

Эндотелиальная дистрофия Фукса: патогенетические особенности заболевания**Н.В. Фисенко¹✉, Ю. Юсеф^{1,2}, Т.А. Демур², А.М. Суббот¹, И.А. Новиков¹, Г.А. Осипян¹**¹ Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация. Эндотелиальная дистрофия (ЭД) Фукса – мультигенное двустороннее заболевание, проявляющееся дисфункцией эндотелия, появлением гутт на эндотелиальной поверхности десцеметовой мембраны (ДМ) и снижением прозрачности роговицы. **Цель.** Изучить особенности патогенеза ЭД Фукса на основе гистологического, иммуногистохимического (ИГХ) и иммунофлуоресцентного методов, сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). **Методы.** Образцы ДМ и эндотелия (ДМ-Э) и полнослойной роговицы, полученные у 76 пациентов (85 глаз) с ЭД Фукса, разделены на 1А, 2А, 3А группы, 15 образцов ДМ-Э (донорская ткань) – на 1Б, 2Б, 3Б группы. Проводили окрашивание гематоксилином и эозином, ИГХ анализ экспрессии цитокератина АЕ1/АЕ3 и виментина (1А, 1Б группы), фазово-контрастную микроскопию и иммунофлуоресцентное исследование экспрессии белков плотных межклеточных контактов, ZO-1 (2А, 2Б группы), СЭМ (3А, 3Б группы). **Результаты.** При ЭД Фукса число ЭК снижено, компенсаторно увеличены площадь ЭК и их ядер, ядерно-цитоплазматическое соотношение не отличается между группами. Продукция ZO-1 в ЭК снижена, преимущественно в зоне роста гутт. Отмечена коэкспрессия цитокератина АЕ1/АЕ3 и виментина. Толщина ДМ при ЭД Фукса ($19,04 \pm 4,13$) мкм, в контроле ($10,5 \pm 0,41$) мкм ($p < 0,01$). Отмечены отек и очаги фиброза в строме и эпителии, экспрессия виментина (клетки стромы) и цитокератина АЕ1/АЕ3 (эпителиальные клетки) при ЭД Фукса. **Заключение.** Патогенез ЭД Фукса включает в себя постепенную эпителиально-мезенхимальную трансформацию ЭК, сопровождающуюся синтезом гутт, деформирующих цитоскелет ЭК и приводящих к уменьшению числа функционально активных ЭК. В результате возникает изменение проницаемости эндотелиального слоя с развитием отека и фиброза стромы и эпителия роговицы.

Ключевые слова: эндотелиальная дистрофия Фукса, ZO-1, цитокератин, виментин, эпителиально-мезенхимальная трансформация

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-73-78>**Fuchs endothelial corneal dystrophy: aspects of pathogenesis****N.V. Fisenko¹✉, Yu. Yusef^{1,2}, T.A. Demura², A.M. Subbot¹, I.A. Novikov¹, G.A. Osipyanyan¹**¹ M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD) – multigenic bilateral disorder, characterized by dysfunction of corneal endothelium cells (CECs) that eventually results in loss of transparency. **Purpose:** To evaluate the pathogenesis of FECD with histological and immunohistochemical methods, immunofluorescence, scanning electron microscopy (SEM). **Methods:** Endothelium–Descemet membrane (EDM) complexes, corneal buttons were obtained from 76 patients (85 eyes) with FECD during keratoplasty and divided into 1A, 2A, 3A groups, 15 EDMs (donor tissue) – 1B, 2B, 3B groups (control). Morphological (hematoxylin/eosin staining) and immunohistochemical (primary antibodies to cytokeratin AE1/AE3 and vimentin) studies (1A, 1B groups), phase-contrast microscopy and immunofluorescence analysis of tight junction protein ZO-1 (2A, 2B groups), SEM (3A, 3B groups) were performed. **Results:** FECD is characterized by decline of CECs, cell and nuclear enlargement. Nuclear-cytoplasmic ratio of CECs is relative to control. CECs expression ZO-1 is decreased in the area of guttae ingrowth. Coexpression of cytokeratin AE1/AE3 and vimentin is found. Morphological and immunohistochemical studies show DM' thickening, stromal and epithelial edema and local fibrosis, vimentin (stromal cells) and cytokeratin AE1/AE3 (epithelium) expression in FECD. **Conclusion:** Pathogenesis of FECD include CECs' epithelial-mesenchymal transition, followed by guttae formation – the excrescences, which destroy cytoskeleton and lead to progressive loss of CECs. Changes in permeability of endothelium cause edema and fibrosis of stroma and epithelial layer.

Keywords: fuchs endothelial corneal dystrophy, ZO-1, cytokeratin, vimentin, epithelial-mesenchymal transition

Как известно, дистрофии роговицы – это группа двусторонних генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся различной степенью проницаемости и экспрессивности. Так, эндотели-

альная дистрофия (ЭД) Фукса впервые была описана Е. Fuchs в 1910 г. у 13 пациентов как хронический отек поверхностных слоев роговицы с медленно прогрессирующим течением [1]. В последующие годы было

установлено, что причиной развития данного патологического состояния является необратимое постепенное снижение количества эндотелиальных клеток (ЭК) роговицы в сочетании с появлением каплевидных образований (гутт) на эндотелиальной поверхности десцеметовой мембраны (ДМ). В условиях дефицита ЭК, уменьшения их метаболической активности и нарушения целостности межклеточных контактов возникает дисфункция эндотелиального слоя. Прогрессирование данного состояния приводит к повышению проницаемости стромы роговицы для влаги передней камеры глаза с развитием отека и буллезными изменениями эпителиального слоя [2, 3]. Вместе с тем, в доступной литературе существуют немногочисленные данные комплексного структурного анализа образцов роговицы при ЭД Фукса, удаленных во время кератопластики с использованием различных методов исследования [4, 5, 6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности патогенеза эндотелиальной дистрофии Фукса на основе гистологического, иммуногистохимического и иммунофлуоресцентного методов, а также сканирующей электронной микроскопии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 76 пациентов (85 глаз) с клиническим диагнозом ЭД Фукса, которым проводили стандартное офтальмологическое обследование и оптическую когерентную томографию (ОКТ) роговицы (RTvue-100, Optovue, США). Снижение прозрачности стромы и эпителия вследствие отека и буллезных изменений (по данным биомикроскопии и ОКТ) было показанием к выполнению эндотелиальной кератопластики (трансплантация ДМ или задняя автоматизированная кератопластика). Во время операции в каждом случае проводили забор образцов роговичной ткани (комплекс ДМ и эндотелия – ДМ-Э). В случае наличия участков стромы высокой оптической плотности и неоваскуляризации проводили сквозную кератопластику, при которой получали биоптаты полнослойной роговицы.

В зависимости от метода структурного анализа все образцы роговичной ткани были разделены на 3 группы: 1А, 2А, 3А. В качестве контроля (группы 1Б, 2Б, 3Б) использовали 15 комплексов ДМ-Э, выделенных из донорских корнеосклеральных дисков [срок хранения в консервационной среде Борзенка-Мороз (2 ± 1) сут., глазной тканевой банк ФГБНУ «НИИ глазных болезней имени М.М. Краснова»] (см. табл.).

Характеристика методов и материала исследования

Методы	Гистологическое, иммуногистохимическое исследование (световая микроскопия – светлое поле)		Фазово-контрастная микроскопия, иммунофлуоресцентное исследование (световая микроскопия – флуоресценция, фазовый контраст)		Сканирующая электронная микроскопия	
	1А	1Б	2А	2Б	3А	3Б
Группы						
ДМ-Э /полнослойная роговица	51/9	7/0	21/0	6/0	4/0	2/0
Количество пациентов (глаз)	53 (60) ¹	7	20 (21) ²	6	4 (4)	2
Пол (м/ж)	20/33	3/4	7/13	3/3	1/3	1/1
Возраст, лет (M ± SD)	72,32 ± 9,91	61,14 ± 7,54	69,3 ± 8,67	62,0 ± 10,24	67,25 ± 6,7	49,0 и 54,0

¹ Комплексы ДМ-Э 4 пациентов, полученные в каждом случае при кератопластике на контрлатеральном глазу, включены в 2А группу.

² Комплекс ДМ-Э, полученный у 1 пациента, при кератопластике на контрлатеральном глазу, включен в 3А группу.

Гистологические и иммуногистохимические методы. Образцы ДМ-Э (1А и 1Б группы) и полнослойной роговичной ткани (1А группа) фиксировали в 10%-м нейтральном растворе формалина с фосфатным буфером, изготавливали парафиновые блоки и срезы. 3–4 среза каждого образца окрашивали гематоксилином и эозином, 9 срезов использовали для иммуногистохимического (ИГХ) исследования. ИГХ-реакции выполняли по стандартным протоколам с использованием первичных моноклональных антител к цитокератину АЕ1/АЕ3 (Cytokeratin АЕ1/АЕ3, Dako Inc., Дания, 1:200) и виментину (V9, Dako Inc., Дания, 1:200). ИГХ-реакцию считали положительной при темно-коричневом окрашивании цитоплазмы кле-

ток. Визуализацию осуществляли микроскопом Leica DM-2500 с фотокамерой Leica DFC 295 и программным обеспечением Leica Application Suite V4.8 (Leica Microsystems, Швейцария). Морфометрический анализ ДМ комплексов ДМ-Э и полнослойных роговиц включал в себя определение среднего значения ее толщины, измеренной в 3 зонах (дистанция 5 мкм) каждого среза, окрашенного гематоксилином и эозином.

Фазово-контрастная микроскопия и иммунофлуоресцентное исследование. Образцы комплексов ДМ-Э (2А и 2Б группы) фиксировали в 10%-м нейтральном растворе формалина с фосфатным буфером. После пермеабиллизации и блокировки неспецифического связывания проводили реакцию с первичными

антителами к белку плотных межклеточных контактов zonula occludens-1 (ZO-1, Thermo Fisher Scientific, США, 1 : 100). Вторичные антитела были конъюгированы с меткой Alexa Fluor 594 (Thermo Fisher Scientific, США, 1 : 750). Ядра ЭК докрашивали Hoechst 33342 (Thermo Fisher Scientific, США, 1мкг/мл). Визуализацию выполняли на микроскопе Leica DM-2500 с фотокамерой Leica DFC 295 (Leica Microsystems, Швейцария) в режимах детекции флуоресценции и фазового контраста. На 5-6 изображениях (размер 173,52 × 128,81 мкм) каждого плоскостного препарата ДМ-Э определяли количество и площадь клеток, а также их ядер в программе ImageJ (США), после чего вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО).

Метод сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Образцы комплексов ДМ-Э (3А и 3Б группы) последовательно контрастировали по протоколу производителя хлоридом неодима и ацетатом свинца (BioREE-B, Глаукон, Россия). Полученные образцы исследовали на сканирующем электронном микроскопе Zeiss EVO LS10 (Zeiss, Германия) в режиме низкого вакуума (70 Па), ускоряющего напряжения 20–25 кВ, токе зонда 126–320 пА, с использованием детектора обратно-рассеянных электронов (BSE).

Статистический анализ данных осуществляли с использованием программы SPSS 26 (IBM, США). При нормальном распределении количественные переменные были представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Статистически значимыми различия между двумя независимыми выборками считали при $p < 0,05$ (Т-критерий Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Во всех образцах 1А группы обнаружена умеренная экспрессия цитокератина AE1/AE3 (маркера эпителиальных клеток) в ЭК (рис. 1а). При этом в отдельных случаях отмечена умеренная коэкспрессия виментина, что свидетельствует о переходе фенотипа ЭК в фибробластоподобный (рис. 1б). Сходные результаты были получены Hidayat A.A. и соавт. [7], а проведенные исследования показали, что постепенная эпителиально-мезенхимальная трансформация ЭК при ЭД Фукса вызывает продукцию ими компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), которые накапливаются на поверхности ДМ [6, 8, 9]. Так, во всех образцах 1А группы отмечена волнистая эндотелиальная поверхность ДМ с гуттами. Морфометрический анализ толщины ДМ в обеих группах показал ее увеличение при ЭД Фукса, (19,04 ± 4,13) мкм, по сравнению с контролем (10,5 ± 0,41) мкм, $p < 0,01$ (рис. 1в, г). В задних отделах стромы полнослойных роговиц 1А группы обнаружены плотно организованный ВКМ, единичные

кератоциты и сосуды. В некоторых образцах подобные изменения распространяются в вышележащие отделы. Однако наиболее часто ВКМ средней и передней стромы имеет рыхлое волокнистое строение, с новообразованными сосудами и выраженной клеточной (кератоциты, макрофаги, лимфоциты) инфильтрацией, которая практически не определяется под боуеновой мембраной. Высокий уровень экспрессии виментина отмечен в кератоцитах, лимфоцитах, макрофагах и эндотелии новообразованных сосудов – клетках мезенхимального происхождения (рис. 1д). На всех срезах (окраска гематоксилином и эозином) выявлены зоны деформации или разрыва боуеновой мембраны. Эпителиальный слой неравномерный с интраэпителиальными кистами и плотной соединительной тканью, а также локальным отсутствием клеток на базальной мембране. Кроме того, обнаружены дистрофические изменения клеток и выраженная экспрессия цитокератина AE1/AE3 (рис. 1е).

Таким образом, изменения стромы и эпителия полнослойных роговиц, включенных в 1А группу, свидетельствуют о разных стадиях хронического локального воспалительного процесса: отеке, неоваскуляризации и ремоделировании ткани с исходом в фиброз – что подтверждает результаты ранее проведенных исследований [3].

Иммунофлуоресцентное исследование. Сравнительный анализ состояния эндотелиального слоя образцов ДМ-Э 2А и 2Б групп выявил уменьшение количества клеток, синтезирующих белок ZO-1, при ЭД Фукса, по сравнению с контролем (рис. 2а, б). В связи с тем, что визуализация некоторых клеток была затруднена, их количество определяли как среднее значение абсолютного числа ядер в каждом из изображений исследуемого образца. В результате было установлено, что в комплексах ДМ-Э, включенных во 2А группу, количество ЭК снижено (27,19 ± 12,77), по сравнению с контролем (50,82 ± 10,73). Площадь клеток ДМ-Э при ЭД Фукса составляет (490,99 ± 146,12) мкм² и достоверно превышает аналогичный показатель в образцах 2Б группы, (343,69 ± 85,14) мкм². Подобные изменения подтверждают описанный ранее феномен «распластывания» ЭК при их дефиците и слабой пролиферации *in vivo* [10]. Кроме того, механическая деформация клеточных мембран и цитоскелета, а также разрушение межклеточных контактов вызваны прогрессирующим ростом гутт в направлении от ДМ к ЭК. Так, при световой микроскопии в образцах ДМ-Э 2А группы визуализируются ядра вытянутой формы, смещенные к периферии ЭК (рис. 2а). Кроме того, обнаружено достоверное увеличение их площади (55,14 ± 19,02) мкм², по сравнению с контролем (31,51 ± 13,02) мкм². Вместе с тем, ЯЦО – показатель морфо-функционального состояния ЭК – не отличается в образцах 2А и 2Б групп, (0,14 ± 0,05) и (0,12 ± 0,04) соответственно, $p = 0,329$.

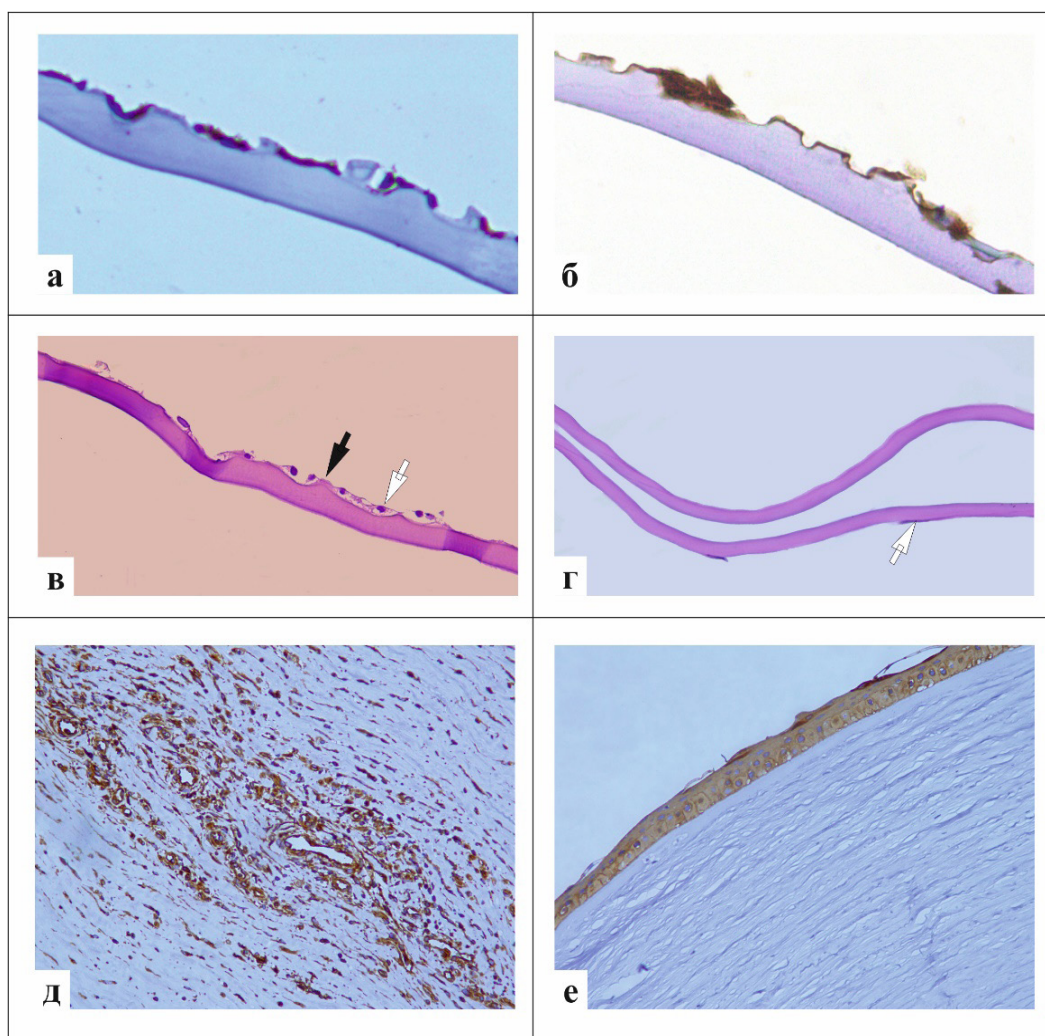


Рис. 1. Роговица при эндотелиальной дистрофии Фукса (ЭД Фукса) и в норме:
а – цитокератин АЕ1/АЕ3 в эндотелиальных клетках (ЭК) при ЭД Фукса, $\times 200$; б – виментин в ЭК при ЭД Фукса, $\times 400$;
в – десцеметова мембрана и ЭК при ЭД Фукса, $\times 100$, гематоксилин и эозин, ЭК (белая стрелка), гутты (черная стрелка);
г – десцеметова мембрана и ЭК в норме, $\times 100$, гематоксилин и эозин, ЭК (белая стрелка); д – виментин в клетках стромы
при ЭД Фукса, $\times 200$; е – цитокератин АЕ1/АЕ3 в эпителиальных клетках при ЭД Фукса, $\times 200$

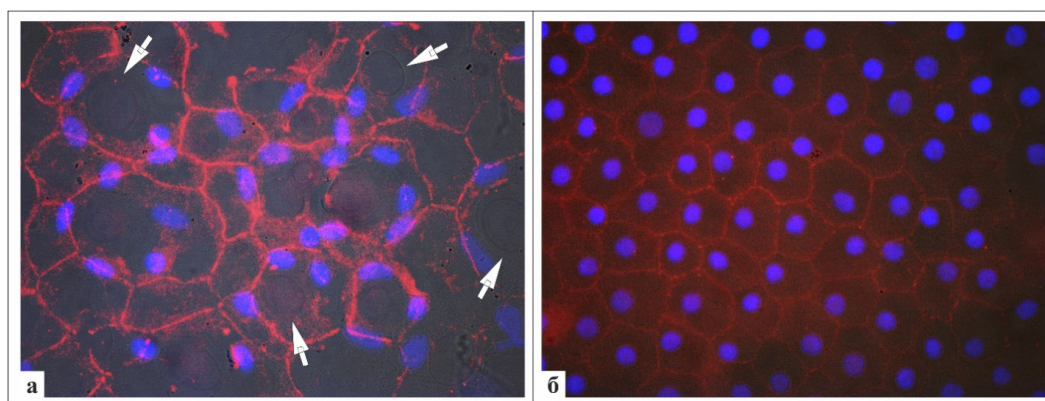


Рис. 2. Эндотелий и десцеметова мембрана при эндотелиальной дистрофии Фукса (а) и в норме (б).
Съемка в режиме детекции флуоресценции (белки межклеточных контактов ZO-1 окрашены в красный цвет,
ядра – в синий цвет) и фазового контраста (гутты отмечены белыми стрелками); $\times 630$

Таким образом, выявленные изменения морфометрических параметров ЭК подтверждают, что снижение прозрачности роговицы при ЭД Фукса обусловлено патологическими изменениями эндотелиального слоя, возникающими, в том числе, на фоне прогрессирующего роста гутт. Вместе с тем, отсутствие отклонения ЯЦО от показателей контроля, свидетельствует о том, что данные ЭК находятся в состоянии относительной компенсации и сохраняют функциональную активность. Представленные результаты иммунофлуоресцентного исследования коррелирует с тем, что все образцы ДМ-Э, включенные во 2А группу, были получены при эндотелиальной кератопластике у пациентов с ЭД Фукса без клинических признаков фиброза стромы.

Сканирующая электронная микроскопия. На изображениях образцов ДМ-Э 3А и 3Б групп был проведен сравнительный анализ пространственного расположения ЭК относительно друг друга и окружающих структур (рис. 3а–в). Так, в норме (3Б группа) полигональные ЭК с яркими ядрами округлой формы образуют монослой на поверхности ДМ (рис. 3в). При ЭД Фукса на изображениях ДМ-Э визуализируется иррегулярный пласт измененных ЭК и округлые образования ВКМ – гутты. Выявлена патологическая взаимосвязь между расположением этих структур. Так, гутты проминируют кпереди, приводя к деформации и выраженному полиморфизму ЭК (рис. 3а). На большем увеличении видно, что некоторые ЭК увеличены, их цитоплазматические мембраны истончены и расположены над гуттой, которая представляет собой плотноорганизованную структуру (рис. 3б).

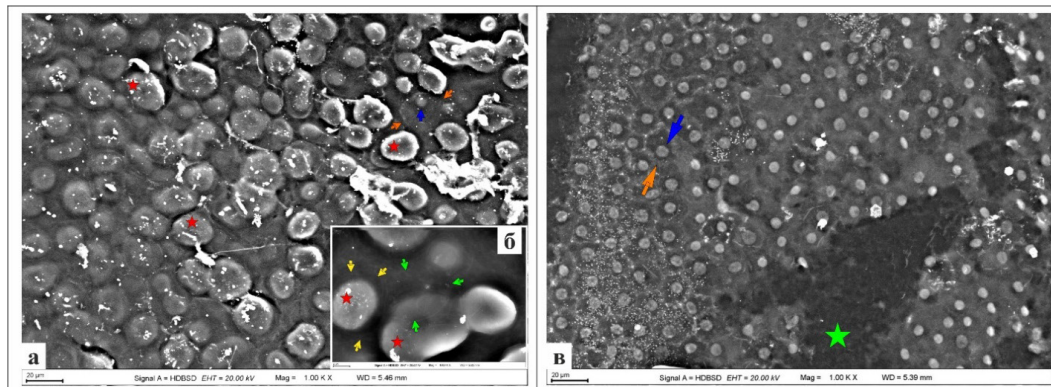


Рис. 3. Изображение эндотелиальных клеток (ЭК) и десцеметовой мембраны при эндотелиальной дистрофии Фукса (ЭД Фукса) и в норме. Съемка методом сканирующей электронной микроскопии в режиме BSE (а, б – десцеметова мембрана и ЭК при ЭД Фукса: цитоплазматическая мембрана ЭК (оранжевые, зеленые, желтые стрелки), ядро (синяя стрелка), гутта (красная звездочка); в – десцеметова мембрана и ЭК в норме: цитоплазматическая мембрана ЭК (оранжевая стрелка), ядро (синяя стрелка), десцеметова мембрана (зеленая звездочка).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патогенез ЭД Фукса включает в себя постепенную эпителиально-мезенхимальную трансформацию ЭК, сопровождающуюся синтезом ВКМ – гутт, неуклонный рост которых деформирует цитоскелет ЭК. В результате нарушения межклеточных взаимодействий и уменьшения количества функционально активных ЭК возникает изменение проницаемости эндотелиального слоя с развитием хронического отека стромы и эпителия роговицы. В связи с этим патогенетически обусловленным способом восстановления прозрачности роговицы является эндотелиальная кератопластика с селективным замещением измененного комплекса ДМ-Э. Длительное течение ЭД Фукса, как правило, характеризуется критическим снижением числа функционально активных ЭК, переходом отека стромы в фиброз. Подобное состояние является показанием к проведению сквозной кератопластики, то есть замещению полнослойной роговицы аналогичной донорской тканью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. *Graefes Archiv für Ophthalmologie.* 1910;76:478–508. doi:10.1007/BF01986362.
2. Matthaei M., Hribek A., Clahsen T. et al. Fuchs endothelial corneal dystrophy: clinical, genetic, pathophysiologic, and therapeutic aspects. *Annu Rev Vis Sci.* 2019;5:151–175. doi: 10.1146/annurev-vision-091718-014852.
3. Ong Tone S., Kocaba V., Böhm M. et al. Fuchs endothelial corneal dystrophy: The vicious cycle of Fuchs pathogenesis. *Prog Retin Eye Res.* 2021;80:100863. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100863.
4. Brockmann T., Brockmann C., Maier A.B. et al. Primary Descemet’s membrane endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy versus bullous keratopathy: histopathology and clinical results. *Curr Eye Res.* 2018;43(10):1221–1227. doi: 10.1080/02713683.2018.1490773
5. De Roo A.K., Janssens T., Foets B., van den Oord J.J. Immunohistochemical Profiling of Corneas With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea.* 2017;36(7):866–874. doi: 10.1097/ICO.0000000000001212.

6. Okumura N., Minamiyama R., Ho L. et al. Involvement of ZEB1 and Snail1 in excessive production of extracellular matrix in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Laboratory Investigation*. 2015;95:1291–1304.
7. Hidayat A.A., Cockerham G.C. Epithelial metaplasia of the corneal endothelium in Fuchs endothelial dystrophy. *Cornea*. 2006;25(8):956–959. doi: 10.1097/01.ico.0000228786.84581.ee.
8. Xia D., Zhang S., Nielsen E. et al. The Ultrastructures and Mechanical Properties of the Descemet's Membrane in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Sci Rep*. 2016;6:23096. doi: 10.1038/srep23096.
9. Weller J.M., Zenkel M., Schlötzer-Schrehardt U. et al. Extracellular matrix alterations in late-onset Fuchs' corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(6):3700–3708. doi: 10.1167/iovs.14-14154.
10. Joyce N.C. Proliferative capacity of the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(3):359–389. doi:10.1016/s1350-9462(02)00065-4.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Наталья Владимировна Фисенко – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия; ✉ natfisenko@mail.ru

Юсеф Наим Юсеф – доктор медицинских наук, профессор, директор, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия; info@eyeacademy.ru

Татьяна Александровна Демур – доктор медицинских наук, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; demura-t@yandex.ru

Анастасия Михайловна Суббот – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия; kletkagb@gmail.com

Иван Александрович Новиков – старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия; i.novikov@niigb.ru

Григорий Альбертович Осипян – доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии оптических сред глаза; Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия, gregor79@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 12.03.2024; одобрена после рецензирования 07.05.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Natalia V. Fisenko – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia; ✉ natfisenko@mail.ru

Yusef Naim Yusef – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia; info@eyeacademy.ru

Tatyana A. Demura – MD, Director of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; demura-t@yandex.ru

Anastasia M. Subbot – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia; kletkagb@gmail.com

Ivan A. Novikov – Senior Researcher, M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia; i.novikov@niigb.ru

Grigory A. Osipyanyan – MD, Head of the Department of Pathology of Optical Media of the Eye; M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia, gregor79@yandex.ru

The article was submitted 12.03.2024; approved after reviewing 07.05.2024; accepted for publication 10.06.2024.