

## ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И УЛЬТРАСТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РОГОВИЦЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Халимов А.Р.,  
Суркова В.К.,  
Казакбаева Г.М.,  
Усубов Э.Л.,  
Халимова Л.И.,  
Зайнуллина Н.Б.

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан» (450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Халимов Азат Рашидович,  
e-mail: azrakhal@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

*Роговица человека – передняя фиброзная оболочка глаза, представляет собой уникальную упорядоченную оптико-биологическую систему, структура которой аваскулярна, насыщена нервными окончаниями, включает тканеспецифичные клетки, состоит преимущественно из различных типов коллагена. Исключительной особенностью коллагена слоёв роговицы, в т. ч. коллагеновых пластин стромы, является прозрачность, что в свою очередь обеспечивает физиологическую рефракцию и светопроведение за счёт стабильных опорных свойств роговой оболочки. Данные о морфологическом строении роговицы, являющейся важным элементом оптической системы глаза, представляют значительный интерес не только с теоретических, но и с практических позиций. Это связано с тем, что выявление первых признаков отклонения от нормальных физиологических морфологических и ультраструктурных критериев в роговице позволяет установить характер её патологических изменений, которые могут быть вызваны как наследственной предрасположенностью, так и местными и общими расстройствами. Показано, что истончение слоёв роговицы, снижение плотности эндотелиоцитов или кератоцитов сигнализируют о развитии в ней дистрофических процессов. Кроме оценки количественных морфометрических данных важную роль играют изменения качественных ультраструктурных показателей. В частности, было установлено, что снижение плотности эндотелиальных клеток неизменно сопровождается увеличением их размера и уменьшением клеточного ядра. Кроме этого, для ряда дегенеративных патологических состояний характерны уменьшение диаметра коллагеновых фибрилл и изменение плотности фибриллярной упаковки. В настоящем обзоре литературы представлены основные сведения, особенности морфологии, ультраструктурной организации и функционального предназначения слоёв и клеток роговой оболочки глаза человека.*

**Ключевые слова:** роговица, морфология роговицы, функциональные показатели морфологических структур роговицы

Статья получена: 09.08.2021  
Статья принята: 28.10.2022  
Статья опубликована: 29.12.2022

**Для цитирования:** Халимов А.Р., Суркова В.К., Казакбаева Г.М., Усубов Э.Л., Халимова Л.И., Зайнуллина Н.Б. Особенности морфологической и ультраструктурной организации роговицы (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 194-202. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.19

## FEATURES OF MORPHOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION OF THE CORNEA (LITERATURE REVIEW)

**Khalimov A.R.,  
Surkova V.K.,  
Kazakbaeva G.M.,  
Usubov E.L.,  
Khalimova L.I.,  
Zaynullina N.B.**

Ufa Eye Research Institute  
(Pushkina str. 90, Ufa 450008,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
**Azat R. Khalimov,**  
e-mail: azrakhal@yandex.ru

### ABSTRACT

*The human cornea – the anterior fibrous membrane of the eye, is a unique ordered optical-biological system that is avascular, saturated with nerve endings, includes tissue-specific cells, consists mainly of various types of collagen. An exceptional feature of the collagen layers of the cornea, including the collagen plates of the stroma, is transparency, which provides physiological refraction and light transmission due to the stable supporting properties of the cornea. The data on the morphological structure of the cornea, which is an important element of the optical system of the eye, are of considerable interest not only from theoretical, but also from practical positions. This is due to the fact that the identification of the first signs of deviation from normal physiological morphological and ultrastructural criteria in the cornea allows us to establish the nature of its pathological changes, which can be caused by both hereditary predisposition and local and general disorders. It has been shown that the thinning of the layers of the cornea, a decrease in the density of endothelial cells or keratocytes signal the development of dystrophic processes in it. In addition to evaluating quantitative morphometric data, changes in qualitative ultrastructural indicators play an important role. In particular it was found that a decrease in the density of endothelial cells is accompanied by an increase in their size and a decrease in the cell nucleus. In addition, a number of degenerative pathological conditions are characterized by a decrease in the diameter of collagen fibrils and a change in the density of fibrillary packaging.*

*This literature review presents basic information, features of morphology, ultrastructural organization and functional purpose of layers and cells of the human cornea.*

**Key words:** cornea, corneal morphology, functional indicators of morphological structures of the cornea

Received: 09.08.2021  
Accepted: 28.10.2022  
Published: 29.12.2022

**For citation:** Khalimov A.R., Surkova V.K., Kazakbaeva G.M., Usubov E.L., Khalimova L.I., Zaynullina N.B. Features of morphological and ultrastructural organization of the cornea (literature review). *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(6): 194-202. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.19

Сохранение функциональных параметров роговицы – передней фиброзной оболочки глаза – осуществляется за счёт совокупного состояния её клеточных и ацеллюлярных слоёв, а также основного белка соединительной ткани – фибриллярного коллагена, которые призваны поддерживать опорные и рефракционные свойства роговицы, сохраняя при этом упругость, сферичность и прозрачность, не нарушающие светопроведение и светопреломление [1].

Роговица человека имеет округлую, слегка эллипсоидную форму диаметром 11–12 мм. При этом её горизонтальный размер (11 мм) чуть больше, чем вертикальный (10 мм). Измерения горизонтальной длины роговицы с помощью системы ORBSCAN II показали, что её средний диаметр составляет  $11,71 \pm 0,42$  мм (у мужчин –  $11,77 \pm 0,37$  мм и у женщин –  $11,64 \pm 0,47$  мм) [2]. Корнеальная толщина в центре – в среднем 0,52–0,58 мм, на периферии – 0,65–0,8 мм. Передний радиус кривизны роговой оболочки – в среднем 7,8 мм, задний – 6,5 мм. Соответственно, роговица как элемент оптической системы глаза представляет собой отрицательную линзу с преломляющей способностью около 40 Дптр, что обеспечивает примерно 2/3 рефракции глаза. Сферичность и гладкость передней поверхности роговицы является важным фактором, обеспечивающим её оптические свойства. Следует отметить, что толщина роговицы в нормальных условиях, даже в течение суток, может изменяться в зависимости от физиологического обезвоживания или естественных отёков [3]. Полупрозрачная зона сочленения роговицы со склерой, имеющая ширину около 1–1,5 мм, называется лимбом, которая в отличие от роговицы снабжена кровеносными сосудами и является ростковой областью эпителия.

Роговая оболочка состоит из шести слоёв: переднего эпителия, Боуменовской мембраны, стромы, слоя Дуа, Десцеметовой оболочки и эндотелия. Следует отметить, что одной из последних морфологических структур роговицы был идентифицирован преддесцеметовый бесклеточный слой Дуа (Dua's layer), открытый в 2013–2014 гг., профессором Н. Дуа. Электронно-микроскопические исследования показали, что этот слой не содержит клеток, имеет толщину 10–15 микрон, состоит из 5–8 тонких пластин коллагена I типа с ориентацией волокон в продольном, поперечном и диагональном направлениях [4, 5].

Многие исследователи стали всё чаще относить слёзную плёнку (СП), присутствующую на переднем эпителии к дополнительному слою роговицы. Это связано тем, что СП увлажняет и «выравнивает» поверхность роговой оболочки, способствуя поддержанию оптических свойств глаза, защищает роговицу от неблагоприятных воздействий внешних факторов (пыль, бактерии и т. п.). Было показано, что развитие синдрома сухого глаза связано с дефицитом продукции СП или её компонентов. Известно, что в состав слезы входят до 0,1 % органических, в том числе белковых соединений, таких как лизоцим, иммуноглобулины, муциновые гелеобразующие субстанции и др. Кроме этого протеом слёзной жидкости включает более 60 полипептидных фракций, выполняющих важные функции в сохранении гомеоста-

за глазной поверхности [6]. Совокупность компонентов СП, включая неорганические соли и электролиты, участвует в питании и метаболизме роговицы.

*Эпителий* роговицы образован 5–7 рядами клеток, состоит из 3 слоёв (базального, супрабазального и чешуйчатого) толщиной около 50 мкм. В эпителии присутствует разветвлённая сеть нервных окончаний, которые визуализируются как тонкие белые ветвящиеся линии, идущие от лимба до передних и средних слоёв роговицы. Последняя содержит более 7 тыс. чувствительных нервных окончаний на  $1 \text{ мм}^2$ , для сравнения – кожа человека содержит около 2 тыс. [7]. При этом в центральной части роговицы количество нервных окончаний больше, чем на периферии. В свою очередь насыщенная иннервация роговой оболочки обеспечивает выраженный роговичный рефлекс.

Плотность поверхностных эпителиоцитов составляет около 1,2 тыс. на  $1 \text{ мм}^2$  [8], а их стабильный цитоскелет сформирован за счёт хорошо развитых цитоплазматических структур (эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, митохондрии). Эпителиальные клетки удерживаются между собой за счёт десмосомных соединений, при этом межклеточные взаимодействия осуществляются посредством полудесмосом (гемидесмосом), состоящих из коллагена VII типа. Эпителиоциты дифференцируются из клеток базального эпителия, располагающихся на базальной мембране (БМ), которая состоит из двух слоёв (25 и 50 нм соответственно), представленными преимущественно коллагеном IV типа, а также протеогликанами, ламининами, нидогенами и другими белками [9].

Миотическое деление кубических клеток базального слоя обеспечивает активное обновление эпителиоцитов и синтез компонентов БМ, в частности коллагена IV типа, фибронектина, ламинина. Показано, что восстановление эпителия роговицы при нарушении его целостности происходит в течение 2–7 дней [10], с максимумом пролиферативной активности через 24–48 часов. Продолжительность регенерации БМ при её повреждении может достигать 6–8 недель [11]. БМ выполняет барьерную функцию, препятствуя проникновению, в частности, воспалительных молекул (цитокинов) из эпителиального слоя к строме роговой оболочки [9, 12]. Установлено, что при повреждении эпителия или более глубоких корнеальных слоёв наблюдается миграция базальных эпителиальных и нейтральных клеток с высокой пролиферативной активностью из зоны лимба к центру роговицы. Помимо этого, в базальном слое обнаруживаются дендритические клетки, вовлечённые в процессы клеточной регенерации [13]. Результаты конфокальной микроскопии роговицы показали, что плотность клеток базального слоя составляет примерно 5700 на  $1 \text{ мм}^2$  и с возрастом практически не изменяется [8, 14]. Базальные эпителиальные клетки отвечают, в частности, за синтез коллагена XVIII типа, который иммунолокализован в БМ эпителия и передней пограничной мембране. Было показано, что в БМ эпителия зоны лимба содержится коллаген XV типа. Существенное значение в поддержании функционального состояния роговицы имеют межклеточные связи, обуславливающие, в частности, эпители-

ально-стромальные взаимодействия, ослабление которых может быть связано с развитием дегенеративных состояний роговой оболочки [15].

*Передняя пограничная мембрана (Боуменова оболочка)* представляет собой однородный бесклеточный слой толщиной 8–12 мкм, состоящий из разобщённо расположенных и плотно упакованных коллагеновых фибрилл диаметром 14–26 нм, длиной 240–270 нм. Передняя пограничная мембрана представлена в основном коллагеном I типа и в меньшей степени коллагеном III, V, VI и VII типов [16, 17]. Боуменова мембрана располагается непосредственно под базальным слоем эпителия, к которой посредством гемидесмосомных соединений прикрепляются базальные эпителиоциты. Морфологическими исследованиями установлено, что Боуменова оболочка, граничащая с БМ, имеет сглаженную поверхность, а её задняя сторона, прилегающая к строме – неровную [18]. Боуменов слой достаточно устойчив к травмам и воспалениям. Однако её сквозные повреждения, в отличие от БМ, полностью не восстанавливаются, а раневое пространство замещается фиброзной тканью. Боуменова оболочка хорошо сформирована в роговице человека и приматов, низшие млекопитающие имеют неразвитую переднюю пограничную мембрану [19].

Основное вещество роговицы – соединительнотканная *stroma*, которая составляет около 9/10 её толщины, в центральной части достигает 0,5 мм, на периферии – более 0,7 мм. Строма состоит из коллагеновых пластин, кератоцитов и основного вещества. Межклеточный матрикс вносит свой вклад в биомеханическую стабилизацию роговицы и является структурой, вовлечённой в метаболические процессы, влияющие на транспорт биологически активных молекул, миграцию, пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток, неоангиогенез. Фибробласты, участвующие в пространственной ориентации фибрилл коллагена, способны влиять, таким образом, и на архитектуру стромы [20]. Экстрацеллюлярный матрикс стромы представлен, в частности, сульфатированными гликозаминогликанами, связанными с протеогликанами, которые в определённой степени определяют низкую гидратацию и, соответственно, прозрачность роговицы [21]. Важной особенностью роговицы и его основного вещества стромы является эластичность – свойство, которое поддерживается составляющим её структурно-организованным коллагеном. Эластичность должна обеспечивать восстановление точной формы роговицы при её деформации с тем, чтобы не допускать искажений изображения на сетчатке.

Первичной формой надмолекулярной коллагеновой структуры роговицы являются фибриллы, образованные молекулами коллагена, в частности стромы, которые имеют относительную молекулярную массу около 300 кДа, длину в пределах 280–300 нм. Волокна роговичного коллагена характеризуются правильной дугообразной формой, располагаются от лимба к лимбу, могут иметь в длину до 12 мм [18, 22]. Исследования структуры коллагеновых волокон роговицы указывают на их гетеротипность, т. е. фибриллы, их образующие, являются сополимерами молекул различных типов коллагена,

в частности I, III и V. В норме коллагеновые волокна имеют системную ориентацию: горизонтально и вертикально, параллельно друг другу и к поверхности роговицы. Было установлено, что фибриллы передней стромы тоньше и располагаются менее упорядоченно, в то время как в глубоких слоях роговицы они несколько толще и более последовательно расположены [1]. Толщина фибрилл наружных слоёв стромы примерно 22 нм, задних слоёв – до 30 нм [23].

Сплетённые волокна коллагена образуют правильные пластинки – ламели – толщиной от 1,5 до 2,5 мкм. В центральной строме роговицы насчитывается около 250–300 ламелей, которые располагаются параллельно друг другу и поверхности роговицы. Роговичные пластины плотно сцеплены между собой, при этом каждая из них имеет своё направление хода фибрилл. Соседние ламели располагаются перпендикулярно друг другу, образуя некое подобие дифракционной решётки. Упорядоченность расположения и ориентированная структура коллагеновых волокон, как и баланс адгезивных белков (кератокана, люмикана, мимекана) основного вещества стромы, обеспечивают прозрачность роговицы, высокие прочностные и эластичные свойства [24, 25]. Исследование когезивной устойчивости стромы показало, что её расслоение возможно в местах межламелярного сцепления. Эта особенность строения роговицы используется в ряде офтальмохирургических вмешательств [26]. Центральная строма роговицы более всего представлена коллагеном I типа, кроме этого, в ней обнаруживаются коллаген II–VI, а также XII–XIV типов [16, 17]. Причём в наружных слоях роговой оболочки присутствует преимущественно коллаген II типа, во внутренних – I [27], коллаген XVIII типа участвует в адгезии эпителиальных клеток и подлежащей базальной мембраны [28]. Типовой состав коллагена может изменяться в процессе постранивого ремоделирования роговицы после её травм [29]. Показано, что с возрастом в строме отмечается увеличение коллагена I типа [16]. Ультраструктурные исследования позволили, установить, что распределение различных типов коллагена непосредственно в структуре фибрилл также неоднородно. Так, коллаген I типа присутствует вдоль поперечнополосатых фибрилл, коллаген VI типа обнаруживался на фибриллярной поверхности, V типа ассоциирован с участками, где фибриллы были частично нарушены [30], коллагены VI, XII и XIV типов играют важную роль в образовании межламелярных соединений. Установлены особенности трёхмерной организации внеклеточного матрикса [31].

*Кератоциты* – основные клетки стромы толщиной около 2 мкм, вытянутой веретенообразной формы, имеют длинные цитоплазматические отростки, которые позволяют взаимодействовать друг с другом и коллагеновыми фибриллами. Кератоциты могут составлять от 3 до 5 % от общего объёма стромы роговицы. Принято считать, что в норме клетки стромы находятся в метаболическом покое и становятся более активными при развитии патологических состояний (травмы, воспаления и т. п.). Синтетическая деятельность кератоцитов связа-

на с продукцией коллагена, белков, ферментов и других компонентов межклеточного матрикса [32].

Ряд исследований показали, что кератоциты имеют не просто вытянутую, но и спиралевидную форму, что создаёт устойчивую систему крепления с фибриллами, повышающую светопропускающую способность роговицы и облегчающую диффузию метаболитов в экстрацеллюлярном матриксе [32].

Распределение кератоцитов в слоях стромы неравномерное: их количество в центральной области роговицы ниже, чем на периферии. Более высокая плотность клеток присутствует в передней строме – свыше 1 тыс. на  $1 \text{ мм}^2$  и примерно 800 – в задней, а их общее количество во всей толще стромальной ткани составляет около 9,6 тыс. кератоцитов на  $1 \text{ мм}^2$  или 20 тыс. на  $1 \text{ мм}^3$ . С возрастом отмечается ежегодное уменьшение числа кератоцитов на 0,45 % [8, 33].

Наряду с кератоцитами в строме роговицы присутствуют макрофаги и полиморфно-ядерные лейкоциты [13]. При эпителиальных повреждениях, травмах, развитии воспалительных реакций к основному составу клеток присоединяются мигрирующие. Пролиферация или репопуляция кератоцитов осуществляется посредством их митотического деления. Этот процесс может существенно активироваться при корнеальных повреждениях. Показано, что признаки активации кератобластов определяются через примерно 24 часа после травм роговой оболочки [24]. Синтез основных типов коллагена в роговице и компонентов для их сборки осуществляется также за счёт фибробластов [30].

Важной особенностью роговицы является аваскулярность стромы и других её слоёв, что обеспечивает морфологическую однородность и прозрачность роговицы в целом. Эта особенность роговой оболочки является причиной того, что её температура примерно на 10 градусов ниже по сравнению с нормальной температурой тела [34]. Свою потребность в кислороде роговица восполняет непосредственно из атмосферного воздуха. В свою очередь метаболические процессы в тканях роговицы осуществляются за счёт диффузии биологически активных компонентов из краевой петливой сосудистой сети, трансэндотелиально посредством осмоса из влаги передней камеры, а также из слёзной жидкости через эпителий. Ключевое значение в обменных процессах принадлежит эпителию и эндотелию роговице.

*Задняя пограничная мембрана (Десцеметова оболочка) (ДО)* – прочный эластичный слой роговицы толщиной около 3 мкм. С возрастом толщина ДО увеличивается до 14 мкм [35]. В гистогенетическом понимании задняя пограничная мембрана представляет собой базальную мембрану эндотелиальных клеток. В ДО идентифицируют две области – переднюю в виде многослойных пластин, соприкасающуюся со стромой и заднюю, гомогенную, имеющую форму гранул. Установлено, что ДО состоит из достаточно тонких фибрилл диаметром 10 нм, образованных в основном коллагеном IV типа. Кроме этого, в структуре задней пограничной мембраны был идентифицирован коллаген VIII типа [36]. Десцеметова

мембрана с прилегающим эндотелием и слоем Дуа, способными выдержать высокое давление, обеспечивают нормальное функционирование роговицы, являясь естественным барьером для внутриглазной жидкости. Было установлено, что ДО устойчива к воздействию протеолитических ферментов [37].

*Эндотелий* роговицы представляет собой монослой клеток гексагональной формы, выстилающих заднюю поверхность роговицы и контактирующих с переднекамерной жидкостью глаза. Считается, гексагональность клеток является важным физиологическим признаком эндотелиоцитов, обеспечивающим их стабильность за счёт минимального поверхностного натяжения. Толщина эндотелиального слоя увеличивается с возрастом от 4 до 10 мкм. Эндотелиальные клетки роговицы имеют хорошо развитые органеллы, в частности большое количество митохондрий, поскольку для сохранения метаболической активности требуется значительный запас энергии. Основная роль эндотелиального слоя – сохранение гомеостаза с прозрачностью роговицы посредством её оптимальной гидратации и поддержания метаболизма за счёт обеспечения барьерной и транспортной функций с влагой передней камеры. Значимость эндотелия, через который осуществляется доставка питательных веществ в роговицу, возрастает, особенно в связи с отсутствием васкулярной сети в слоях роговой оболочки. Помимо качественного состояния клеток эндотелия чрезвычайно важен их количественный состав. При рождении общее количество клеток данного типа у человека около 3500–5000 на  $1 \text{ мм}^2$  или 1 млн. В последующем норме их число составляет 350–500 тысяч, а плотность клеток находится в пределах 3000–4000 на  $1 \text{ мм}^2$ , с возрастом данный показатель снижается до 2000–2500 клеток/ $\text{мм}^2$  [38]. Установлено, что после 60 лет отмечаются изменения ультраструктуры эндотелиальных клеток, характеризующиеся увеличением их размера и уменьшением клеточного ядра. Т. е. до определённого момента снижение плотности клеток эндотелия может компенсироваться повышением их объёма. Исследования показали, что средняя плотность клеток с возрастом сокращается примерно на 10 клеток/ $\text{мм}^2$  или 0,2 % в год [14, 39]. Снижение числа эндотелиоцитов может происходить вследствие развития патологических состояний в роговице, травм глаза, интраокулярных хирургических манипуляций. Снижение плотности эндотелиальных клеток до 500–1000 на  $1 \text{ мм}^2$  приводит к декомпенсации метаболического «насоса», отёку роговицы с потерей её прозрачности [40]. В ряде исследований было показано, что возрастное снижение плотности эндотелиальных клеток имеет положительную корреляцию с более тонкой толщиной роговицы в центральной зоне [38] и увеличением кривизны её задней поверхности.

Принято считать, что процессы митоза в эндотелиоцитах ограничены. Однако многие специалисты придерживаются мнения о том, что пролиферативная активность характерна и для эндотелиальных клеток, в том числе и за счёт индукции их репаративных функций [41].

Таким образом, по данным современной литературы, основанной на морфологических и электронно-микроскопических исследованиях слоёв роговой оболочки, можно заключить, что все структуры роговицы глаза обладают уникальной организацией и высокой степенью интеграции, призванной поддерживать в ней физиологический баланс биологически активных молекул, белков и воды, что в целом обеспечивает прозрачность и высокие оптические свойства органа зрения.

#### Финансирование

Финансовое обеспечение работы осуществлено ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан».

#### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают об отсутствии конфликта интересов и каких-либо коммерческих или финансовых отношений.

#### Выражение признательности

Авторы статьи выражают благодарность директору ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», доктору медицинских наук, профессору М.М. Бикбову за консультирование в процессе подготовки данной работы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. *Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение)*. М., 2011.
2. Sridhar M. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J. Ophthalmol.* 2018; 66(2): 190-194. doi: 10.4103/ijo.IJO\_646\_17
3. Ehlers N, Heegaard S, Hjortdal J, Ivarsen A, Nielsen K, Prause JU. Morphological evaluation of normal human corneal epithelium. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(8): 858-861. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01610.x
4. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: A novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology.* 2013; 120(9): 1778-1785. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.01.018
5. Dua HS, Faraj LA, Branch MJ, Yeung AM, Elalfy MS, Said DG, et al. The collagen matrix of the human trabecular meshwork is an extension of the novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Br J Ophthalmol.* 2014; 98(5): 691-697. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304593
6. Zhou L, Beuerman RW, Foo Y, Liu S, Ang LP, Tan DT. Characterisation of human tear proteins using high-resolution mass spectrometry. *Ann Acad Med Singapore.* 2006; 35(6): 400-407.
7. Бикбов М.М., Суркова В.К. Прогностическое значение изменений конъюнктивы и роговицы при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии.* 2019; 135(1): 90-97. doi: 10.17116/oftalma201913501190
8. Mustonen RK, McDonald MB, Srivannaboon S, Tan AL, Doubrava MW, Kim CK. Normal human corneal cell populations evaluated by in vivo scanning slit confocal microscopy. *Cornea.* 1998; 17(5): 485-492. doi: 10.1097/00003226-199809000-00005
9. Torricelli A, Singh V, Santhiago MR, Wilson SE. The corneal epithelial basement membrane: Structure, function, and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(9): 6390-6400. doi: 10.1167/iovs.13-12547
10. Millin JA, Golub BM, Foster CS. Human basement membrane components of keratoconus and normal corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986; 27(4): 604-607.
11. Синельщикова И.В., Беляев Д.С., Петухова А.Б., Соловьева А.В. Морфология и медикаментозная коррекция процессов репаративной регенерации при повреждениях роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2013; 1: 56-60.
12. Халимов А.Р., Бикбов М.М., Дроздова Г.А., Шевчук Н.Е., Казакбаева Г.М., Усубов Э.Л. Влияние стандартного и трансэпителиального УФ сшивания роговицы на динамику системного и локального уровня цитокинов у пациентов с кератоконусом. *Российский иммунологический журнал.* 2016; 10(1(19)): 65-72.
13. Auran JD, Koester CJ, Kleiman NJ, Rapaport R, Bomann JS, Wirotko BM, et al. Scanning slit confocal microscopic observation of cell morphology and movement within the normal human anterior cornea. *Ophthalmology.* 1995; 102(1): 33-41. doi: 10.1016/s0161-6420(95)31057-3
14. Gambato C, Longhin E, Catania AG, Lazzarini D, Parrozzani R, Midena E. Aging and corneal layers: an in vivo corneal confocal microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253(2): 267-275. doi: 10.1007/s00417-014-2812-2
15. Wilson SE, Netto M, Ambrósio R Jr. Corneal cells: chatty in development, homeostasis, wound healing, and disease. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136(3): 530-536. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00085-0
16. 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
17. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. 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
18. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organisation of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32(8): 2244-2258.
19. Hayashi S, Osawa T, Tohyama K. Comparative observations on corneas, with special reference to Bowman's layer and Descemet's membrane in mammals and amphibians. *J Morphol.* 2002; 254(3): 247-258. doi: 10.1002/jmor.10030
20. Birk DE, Trelstad RL. Extracellular compartments in matrix morphogenesis: Collagen fibril, bundle, and lamellar formation by corneal fibroblasts. *J Cell Biol.* 1984; 99(6): 2024-2033. doi: 10.1083/jcb.99.6.2024
21. Klyce SD, Russell SR. Numerical solution of coupled transport equations applied to corneal hydration dynamics. *J Physiol.* 1979; 292: 107-134. doi: 10.1113/jphysiol.1979.sp012841
22. Cintron C, Hong B, Covington HI, Macarak EJ. Heterogeneity of collagens in rabbit cornea: Type III collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988; 29(5): 767-775.
23. Багров С.Н. *Реактивные изменения роговицы после имплантации аллопластических протезов: Дис. ... канд. мед. наук.* М., 1975.

24. Исаева Р.Т. Морфофункциональная характеристика репаративных процессов в роговице и возможности их фармакологической регуляции: Дис... канд. мед. наук. М., 1980.

25. Kurpakus Wheeler M, Kernacki KA, Hazlett LD. Corneal cell proteins and ocular surface pathology. *Biotech Histochem*. 1999; 74(3): 146-159. doi: 10.3109/10520299909047967

26. Maurice DM, Monroe F. Cohesive strength of corneal lamellae. *Exp Eye Res*. 1990; 50(1): 59-63. doi: 10.1016/0014-4835(90)90011-i

27. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М., Медицина. 1981.

28. Maatta M, Vaisanen T, Vaisanen MR, Pihlajaniemi T, Tervo T. Altered expression of type XIII collagen in keratoconus and scarred human cornea: Increased expression in scarred cornea is associated with myofibroblast transformation. *Cornea*. 2006; 25(4): 448-453. doi: 10.1097/01.icc.0000183537.45393.1f

29. Можеренков В.П., Прокофьев Г.Л. Апитерапия глазных заболеваний (обзор). *Вестник офтальмологии*. 1991; 6: 73-75.

30. Ruggiero F, Burillon C, Garrone R. Human corneal fibrillogenesis. Collagen V structural analysis and fibrillar assembly by stromal fibroblasts in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(9): 1749-1760.

31. Hirsch M, Prenant G, Renard G. Three-dimensional supramolecular organization of the extracellular matrix in human and rabbit corneal stroma, as revealed by ultrarapid-freezing and deep-etching methods. *Exp Eye Res*. 2001; 72(2): 123-135. doi: 10.1006/exer.2000.0935

32. Muller LJ, Pels L, Vrensen GF. Novel aspects of the ultrastructural organization of human corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36(13): 2557-2567.

33. Patel S, McLaren J, Hodge D, Bourne W. Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(2): 333-339.

34. Dawson DG, Geroski DH, Edelhauser HF. Corneal endothelium; structure and function in health and disease. *Elsevier Corneal surgery. The 4th ed*. 2005: 57-70.

35. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100(12): 1942-1947. doi: 10.1001/archophth.1982.01030040922011

36. Fine BS, Yanoff M. *Ocular histology: A text and atlas*. Hagerstown: Harper & Row; 1984.

37. Sawada H, Konomi H, Hirosawa K. Characterization of the collagen in the hexagonal lattice of Descemet's membrane: its relation to type VIII collagen. *J Cell Biol*. 1990; 110(1): 219-227. doi: 10.1083/jcb.110.1.219

38. Galgauskas S, Norvydaitė D, Krasauskaitė D, Stech S, Ašoklis RS. Age-related changes in corneal thickness and endothelial characteristics. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 1445-1450. doi: 10.2147/CIA.S51693

39. Scarpa F, Ruggeri A. Automated morphometric description of human corneal endothelium from in-vivo specular and confocal microscopy. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016: 1296-1299. doi: 10.1109/EMBC.2016.7590944

40. Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology*. 1982; 89(6): 531-590.

41. Каспарова Е.А. Суббот А.М., Калинина Д.Б. Пролиферативный потенциал заднего эпителия роговицы человека. *Вестник офтальмологии*. 2013; 3: 82-87.

## REFERENCES

1. Bikbov MM, Bikbova GM. *Corneal ectasia (pathogenesis, pathomorphology, clinical picture, diagnosis, treatment)*. Moscow, 2011. (In Russ.).

2. Sridhar M. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J. Ophthalmol*. 2018; 66(2): 190-194. doi: 10.4103/ijo.IJO\_646\_17

3. Ehlers N, Heegaard S, Hjortdal J, Ivarsen A, Nielsen K, Prause JU. Morphological evaluation of normal human corneal epithelium. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(8): 858-861. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01610.x

4. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: A novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013; 120(9): 1778-1785. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.01.018

5. Dua HS, Faraj LA, Branch MJ, Yeung AM, Elalfy MS, Said DG, et al. The collagen matrix of the human trabecular meshwork is an extension of the novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(5): 691-697. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304593

6. Zhou L, Beuerman RW, Foo Y, Liu S, Ang LP, Tan DT. Characterisation of human tear proteins using high-resolution mass spectrometry. *Ann Acad Med Singapore*. 2006; 35(6): 400-407.

7. Bikbov MM, Surkova VK. The predictive value of changes in the conjunctiva and cornea in diabetes mellitus. *Vestnik oftalmologii*. 2019; 135(1): 90-97. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913501190

8. Mustonen RK, McDonald MB, Srivannaboon S, Tan AL, Doubava MW, Kim CK. Normal human corneal cell populations evaluated by in vivo scanning slit confocal microscopy. *Cornea*. 1998; 17(5): 485-492. doi: 10.1097/00003226-199809000-00005

9. Torricelli A, Singh V, Santhiago MR, Wilson SE. The corneal epithelial basement membrane: Structure, function, and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(9): 6390-6400. doi: 10.1167/iovs.13-12547

10. Millin JA, Golub BM, Foster CS. Human basement membrane components of keratoconus and normal corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986; 27(4): 604-607.

11. Sinelshchikova IV, Belyaev DS, Petukhova AB, Solovyova AV. Morphology and drug correction of reparative regeneration processes in corneal injuries. *Vestnik oftalmologii*. 2013; 1: 56-60. (In Russ.).

12. Khalimov AR, Bikbov MM, Drozdova GA, Shevchuk NE, Kazakbaeva GM, Usubov EL. The influence of standard and transepithelial UV corneal crosslinking on dynamics of system and local cytokines levels in keratoconus patients. *Russian Journal of Immunology*. 2016; 10(19)(1): 65-72. (In Russ.).

13. Auran JD, Koester CJ, Kleiman NJ, Rapaport R, Bomann JS, Wirotko BM, et al. Scanning slit confocal microscopic observation of cell morphology and movement within the normal human anterior cornea. *Ophthalmology*. 1995; 102(1): 33-41. doi: 10.1016/s0161-6420(95)31057-3

14. Gambato C, Longhin E, Catania AG, Lazzarini D, Parrozzani R, Midena E. Aging and corneal layers: an in vivo corneal confocal microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253(2): 267-275. doi: 10.1007/s00417-014-2812-2

15. Wilson SE, Netto M, Ambrósio R Jr. Corneal cells: chatty in development, homeostasis, wound healing, and disease. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136(3): 530-536. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00085-0

16. 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
17. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. 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
18. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organisation of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32(8): 2244-2258.
19. Hayashi S, Osawa T, Tohyama K. Comparative observations on corneas, with special reference to Bowman's layer and Descemet's membrane in mammals and amphibians. *J Morphol.* 2002; 254(3): 247-258. doi: 10.1002/jmor.10030
20. Birk DE, Trelstad RL. Extracellular compartments in matrix morphogenesis: Collagen fibril, bundle, and lamellar formation by corneal fibroblasts. *J Cell Biol.* 1984; 99(6): 2024-2033. doi: 10.1083/jcb.99.6.2024
21. Klyce SD, Russell SR. Numerical solution of coupled transport equations applied to corneal hydration dynamics. *J Physiol.* 1979; 292: 107-134. doi: 10.1113/jphysiol.1979.sp012841
22. Cintron C, Hong B, Covington HI, Macarak EJ. Heterogeneity of collagens in rabbit cornea: Type III collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988; 29(5): 767-775.
23. Bagrov SN. *Reactive changes in the cornea after implantation of alloplastic prostheses*: Abstract of Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 1975. (In Russ.).
24. Isaeva RT. *Morphological and functional characteristics of reparative processes in the cornea and the possibility of their pharmacological regulation*: Abstract of Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 1980. (In Russ.).
25. Kurpakus Wheeler M, Kernacki KA, Hazlett LD. Corneal cell proteins and ocular surface pathology. *Biotech Histochem.* 1999; 74(3): 146-159. doi: 10.3109/10520299909047967
26. Maurice DM, Monroe F. Cohesive strength of corneal lamellae. *Exp Eye Res.* 1990; 50(1): 59-63. doi: 10.1016/0014-4835(90)90011-i
27. Serov VV, Shekhter AB. *Connective tissue (functional morphology and general pathology)*. Moscow: Meditsina; 1981. (In Russ.).
28. Maatta M, Vaisanen T, Vaisanen MR, Pihlajaniemi T, Tervo T. Altered expression of type XIII collagen in keratoconus and scarred human cornea: Increased expression in scarred cornea is associated with myofibroblast transformation. *Cornea.* 2006; 25(4): 448-453. doi: 10.1097/01.icc.0000183537.45393.1f
29. Mozherenkov VP, Prokofiev GL. Apitherapy of eye diseases (review). *Vestnik oftalmologii.* 1991; 6: 73-75. (In Russ.).
30. Ruggiero F, Burillon C, Garrone R. Human corneal fibrillogenesis. Collagen V structural analysis and fibrillar assembly by stromal fibroblasts in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37(9): 1749-1760.
31. Hirsch M, Prenant G, Renard G. Three-dimensional supra-molecular organization of the extracellular matrix in human and rabbit corneal stroma, as revealed by ultrarapid-freezing and deep-etching methods. *Exp Eye Res.* 2001; 72(2): 123-135. doi: 10.1006/exer.2000.0935
32. Muller LJ, Pels L, Vrensen GF. Novel aspects of the ultrastructural organization of human corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36(13): 2557-2567.
33. Patel S, McLaren J, Hodge D, Bourne W. Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42(2): 333-339.
34. Dawson DG, Geroski DH, Edelhauser HF. Corneal endothelium; structure and function in health and disease. *Elsevier Corneal surgery. The 4th ed.* 2005: 57-70.
35. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100(12): 1942-1947. doi: 10.1001/archoph.1982.01030040922011
36. Fine BS, Yanoff M. *Ocular histology: A text and atlas*. Hagerstown: Harper & Row; 1984.
37. Sawada H, Konomi H, Hirosawa K. Characterization of the collagen in the hexagonal lattice of Descemet's membrane: its relation to type VIII collagen. *J Cell Biol.* 1990; 110(1): 219-227. doi: 10.1083/jcb.110.1.219
38. Galgauskas S, Norvydaitė D, Krasauskaitė D, Stech S, Aškalis RS. Age-related changes in corneal thickness and endothelial characteristics. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 1445-1450. doi: 10.2147/CIA.S51693
39. Scarpa F, Ruggeri A. Automated morphometric description of human corneal endothelium from in-vivo specular and confocal microscopy. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016: 1296-1299. doi: 10.1109/EMBC.2016.7590944
40. Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology.* 1982; 89(6): 531-590.
41. Kasparova EA, Subbot AM, Kalinina DB. Proliferative potential of the posterior epithelium of the human cornea. *Vestnik oftalmologii.* 2013; 3: 82-87. (In Russ.).

#### Сведения об авторах

**Халимов Азат Рашидович** – доктор биологических наук, заведующий научно-инновационным отделением, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: azrakhali@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-7470-7330>

**Суркова Валентина Константиновна** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: vksurkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8314-8961>

**Казакбаева Гюлли Мухаррамовна** – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог II микрохирургического отделения, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: gyullikazakbaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0569-1264>

**Усубов Эмин Логман оглы** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии роговицы и хрусталика, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: emines.us@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>

**Халимова Лилия Илюсовна** – врач-офтальмолог III микрохирургического отделения, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: iliyashamsiyarova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1659-9877>

**Зайнуллина Нелли Булатовна** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением амбулаторного приёма, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: nellichka555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8105-710X>

**Information about the authors**

**Azat R. Khalimov** – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Scientific and Innovative Department, Ufa Eye Research Institute, e-mail: azrakhal@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7470-7330>

**Valentina K. Surkova** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Department of Surgery of the Cornea and Lens, Ufa Eye Research Institute, e-mail: vksurkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8314-8961>

**Gyuli M. Kazakbaeva** – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist at the Microsurgical Department No 2, Ufa Eye Research Institute, e-mail: gyulli.kazakbaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0569-1264>

**Emin L. Usubov** – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Surgery of the Cornea and Lens, Ufa Eye Research Institute, e-mail: emines.us@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>

**Liliya I. Khalimova** – Ophthalmologist at the Microsurgical Department No 3, Ufa Eye Research Institute, e-mail: iliyashamsiyarova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1659-9877>

**Nelly B. Zaynullina** – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Head of the Department of Outpatient Reception, Ufa Eye Research Institute, e-mail: nellichka555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8105-710X>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».