-ти балльной шкале по прототипу цифровой рейтинговой шкалы (Numerical Rating Scale, NRS); биомикроскопию глаза с оценкой прозрачности влаги передней камеры в баллах от 0 до 4 (шкала Hogan); визометрию; бесконтактную тонометрию; оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка (когерентный томограф Ortopol Technology Revo NX, Польша) по протоколам Radial и 3D с оценкой центральной толщины, архитектоники и эпителизации роговичного трансплантата. Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением методов непараметрической статистики с помощью Windows XP и пакета прикладных программ Statistica v.10.0 for Windows. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Данные представлены как среднее значение (M) и ошибка среднего (m).

Результаты и обсуждения

Результаты визометрии, тонометрии, ОКТ переднего отрезка глаза показали отсутствие значимых различий между изучаемыми группами до начала терапии, все пациенты были сопоставимы по показателю максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) (см. таблица 1).

Таблица 1 - Динамика функциональных и морфометрических показателей в динамике терапии

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.148.22.1>

Показатели	Группа 1 (сравнения), M±m	Группа 2 (основная), M±m
До лечения		
МКОЗ	0,05±0,26	0,04±0,19
ВГД, мм рт.ст.	21,4±4,35	22,3±3,1
Центральная толщина трансплантата (ЦТТ), мкм	637,2±52,2	678,4±73,6
Минимальная толщина эпителия (МТЭ), мкм	10,7±3,2	11,2±2,7
Через 7 дней после лечения		
МКОЗ	0,08±0,05	0,2±0,02*
ВГД, мм рт.ст.	18,2±1,4	16,3±1,1*
Центральная толщина трансплантата, мкм	621,5±11,2	558,2±6,3*
Минимальная толщина эпителия, мкм	24,6±3,2	39,4±2,6*
Через 60 дней после лечения		
МКОЗ	0,09±0,03	0,25±0,1*
ВГД, мм рт.ст.	17,6±2,1	17,2±2,2
Центральная толщина трансплантата, мкм	615,2±14,1	542,3±9,3*
Минимальная толщина эпителия, мкм	36±6,5	43±7,4*

Примечание: * – значимые ($p < 0,05$) различия между группами согласно критерия Манна-Уитни

Оценка МКОЗ в динамике на 7-е и максимально на 60-е сутки наблюдения показала значимое повышение остроты зрения в основной группе на фоне озонотерапии, прямо коррелирующее с показателями состояния трансплантата по данным ОКТ ($r=0,85$ ЦТТ (7-е сутки)); $r=0,85$ ЦТТ (60-е сутки) (рисунок 1).

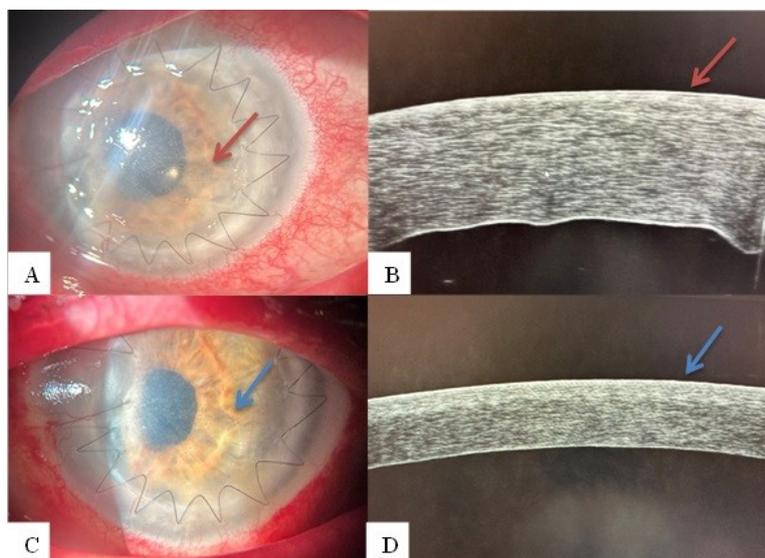


Рисунок 1 - Биомикроскопическая картина и оптическая когерентная томография переднего отрезка до лечения (А, В) и на 7-е сутки озонотерапии (С, D)

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.148.22.2>

Примечание: А, В – отек и эпителиальный дефект трансплантата (красная стрелка); С, D - уменьшение отека и полная эпителизация трансплантата (синяя стрелка)

Данные ОКТ свидетельствуют о наличии положительных изменений состояния трансплантата в виде уменьшения в динамике центральной толщины и увеличения показателя эпителизации, что прогностически благоприятно для увеличения ожидаемого «срока жизни» трансплантата [12]. Известно, что продолжительное время существующий дефект эпителия провоцирует активное деление миофибробластов в стромальных слоях, приводящее к изменению морфоархитектоники экстрацеллюлярного матрикса и формированию стойких помутнений стромы роговицы [13]. Известно, что озон и его дериваты способны опосредованно индуцировать механизмы перекисной дезинтоксикации, в частности, систему глутатиона, которая является одним из центров регуляции окислительно-восстановительного равновесия. Поступление низких концентраций озона интенсифицирует процессы СРО, и далее, по принципу положительной обратной связи, происходит активация антиоксидантных систем клетки с последующим снижением концентрации продуктов липопероксидации [9]. Озон регулирует пролиферацию фибробластов, способствуя восстановлению физиологического репаративного потенциала роговицы, в виде уменьшения площади эпителиального дефекта роговичного трансплантата, что позитивно отражается на зрительных функциях [9], [14], [15]. Доказано опосредованное озонотерапией улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови, как за счет прямого воздействия на форменные элементы крови, так и посредством активации NO-синтазы в эндотелии микрососудов [15], [16]. На фоне субконъюнктивальных инъекций отмечено снижение интраокулярного давления за счет способности озона положительно влиять на продукцию и отток внутриглазной жидкости.

Оценка в динамике клинично-функциональных показателей по шкале NRS выявила максимальную выраженность субъективных жалоб на болевые ощущения, слезотечение, светобоязнь до лечения в обеих группах, равно как и подтвержденные биомикроскопически симптомы реакции отторжения трансплантата (таблица 2).

Таблица 2 - Показатели клинично-функционального динамического мониторинга согласно шкале NRS

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.148.22.3>

Группы сравнения	Боль, М±m, баллы	Слезотечение, М±m, баллы	Светобоязнь, М±m, баллы	Ощущение инородного тела, М±m, баллы	Выраженность инъекции, М±m, баллы	Эффект Тиндаля, М±m, баллы
До лечения						
Группа 1 (сравнения)	2,27±0,5	4,15±0,1	5,17±0,7	4,41±0,4	7,63±0,8	0,71±0,5
Группа 2 (основная)	2,3±0,3	3,87±0,4	4,98±0,6	5,62±0,4	8,28±0,5	0,23±0,1
Через 7 дней после лечения						
Группа 1	0,73±0,1	2,5±0,2	3,61±0,3	2,6±0,2	4,5±0,2	0

(сравнения)						
Группа 2 (основная)	0,45±0,1*	1,2±0,1*	1,25±0,1*	5,3±0,2*	3,8±0,3*	0
Через 60 дней после лечения						
Группа 1 (сравнения)	0,49±0,1	3,4±0,3	1,15±0,1	0,95±0,3	0,7±0,2	0,2±0,1
Группа 2 (основная)	0,19±0,03*	0,88±0,1*	0,67±0,2*	0,18±0,3*	0,6±0,3	0

Примечание: * – значимые ($p < 0,05$) различия между группами согласно критерия Манна-Уитни

На фоне озонотерапии уже на 7-е сутки отмечалось значимое снижение интенсивности субъективных проявлений, отсутствие опалесценции влаги передней камеры. На 60-е сутки от начала озонотерапии изменения комплекса неспецифических составляющих корнеального синдрома и выраженности воспалительного процесса значимо отличались от группы сравнения. Известны противовоспалительные свойства продуктов озонолиза, реализуемых за счет влияния на активность универсального ядерного фактора транскрипции NF-κB, проявляющего понижающую регуляцию в отношении синтеза IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-8, TGF-β, PDGF, в низких концентрациях снижающих активность провоспалительных генов [17].

Заключение

Мультимодальные эффекты медицинского озона, применяемого в комплексном лечении реакции отторжения роговичного трансплантата, в частности, противовоспалительное, репаративное, оказали положительное влияние на показатели визометрии, оптической когерентной томографии, в виде улучшения остроты зрения, уменьшения центральной толщины трансплантата, увеличения показателя эпителизации, что является прогностически благоприятными предпосылками увеличения «срока жизни» трансплантата. Полученные в ходе исследования результаты позволяют рекомендовать озонотерапию в комплексном лечении реакции отторжения роговичного трансплантата.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.148.22.4>

Conflict of Interest

None declared.

Review

International Research Journal Reviewers Community
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.148.22.4>

Список литературы / References

- Hori J. Immune privilege in corneal transplantation / J. Hori, T. Yamaguchi, H. Keino [et al.] // Prog Retin Eye Res. — 2019. — № 72(9). — P. 55–61. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.04.002
- Gurnani B. Corneal Graft Rejection / B. Gurnani, N. Craig Czyz, N. Mahabadi [et al.] // StatPearls [Internet]. — 2023. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519043/> (accessed: 22.06.2024).
- Mandal S. Management and prevention of corneal graft rejection / S. Mandal, P.K. Maharana, L. Kaweri [et al.] // Indian J Ophthalmol. — 2023. — № 71(9). — P. 3149–3159. DOI: 10.4103/IJO.IJO_228_23
- Doyle Stulting R. Factors associated with graft rejection in the cornea preservation time study / R. Doyle Stulting, R.D. Stulting, J.H. Lass [et al.] // Am J Ophthalmol. — 2018. — № 196. — P. 197–207.
- Armitage W.J. High-risk corneal transplantation: Recent developments and future possibilities / W.J. Armitage, C. Goodchild, M.D. Griffin [et al.] // Transplantation. — 2019. — № 103. — P. 2468–2478.
- Maddala S. Horizons in therapy for corneal angiogenesis / S. Maddala [et al.] // Ophthalmology. — 2011. — № 118. — P. 591–599.
- Ingber D.E. A possible mechanism for inhibition of angiogenesis by angiostatic steroids: Induction of capillary basement membrane dissolution / D.E. Ingber, J.A. Madri, J. Folkman // Endocrinology. — 1986. — № 119. — P. 1768–1775.
- Aydogan S. Effects of ozone therapy on acidic corneal burns in rats / S. Aydoğan, H. Erol, M. Baran // Vet Res Forum. — 2023. — № 14(4). — P. 195–199. DOI: 10.30466/vrf.2022.551199.3432
- Spadea L. Use of Ozone-Based Eye Drops: A Series of Cases in Veterinary and Human Spontaneous Ocular Pathologies / L. Spadea, E. Tonti, A. Spaterna [et al.] // Case Rep Ophthalmol. — 2018. — № 9(2). — P. 287–298. DOI: 10.1159/000488846
- Kim H-S. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing / H-S. Kim, S.U. Noh, Y.W. Han [et al.] // J. Korean Med Sci. — 2009. — № 24(3). — P. 368–374. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.3.368
- Гундорова Р.А. Экспериментальное обоснование целесообразности применения озонированных физиологических растворов при внутриглазной инфекции / Р.А. Гундорова, И.П. Хорошилова-Маслова, Г.Г. Бордюгова [и др.] // Вестник офтальмологии. — 1996. — № 5. — С. 9–11.

12. Wan S. Epithelial defects after penetrating keratoplasty in infectious keratitis: An analysis of characteristics and risk factors / S. Wan, J. Cheng, Y. Dong [et al.] // PLoS One. — 2018. — № 13(11). — P. 208. DOI: 10.1371/journal.pone.0208163
13. Wilson S.E. Pathophysiology of Corneal Scarring in Persistent Epithelial Defects after PRK and Other Corneal Injuries / S.E. Wilson, C.S. Medeiros, M.R. Santhiago // J Refract Surg. — 2018. — № 34(1). — P. 59–64. DOI: 10.3928/1081597X-20171128-01
14. Varol K. Studies on the Effectiveness of Ozone Therapy on the Treatment of Experimentally Induced Keratitis with *Candida albicans* in Rabbits / K. Varol, A.N. Koç, L.B. Çakır [et al.] // Semin Ophthalmol. — 2022. — № 37(2). — P. 253–264. DOI: 10.1080/08820538.2021.1995006
15. Нечепуренко О.А. Возможности озонотерапии в лечении гемофтальмов / О.А. Нечепуренко, Л.Н. Колесникова, О.С. Фалхут [и др.] // Офтальмология. — 2010. — № 7(3). — С. 26–28.
16. Павлов Д.С. Озонотерапия в клинической практике / Д.С. Павлов // Научно-практический журнал. — 2003. — № 4. — С. 49–54.
17. Simsek E.K. Effect of Ozone Therapy on Epidural Fibrosis in Rats / E.K. Simsek, F. Sahinturk F, E. Gul [et al.] // World Neurosurg. — 2023. — № 175. — P. 296–302. DOI: 10.1016/j.wneu.2023.03.075

Список литературы на английском языке / References in English

1. Hori J. Immune privilege in corneal transplantation / J. Hori, T. Yamaguchi, H. Keino [et al.] // Prog Retin Eye Res. — 2019. — № 72(9). — P. 55–61. DOI: 10.1016/j.preteyeres. 2019.04.002
2. Gurnani B. Corneal Graft Rejection / B. Gurnani, N. Craig Czyz, N. Mahabadi [et al.] // StatPearls [Internet]. — 2023. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519043/> (accessed: 22.06.2024).
3. Mandal S. Management and prevention of corneal graft rejection / S. Mandal, P.K. Maharana, L. Kaweri [et al.] // Indian J Ophthalmol. — 2023. — № 71(9). — P. 3149–3159. DOI: 10.4103/IJO.IJO_228_23
4. Doyle Stulting R. Factors associated with graft rejection in the cornea preservation time study / R. Doyle Stulting, R.D. Stulting, J.H. Lass [et al.] // Am J Ophthalmol. — 2018. — № 196. — P. 197–207.
5. Armitage W.J. High-risk corneal transplantation: Recent developments and future possibilities / W.J. Armitage, C. Goodchild, M.D. Griffin [et al.] // Transplantation. — 2019. — № 103. — P. 2468–2478.
6. Maddula S. Horizons in therapy for corneal angiogenesis / S. Maddula [et al.] // Ophthalmology. — 2011. — № 118. — P. 591–599.
7. Ingber D.E. A possible mechanism for inhibition of angiogenesis by angiostatic steroids: Induction of capillary basement membrane dissolution / D.E. Ingber, J.A. Madri, J. Folkman // Endocrinology. — 1986. — № 119. — P. 1768–1775.
8. Aydoğan S. Effects of ozone therapy on acidic corneal burns in rats / S. Aydoğan, H. Erol, M. Baran // Vet Res Forum. — 2023. — № 14(4). — P. 195–199. DOI: 10.30466/vrf.2022.551199.3432
9. Spadea L. Use of Ozone-Based Eye Drops: A Series of Cases in Veterinary and Human Spontaneous Ocular Pathologies / L. Spadea, E. Tonti, A. Spaterna [et al.] // Case Rep Ophthalmol. — 2018. — № 9(2). — P. 287–298. DOI: 10.1159/000488846
10. Kim H-S. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing / H-S. Kim, S.U. Noh, Y.W. Han [et al.] // J. Korean Med Sci. — 2009. — № 24(3). — P. 368–374. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.3.368
11. Gundorova R.A. Jeksperimental'noe obosnovanie celesoobraznosti primenenija ozonirovannyh fiziologicheskikh rastvorov pri vnutriglaznoj infekcii [Experimental substantiation of the expediency of using ozonated physiological solutions for intraocular infection] / R.A. Gundorova, I.P. Khoroshilova-Maslova, G.G. Bordyugova [et al.] // Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]. — 1996. — № 5. — P. 9–11. [in Russian]
12. Wan S. Epithelial defects after penetrating keratoplasty in infectious keratitis: An analysis of characteristics and risk factors / S. Wan, J. Cheng, Y. Dong [et al.] // PLoS One. — 2018. — № 13(11). — P. 208. DOI: 10.1371/journal.pone.0208163
13. Wilson S.E. Pathophysiology of Corneal Scarring in Persistent Epithelial Defects after PRK and Other Corneal Injuries / S.E. Wilson, C.S. Medeiros, M.R. Santhiago // J Refract Surg. — 2018. — № 34(1). — P. 59–64. DOI: 10.3928/1081597X-20171128-01
14. Varol K. Studies on the Effectiveness of Ozone Therapy on the Treatment of Experimentally Induced Keratitis with *Candida albicans* in Rabbits / K. Varol, A.N. Koç, L.B. Çakır [et al.] // Semin Ophthalmol. — 2022. — № 37(2). — P. 253–264. DOI: 10.1080/08820538.2021.1995006
15. Nechepurenko O.A. Vozmozhnosti ozonoterapii v lechenii gemoftal'mov [Possibilities of ozone therapy in the treatment of hemophthalmos] / O.A. Nechepurenko, L.N. Kolesnikova, O.S. Falkhut [et al.] // Oftal'mologija [Ophthalmology]. — 2010. — № 7(3). — P. 26–28. [in Russian]
16. Pavlov D.S. Ozonoterapija v klinicheskoj praktike [Ozone therapy in clinical practice] / D.S. Pavlov // Nauchno-prakticheskij zhurnal [Scientific and Practical Journal]. — 2003. — № 4. — P. 49–54. [in Russian]
17. Simsek E.K. Effect of Ozone Therapy on Epidural Fibrosis in Rats / E.K. Simsek, F. Sahinturk F, E. Gul [et al.] // World Neurosurg. — 2023. — № 175. — P. 296–302. DOI: 10.1016/j.wneu.2023.03.075