



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.3.030>



Милюдин Е.С.¹ ✉, Волова Л.Т.¹, Кучук К.Е.²

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Самарская областная клиническая офтальмологическая больница
имени Т.И. Ерошевского, Самара, Россия

Морфологические признаки рецидивирующей эрозии роговичного эпителия

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Милюдин Е.С.; концепция и дизайн исследования, редактирование текста, обработка материала – Волова Л.Т.; дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Кучук К.Е.

Подана: 05.07.2024

Принята: 09.09.2024

Контакты: miljudin@mail.ru

Резюме

Введение. Рецидивирующая эрозия роговицы характеризуется повторными эпизодами нарушения целостности поверхностного эпителия. Одной из основных причин рецидива заболевания является нарушение адгезии эпителиальных клеток к базальной мембране.

Цель. Нашей задачей при выполнении данного исследования была морфологическая оценка патологических изменений передних слоев роговицы с выявленными дефектами эпителия.

Материалы и методы. Проведено морфологическое исследование 3 донорских роговиц, полученных из банка тканей. Донорами выступили мужчины 47, 48 и 53 лет. Анализ изображений окрашенных препаратов проводился с помощью системы визуализации на базе исследовательского микроскопа Olympus BX41 (Olympus, Япония). Полученные цифровые показатели обрабатывались с помощью инструментов анализа Excel.

Результаты. На препаратах с нормальным эпителиальным слоем и базальной мембраной наблюдаются элементы адгезии, филаменты, тянущиеся от клеток базального слоя через базальную мембрану и проникающие в поверхностные слои стромы роговицы. Между толщиной эпителиального слоя и базальной мембраной определяется слабая отрицательная корреляция. При значительном повреждении и на начальных стадиях закрытия дефекта эпителиального слоя определяется слабая положительная корреляция между толщиной развивающегося эпителиального слоя и базальной мембраной.

Выводы. Пролиферация и дифференцировка клеток, формирование многослойного эпителия происходят параллельно с восстановлением базальной мембраны, которая, вероятно, выступает в качестве регулятора модуляторов подвижности и дифференцировки клеток. Сроки и порядок восстановления морфологических структур и адгезионного комплекса определяют течение патологического процесса, возможность развития рецидивирующей эрозии роговицы, а также сроки применения лекарственных средств.

Ключевые слова: эрозия роговицы, исследование гистологических препаратов роговицы человека с патологическими изменениями эпителиального слоя роговицы, базальной мембраны, элементов адгезии

Evgeniy S. Milyudin¹ ✉, Larisa T. Volova¹, Ksenia E. Kuchuk²

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky, Samara, Russia

Morphological Signs of Recurrent Erosion of the Corneal Epithelium

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of materials, processing, writing of the text – Milyudin E.; concept and design of the study, text editing, processing of materials – Volova L.; design of the study, collection of materials, processing, writing of the text – Kuchuk K.

Submitted: 05.07.2024

Accepted: 09.09.2024

Contacts: miljudin@mail.ru

Abstract

Introduction. Recurrent corneal erosion is characterized by repeated episodes of disruption of the integrity of the surface epithelium. One of the main causes of recurrent disease is impaired adhesion of epithelial cells to the basement membrane.

Purpose. Our task in performing this study was a morphological assessment of pathological changes in the anterior layers of the cornea with identified epithelial defects.

Materials and methods. A morphological study of 3 donor corneas obtained from the tissue bank was performed. The donors were men 47, 48 and 53 years old. Analysis of images of stained preparations was carried out using a visualization system based on an Olympus BX41 research microscope (Olympus, Japan). The resulting digital indicators were processed using Excel analysis tools.

Results. On preparations with a normal epithelial layer and basement membrane, adhesion elements are observed, filaments stretching from the cells of the basal layer through the basement membrane and penetrating into the superficial layers of the corneal stroma. A weak negative correlation is determined between the thickness of the epithelial layer and the basement membrane. With significant damage and in the initial stages of covering the defect of the epithelial layer, a weak positive correlation is determined between the thickness of the developing epithelial layer and the basement membrane.

Conclusions. Proliferation and differentiation of cells, the formation of multilayered epithelium occurs in parallel with the restoration of the basement membrane, which probably acts as a regulator of modulators of cell motility and differentiation. The time and order of restoration of morphological structures and the adhesion complex determine the course of the pathological process, the possibility of developing recurrent corneal erosion, as well as the timing of drug use.

Keywords: corneal erosion, study of histological preparations of the human cornea with pathological changes in the epithelial layer of the cornea, basement membrane, adhesion elements



■ ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующая эрозия роговицы характеризуется повторяющимися эпизодами нарушения целостности поверхностного эпителия. Существуют многочисленные исследования, авторы которых изучают патогенез и клинические аспекты данного заболевания [1–6]. Одной из основных причин рецидивирующего заболевания является нарушение адгезии эпителиальных клеток к базальной мембране [7]. Важная роль при адгезии регенерирующего эпителия принадлежит базальной мембране, содержащиеся в которой протеогликаны способствуют образованию якорных фибрилл для фиксации вновь образованных эпителиальных клеток [8, 9].

Базальная мембрана роговичного эпителия является внеклеточным матриксом, представляет собой прозрачную бесклеточную структуру толщиной 8–12 мкм, состоящую из коллагеновых фибрилл длиной 240–270 нм, диаметром 14–26 нм. В основном представлена коллагеном I типа, также составляющими внеклеточного матрикса являются коллаген IV, ламинин, гепарансульфат протеогликан и перлекан [10–13]. Адгезия эпителиальных клеток к базальной мембране осуществляется прежде всего с помощью межклеточного соединения, которым является десмосома. Десмосомы прежде всего связываются через плотные бляшки на клеточной мембране с аналогичным участком на прилегающей клеточной мембране. Десмосомы в значительном количестве имеются в слое крыловидных клеток, соединяя сильно переплетенные мембраны [14]. Эпителиальные клетки базального слоя также имеют гемидесмосомы, с помощью которых они прочно прикрепляются к нижележащей базальной мембране. Комплекс гемидесмосом и закрепляющих фибрилл называется комплексом закрепления, который образует непрерывную структурную связь между базальными эпителиальными клетками и базальной мембраной [14, 15]. В тех случаях, когда базальная мембрана сохранена, переместившиеся эпителиальные клетки фиксируются к внеклеточному матриксу, как только они оказались в зоне дефекта эпителиальной поверхности. В случае отсутствия базальной мембраны эпителизация дефекта идет от края к центру дефекта. По мере восстановления базальной мембраны эпителиальные клетки к ней фиксируются, образуя в начале временные соединения, а в последующем и постоянные комплексы закрепления. При неповрежденной базальной мембране полное восстановление роговичного эпителия происходит в течение 5–7 суток, при повреждении не менее 6 недель [16, 17]. Однако лизис базальной мембраны вследствие воздействия протеолитических ферментов достаточно часто обуславливает развитие рецидивирующей эрозии [18, 19].

Следовательно, по мнению многих исследователей, рецидивирующие эрозии роговичного эпителия обусловлены повреждением или нарушением структуры базальной мембраны, обычно вследствие изменения биохимии слезы, в которой определяется повышенная концентрация матриксных металлопротеиназ, коллагеназ, липаз, способствующих разрушению базальной мембраны, что приводит к формированию постоянных циклов повторяющихся эрозий и в дальнейшем образованию аномальной базальной мембраны [10, 20].

Большая часть данных в отношении патоморфологических изменений при рецидивирующих эрозиях получена исследователями в результате экспериментальных исследований и моделирования патологического состояния на лабораторных животных, использования результатов прижизненной конфокальной микроскопии и биохимических исследований [5, 17, 20, 21]. Нами с целью подтверждения

экспериментальных данных проведены морфологические исследования гистологических препаратов донорских роговиц с выявленными патологическими изменениями, характерными для рецидивирующих эрозий эпителиального слоя.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нашей задачей при выполнении данного исследования являлась морфологическая оценка патологических изменений в передних слоях роговицы при выявленных дефектах эпителия.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено морфологическое исследование 3 донорских роговиц, полученных из тканевого банка СамГМУ. Донорами были мужчины 47, 48 и 53 лет. Причинами смерти являлись острое нарушение мозгового кровообращения, острый трансмуральный инфаркт миокарда, множественные травмы грудной клетки. Информации о прижизненных заболеваниях нет.

Выкроенные корнеосклеральные диски фиксировали в 12% нейтральном растворе формалина, проводили через батарею спиртов и заливали в целлоидин. Выполняли не менее 500 срезов с образцов биоматериала. Срезы окрашивались гематоксилином-эозином или пикрофуксином по Ван Гизону. Анализ изображений окрашенных препаратов производили с помощью системы визуализации на основе исследовательского микроскопа Olympus BX41, цветной цифровой камеры ProgRes CF и стационарного компьютера с программным обеспечением «Морфология 5.2».

Полученные цифровые показатели обрабатывали на компьютере с использованием средств анализа Excel.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Многими исследователями показано строение нормального эпителия и его прикрепление к базальной мембране. При исследовании гистологических препаратов одной из исследованных донорских роговиц нами определено нормальное строение эпителиального слоя и базальной мембраны.

Поверхностный эпителий на морфологических препаратах с неповрежденной роговицей и сохранным эпителиальным слоем имеет типичное строение многослойного плоского эпителия. Эпителиальный слой представлен 5 слоями клеток. Клетки в базальном слое округлые либо незначительно вытянуты в вертикальном направлении, в некоторых случаях наблюдаются двоядерные клетки. Для вышележащих клеток характерна веретенообразная форма с вытянутыми ядрами.

В поверхностных слоях клетки уплощенные, плоские. На нашем препарате наблюдаются единичные слущивающиеся эпителиальные клетки. Толщина эпителиального слоя на препаратах данной роговицы $35,71 \pm 1,13$ мкм. Толщина базальной мембраны $8,87 \pm 0,74$ мкм. При большем увеличении на гистологических препаратах между базальными клетками эпителия и базальной мембраной определяются так называемые якорные тонкие филаменты. Базальная мембрана на препаратах с нормальным поверхностным эпителием представлена многослойной соединительнотканной структурой, плотно прилегающей к строме на всем протяжении.

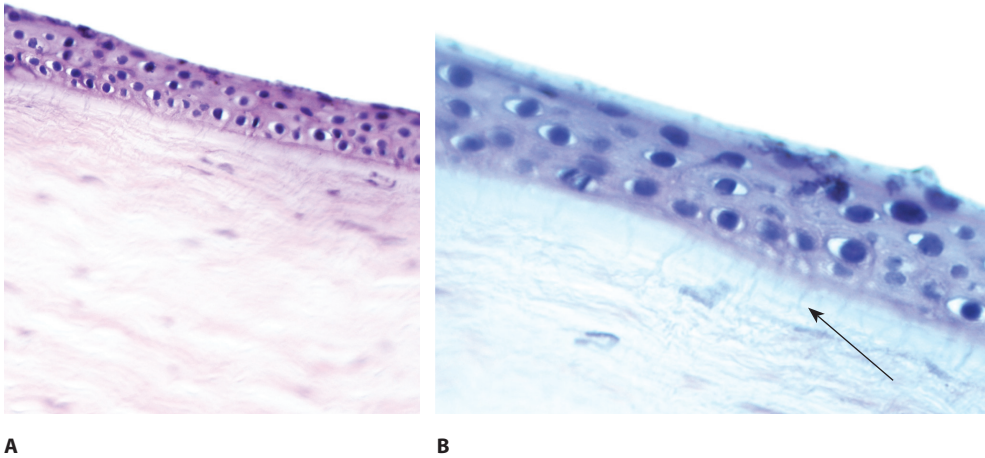


Рис. 1. Передние слои роговицы. Нормальный эпителий. А – базальные клетки более крупные. Вышележащие клетки веретенообразные, единичные двоядерные, клетки, расположенные в поверхностных слоях, уплощенные, некоторые слущиваются. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 400$. В – от клеток базального слоя в базальную мембрану прорастают тонкие филаменты (указаны стрелкой). Окраска гематоксилином-эозином, $\times 1000$

Fig. 1. Anterior layers of the cornea. Normal epithelium. A – Basal cells are larger. The overlying cells are spindle-shaped, single bi-nucleated, the cells located in the superficial layers are flattened, some are sloughed off. Haematoxylin eosin staining. $\times 400$. B – Thin filaments sprout from the cells of the basal layer into the basal membrane (indicated by arrow). Haematoxylin eosin staining, $\times 1000$

Таким образом, при исследовании с помощью светового микроскопа нами подтверждаются механизмы прикрепления эпителиального слоя к подлежащим слоям роговицы. Соединение эпителиального слоя с передней пограничной мембраной также осуществляется переплетающей сетью фибрилл, тянущихся от мембран базального слоя эпителиальных клеток и проникающих в верхние слои стромы (рис. 1В).

При исследовании гистологических препаратов роговичных дисков с патологическими изменениями нами выявлены дефекты поверхностного эпителия и базальной мембраны. Нужно сказать, что патологические изменения выявлены случайно при стандартном исследовании роговичного диска в банке тканей.

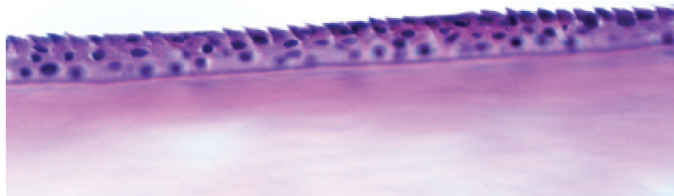


Рис. 2. Передние слои роговичного диска. Слущивание эпителия. Уменьшение количества слоев эпителиальных клеток. Истончение базальной мембраны. Окраска гематоксилином эозином, $\times 400$
Fig. 2. Anterior layers of the corneal disc. Sloughing of the epithelium. Decrease in the number of epithelial cell layers. Thinning of the basal membrane. Haematoxylin eosin staining, $\times 400$

На данном морфологическом препарате (рис. 2) наблюдается сдвигание поверхностных клеток, уменьшение количества слоев глубже расположенных клеток эпителиального слоя. Базальные клетки не имеют вертикальной ориентации. В супрабазальном слое клетки уменьшаются в размере и ядра уплощаются. Базальная мембрана однородная, плотная, истончена. Морфометрия – эпителиальный слой $20,02 \pm 0,35$ мкм, базальная мембрана $3,49 \pm 0,21$ мкм.

Далее, вероятно, при прогрессировании заболевания либо при более тяжелой травме происходит более выраженная потеря эпителиальных клеток, формируются дефекты эпителиального слоя. Усиливается воспалительная реакция, и под воздействием протеолитических ферментов происходит разрушение базальной мембраны [10, 20]. Разрывы базальной мембраны и дефекты эпителия способствуют включению механизмов регенерации эпителиального слоя. На представленных рис. 3 и 4 отмечается практически полное разрушение эпителиального слоя. Эпителиальные клетки разрушаются, сдвигаются. Базальная мембрана расслоена, местами отсутствует. Наличие большого количества кератоцитов в передних слоях стромы свидетельствует о развитии воспалительной реакции в ответ на потерю эпителиального слоя и разрушение передней пограничной мембраны. Толщина эпителиального слоя на данном препарате – $20,76 \pm 1,40$ мкм, Боуменова мембрана – $7,20 \pm 1,22$ мкм.

При изучении гистологических препаратов других роговичных дисков нами выявлены этапы восстановления базальной мембраны и эпителиального слоя. При сохранной зоне прогениторных клеток лимбальной зоны передний эпителий замещает незначительные дефекты в течение 5–7 часов. На первых этапах происходит перемещение клеток базального слоя с пограничных зон.

Нами при изучении представленных гистологических препаратов также отмечены некоторые особенности. В частности, перемещение эпителиальных клеток в зону дефекта и формирование однослойного покрытия, вращение эпителия в строму роговицы в зоне отсутствия Боуменовой мембраны, гиперплазия и гипертрофия эпителиальных клеток (рис. 5). Базальные клетки с удлинёнными ядрами, вертикальной

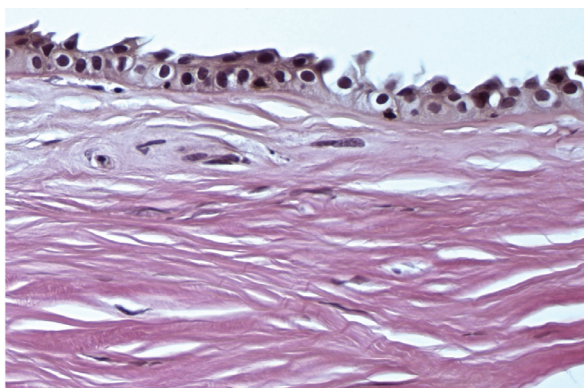


Рис. 3. Передние слои роговичного диска. Разрушение эпителиального слоя. Расслоение и частичное отсутствие базальной мембраны. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, $\times 400$
Fig. 3. Anterior layers of the corneal disc. Destruction of the epithelial layer. Splitting and partial absence of the basal membrane. Van Gieson picrofuchsin staining, $\times 400$

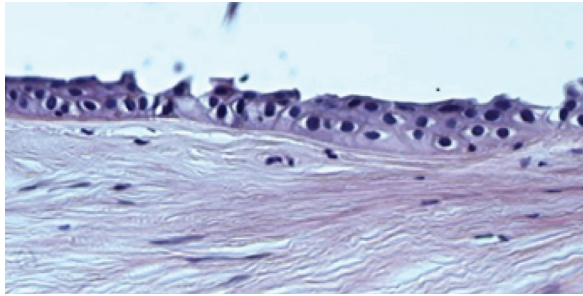


Рис. 4. Передние слои роговичного диска. Слущивающиеся эпителиальные клетки. Резкое истончение эпителиального слоя. Ядра супрабазального слоя имеют пикнотические ядра. Количество клеток базального слоя уменьшено. Базальная мембрана аномально тонкая, местами отсутствует. В передних слоях стромы множество кератоцитов. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 400$

Fig. 4. Anterior layers of the corneal disc. Sloughing epithelial cells. Sharp thinning of the epithelial layer. Nuclei of the suprabasal layer have pyknotic nuclei. The number of cells of the basal layer is reduced. The basal membrane is abnormally thin, in some places it is absent. There are many keratocytes in the anterior layers of the stroma. Haematoxylin eosin staining, $\times 400$

ориентации. Встречаются двуядерные клетки. Мигрирующие клетки эпителия теряют десмосомы [10], и, вероятно, в связи с этим наблюдаются слущивающиеся клетки базального слоя.

В области имеющегося дефекта базальной мембраны эпителиальные клетки разрастаются в стромальный слой, образуется даже некоторое подобие эпителиальной кисты (указано стрелками на рис. 6).

На препарате с сохранной базальной мембраной (рис. 7) образовавшийся эпителиальный слой состоит из 4–5 слоев. Клетки, расположенные в супрабазальном слое, также гипертрофированы, имеют округлые ядра. Клетки в поверхностных слоях уменьшены и уплощены. Базальная мембрана неравномерная по толщине.

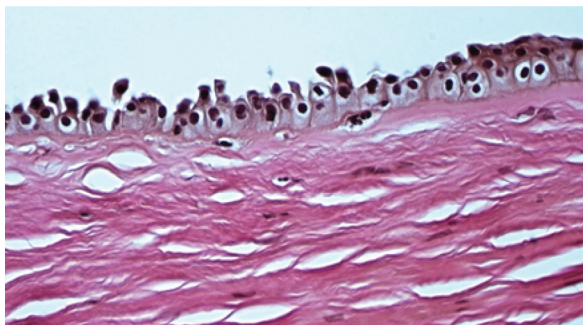


Рис. 5. Передние слои роговичного диска. Перемещение клеток базального слоя. Гипертрофия эпителиальных клеток. Формирование супрабазального слоя. Расслоение и частичное отсутствие базальной мембраны. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, $\times 400$

Fig. 5. Anterior layers of the corneal disc. Displacement of cells of the basal layer. Hypertrophy of epithelial cells. Formation of the suprabasal layer. Splitting and partial absence of the basal membrane. Van-Gizon picrofuchsin staining, $\times 400$

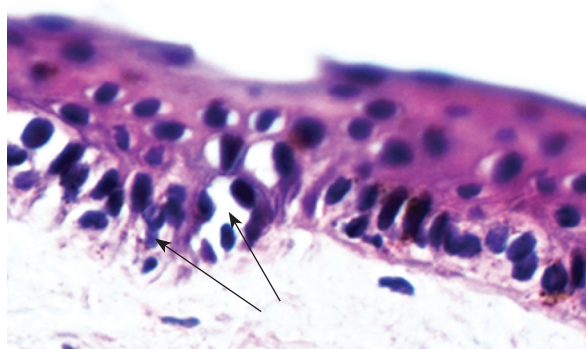


Рис. 6. Передние слои роговичного диска. Разрастание эпителия в строму. Гиперплазия и гипертрофия клеток базального слоя в зоне отсутствия Боуменовой мембраны. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 400$

Fig. 6. Anterior layers of the corneal disc. Epithelium overgrowth into the stroma. Hyperplasia and hypertrophy of cells of the basal layer in the zone of absence of Bowman's membrane. Haematoxylin eosin staining, $\times 400$

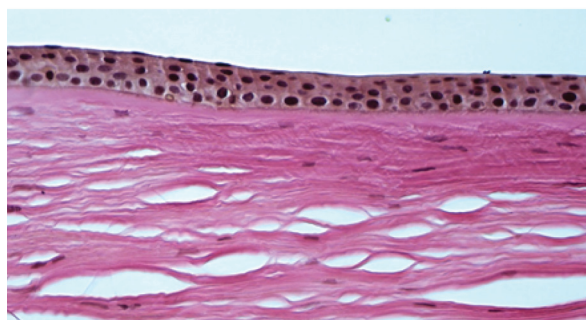


Рис. 7. Передние слои роговичного диска. Вновь сформированный эпителиальный слой неравномерный по толщине. Нет слущивающихся клеток. Плотное прилежит к подлежащим слоям. Боуменова мембрана неравномерной толщины. Передние слои стромы представлены параллельными пучками коллагеновых волокон, кератоцитами. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, $\times 400$

Fig. 7. Anterior layers of the corneal disc. The newly formed epithelial layer is uneven in thickness. There are no sloughing cells. Densely adherent to the underlying layers. Bowman's membrane of uneven thickness. Anterior layers of stroma are represented by parallel bundles of collagen fibres, keratocytes. Van-Gizon picrofuchsin staining, $\times 400$

В поверхностных слоях стромы отмечается увеличение плотности кератоцитов, что подтверждает наличие воспалительного процесса.

При морфометрии данного препарата определяется значительная вариация толщины эпителиального слоя от 25,113 до 35,714 мкм, как и базальной мембраны – от 8,868 до 12,472 мкм. Вероятно, это связано с тем, что восстановленный эпителиальный слой, покрывающий дефект на первых этапах, формируется гипертрофированными недифференцированными клетками.



По результатам исследований Sykakis E. с соавт., имеется положительная корреляция между нарушениями базальной мембраны, толщиной формируемого эпителиального слоя и сроками завершения эпителизации [22]. По мнению многих исследователей, базальная мембрана функционирует как регуляторная структура, определяющая доступность эпителиальных факторов роста, подвижность и взаимодействие с подлежащими тканями [3, 10, 11]. При выполнении морфометрии нами выявлено, что на препаратах с нормальным эпителиальным слоем и даже при незначительных его изменениях определяется слабая отрицательная корреляция между толщиной эпителиального слоя и базальной мембраны. Напротив, при значительных повреждениях и на начальных этапах покрытия дефекта эпителиального слоя определяется слабоположительная корреляция между толщиной формирующегося эпителиального слоя и базальной мембраной.

Нами предпринято сопоставление результатов многочисленных экспериментальных исследований и морфологических изменений передних отделов донорских роговиц, забранных у трупов людей. Необходимо отметить, что нам не был известен анамнез заболевания. Забор материала осуществлялся у доноров, умерших скоропостижно в результате острого нарушения мозгового кровообращения, травмы, не совместимой с жизнью. Были исключены из списка доноры, умершие в результате острых инфекционных заболеваний. Выбор роговичных дисков для гистологического исследования определялся после выполнения стандартных тестов оценки качества с целью пригодности для консервации. Гистологические препараты с представленными патологическими изменениями переднего отдела роговицы нами были получены случайно. Мы более десяти лет изучали донорские роговичные диски, непригодные по различным причинам для использования при хирургическом лечении роговицы. Представленные нами гистологические препараты, изученные с помощью светового микроскопа, иллюстрируют практически все этапы развития дефекта и восстановления эпителиального слоя роговицы.

При сопоставлении клинической картины и патоморфологических изменений, представленных на рис. 2, мы видим избыточное слущивание поверхностного слоя эпителия, что обычно наблюдается при потере слезной пленки и характерных жалобах на сухость, чувство инородного тела и снижение зрения.

Более выраженные изменения морфологической структуры передних отделов роговицы, возникающие в результате дальнейшего развития патологических процессов либо травматических повреждений, начинающиеся с дефектов эпителиального слоя, в последующем приводят к разрушению базальной мембраны (рис. 3, 4). Данные патоморфологические изменения характерны для рецидивирующей эрозии эпителия роговицы.

Представленные фото гистологических препаратов (рис. 5–7) иллюстрируют восстановление эпителиального слоя. При благоприятных условиях восстановление эпителиального слоя начинается с перемещения образовавшихся в результате пролиферативной активности прогениторных клеток в области лимба. При этом клетки, переместившиеся в зону дефекта эпителиального слоя, гипертрофированы. Восстановление эпителиального слоя происходит поэтапно. Прежде всего перемещающиеся клетки образуют базальный слой, в последующем формируются супрабазальные слои. На гистологических препаратах данного этапа не определяются характерные для полноценного эпителиального слоя филаменты, обеспечивающие фиксацию

вновь образующегося эпителиального слоя к нижележащим слоям роговицы. Вероятно, по этой причине при несформированной базальной мембране в ранние сроки сформированный эпителиальный слой легко отслаивается [10].

Ресинтез базальной мембраны идет на фоне гипертрофированных эпителиальных клеток и увеличения популяции кератоцитов в поверхностных слоях стромы. Вновь формирующаяся базальная мембрана рыхлая, слоистая, утолщенная (11,3–12,5 мкм на наших препаратах).

При статистическом анализе полученных морфометрических данных нами выявлена слабая положительная корреляция между толщиной базальной мембраны и толщиной эпителиального слоя на гистологических препаратах, где идет восстановление слоев роговицы. На участках с практически полностью восстановленным эпителиальным слоем и базальной мембраной отмечается отрицательная корреляция между толщиной эпителиального слоя и базальной мембраны, что также наблюдается и на препаратах с неповрежденной поверхностью роговицы глазного яблока.

Следовательно, можно предположить, что базальная мембрана поверхностного эпителия роговицы, вероятно, выполняет роль регулятора пролиферации, подвижности и дифференцировки эпителиальных клеток роговицы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате можно отметить, что наши морфологические находки сопоставимы с повреждениями эпителиального слоя, выявленными при изучении гистологических препаратов, полученных в результате экспериментальных исследований, выполненных на лабораторных животных.

Таким образом, восстановление поврежденной роговицы начинается с перемещения гипертрофированных, легко смывающихся эпителиальных клеток базального слоя. Дальнейшая пролиферация и дифференцировка клеток, формирование многослойного эпителия происходит параллельно с восстановлением базальной мембраны, вероятно, выполняющей роль регулятора модуляторов подвижности и дифференцировки клеток.

Время и порядок восстановления морфологических структур и адгезионного комплекса определяют течение патологического процесса, возможность развития рецидива эрозии роговицы, а также сроки применения лекарственных препаратов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Omari A.A., Mian S.I. Recurrent Corneal Erosions in Corneal Dystrophies: a Review of the Pathogenesis, Differential Diagnosis, and Therapy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2018;235(6):689–696. doi: 10.1055/a-0592-7925. Epub 2018 Jun 12.
2. Rosenberg M.E., Tervo T.M., Petroll W.M., Vesaluoma M.H. In vivo confocal microscopy of patients with corneal recurrent erosion syndrome or epithelial basement membrane dystrophy. *Ophthalmology.* 2000;107(3):565–73. doi: 10.1016/s0161-6420(99)00086-x
3. Reidy J.J., Paulus M.P., Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment. *Cornea.* 2000;19(6):767–71. doi: 10.1097/00003226-200011000-00001
4. Dursun D., Kim M.C., Solomon A., Pflugfelder S.C. Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;132:8–13.
5. Kulikov A., Churashov S., Gavriluk I., Tarabrina V., Platonov N., Muravyeva O., Troianovskiy R. Experimental Model of Recurrent Corneal Erosion. *Ophthalmology in Russia.* 2019;16(2):230–235. Available at: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-230-235> (in Russian)
6. Lin S.R., Aldave A.J., Chodosh J. Recurrent corneal erosion syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(9):1204–1208. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-313835. Epub 2019 Feb 13.
7. Khodadoust A.A., Silverstein A.M., Kenyon D.R., Dowling J.E. Adhesion of regenerating corneal epithelium. The role of basement membrane. *Am J Ophthalmol.* 1968;65(3):339–48. doi: 10.1016/0002-9394(68)93082-1



8. Toloknova V., Gavriluk I., Churashov S., Kulikov A. The use of platelet-rich plasma and two-component autofibrin glue in treatment of experimental chronic persistent corneal erosion. *Ophthalmology Reports*. 2022;15(4):53–60. doi: <https://doi.org/10.17816/OV110728> (in Russian)
9. Dowd C.J., Cooney C.L., Nugent M.A. Heparan sulfate mediates bFGF transport through basement membrane by diffusion with rapid reversible binding. *J Biol Chem*. 1999;274(8):5236–44. doi: 10.1074/jbc.274.8.5236
10. Yurchenko P.D. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(2):a004911. doi: 10.1101/cshperspect.a004911
11. Nakayasu K., Tanaka M., Konomi H., Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res*. 1986;8(1):1–10. doi: 10.1159/000265406
12. Marshall G.E., Konstas A.G., Lee W.R. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. II. Collagen types V and VI. Graefes. *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1991;229(2):164–171. doi: 10.1007/BF00170551
13. Cleutjens J.P., Havenith M.G., Kasper M., Vallinga M., Bosman F.T. Absence of type IV collagen in the centre of the corneal epithelial basement membrane. *Histochem J*. 1990;22(12):688–94. doi: 10.1007/BF01047454
14. Gipson I.K. Adhesive mechanisms of the corneal epithelium. *Acta Ophthalmol Suppl (1985)*. 1992; 202:13–7. doi: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb02162.x
15. Torricelli A.A., Singh V., Santhiago M.R., Wilson S.E. The corneal epithelial basement membrane: structure, function, and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(9):6390–400. doi: 10.1167/iops.13-12547
16. Movahedan A., Majidi M., Afsharkhamseh N., Sagha H.M., Saadat N.S., Shalileh K., Milani B.Y., Ying H., Djalilian A.R. Notch inhibition during corneal epithelial wound healing promotes migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(12):7476–83. doi: 10.1167/iops.12-10735
17. Gololobov V., Gaivoronsky I., Deev R., Rudko A., Ellinidi V., Anikeeva N., Sukhinin M. Reparative regeneration of stratified corneal epithelium: biotechnological potential. *Cell transplantology and tissue engineering*. 2008;3(4):55–59. (in Russian)
18. Trufanov S., Malozhen S., Polunina E., Pivin E., Tekeeva L. RECURRENT CORNEAL EROSION SYNDROME (a review). *Ophthalmology in Russia*. 2015;12(2):4–12. Available at: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2015-2-4-12> (in Russian)
19. Maychuk D. Recurrent corneal erosions: features of occurrence and treatment. *New in ophthalmology*. 2014;3:70–74.
20. Jadczyk-Sorek K., Garczor W., Bubala-Stachowicz B., Francuz T., Mrukwa-Kominek E. Increased Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix Metalloproteinase-3 Concentrations in Corneal Epithelium of Patients with Recurrent Corneal Erosions. *J Ophthalmol*. 2022;2022:5024037. doi: 10.1155/2022/5024037
21. Diez-Feijóo E., Durán J.A. Optical coherence tomography findings in recurrent corneal erosion syndrome. *Cornea*. 2015;34(3):290–5. doi: 10.1097/ICO.0000000000000334
22. Sykakis E., Carley F., Irion L., Denton J., Hillarby M.C. An in depth analysis of histopathological characteristics found in keratoconus. *Pathology*. 2012;44(3):234–9. doi: 10.1097/PAT.0b013e3283511b42