

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Научно-практический медицинский журнал

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



PRACTICAL MEDICINE

The scientific and practical medical journal

WWW.MFVT.RU WWW.PMARCHIVE.RU

16+

Офтальмология
Ophthalmology

№ 9 (110)' 2017 / том 1

УДК 617.721-007.21+617.713-007.17

А.А. ВОСКРЕСЕНСКАЯ¹, Н.А. ПОЗДЕЕВА^{1,2}, Т.А. ВАСИЛЬЕВА³, Р.А. ЗИНЧЕНКО^{3,4}¹Чебоксарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ, 428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, д. 10²Институт усовершенствования врачей МЗ ЧР, 428032, г. Чебоксары, ул. Красная площадь, д. 3³Медико-генетический научный центр, 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Аниридийная кератопатия

Воскресенская Анна Александровна — врач-офтальмолог отделения амбулаторной хирургии и консервативных методов лечения, тел. (8352) 49-24-13, +7-917-678-54-11, e-mail: vsolaris@mail.ru**Поздеева Надежда Александровна** — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, тел. (8352) 36-46-96, e-mail: npozdeeva@mail.ru**Васильева Татьяна Алексеевна** — научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, тел. (499) 320-60-90, e-mail: vasilyeva_debrie@mail.ru**Зинченко Рена Абульфазовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии, тел. (499) 324-12-24, e-mail: renazinchenko@mail.ru

Врожденная аниридия (ВА) относится к группе врожденных пороков развития глаза моногенной этиологии. Клинические проявления ВА в 80-95% случаев опосредованы мутациями в транскрипционном факторе PAX6, играющем ключевую роль в процессе глазного морфогенеза. Одним из характерных признаков гаплонедостаточности функции PAX6 является развитие аниридийной кератопатии (АК) у 80-90% пациентов. В обзоре суммированы современные знания о генетических, клинических, морфологических и молекулярных аспектах АК. Проведен анализ новых методов диагностики и основных терапевтических подходов к лечению АК с целью профилактики прогрессирования помутнения роговицы и значительного снижения зрительных функций.

Ключевые слова: аниридийная кератопатия, врожденная аниридия, PAX6, недостаточность лимбальных стволовых клеток.

A.A. VOSKRESENSKAYA¹, N.A. POZDEYEVA^{1,2}, T.A. VASILYEVA³, R.A. ZINCHENKO^{3,4}¹Cheboksary branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 10 Traktorostroiteley Pr., Cheboksary, Russian Federation, 428028²Postgraduate Medical Institute, 3 Krasnaya Ploshchad, Cheboksary, Russian Federation, 428032³Research Center for Medical Genetics, 1 Moskvorechie Str., Moscow, Russian Federation, 115478⁴Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov Str., Moscow, Russian Federation, 117997

Aniridia-related keratopathy

Voskresenskaya A.A. — ophthalmologist of the Department of Ambulant Surgery and Conservative Treatment, tel. (8352) 49-24-13, +7-917-678-54-11, e-mail: vsolaris@mail.ru**Pozdeyeva N.A.** — D. Med. Sc., Deputy Director on scientific work, tel. (8352) 36-46-96, e-mail: npozdeeva@mail.ru**Vasilyeva T.A.** — Researcher of the Genetic Epidemiology Laboratory, tel. (499) 320-60-90, e-mail: vasilyeva_debrie@mail.ru**Zinchenko R.A.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Genetic Epidemiology Laboratory, tel. (499) 324-12-24, e-mail: renazinchenko@mail.ru

Congenital aniridia (CA) belongs to the group of congenital defects of eye development of monogenic etiology. In 80-95% cases clinic manifestations of CA are mediated by mutations in PAX6 transcriptional factor which plays the key role in eye morphogenesis. One of characteristic signs of haplo-insufficiency of PAX6 function is aniridia-related keratopathy (ARK) developing in 80-90% of patients. The review summarizes contemporary knowledge of genetic, clinical, morphologic and molecular aspects of ARK. The analysis of new methods of diagnostics and main therapeutic approaches to ARK treatment was carried out aimed at the prevention off cornea haze progressing and considerable decrease of visual functions.

Key words: aniridia-related keratopathy, congenital aniridia, PAX6, limbal stem cells deficiency.

Врожденная аниридия (ВА) относится к группе врожденных пороков развития глаза моногенной этиологии. Клинические проявления ВА в 80-95% случаев обусловлены мутациями в транскрипционном факторе *PAX6*, играющем ключевую роль в процессе глазного морфогенеза и определяющем панокулярный характер повреждений [1, 2]. Глазные проявления ВА представлены кератопатией, глаукомой, катарактой, отсутствием радужки, гипоплазией фовеа и диска зрительного нерва.

Ассоциированная с аниридией кератопатия (АК) является одним из наиболее частых осложнений ВА, приводящих к значительному снижению зрительных функций и дискомфорту. Важной чертой АК является ее двухсторонний характер и постоянное прогрессирующее течение. В большинстве исследований частота обнаружения видимых изменений роговицы составляет 80-90% [3-5], а в 20-26% случаев характеризуется снижением зрения [1, 6]. Разброс частоты встречаемости кератопатии связан с тем, что при рождении и в первую декаду жизни изменения роговицы могут визуально не определяться [7]. Медленное прогрессирование АК сопровождается центростремительным нарастанием конъюнктивального паннуса, неоваскуляризации, появлением фиброзных участков, захватывающих эпителий роговицы и ее переднюю строму. Клинически АК проявляется симптомами «сухого глаза», рецидивирующими эрозиями, светобоязнью и эпифорой [3]. С возрастом периферическая васкуляризация усиливается, а появление оптически значимых помутнений роговицы значительно снижает зрительные функции. Декомпенсация роговичного статуса чаще всего встречается в третьей декаде жизни и является одной из ведущих причин слепоты пациентов в возрасте старше 30 лет [6]. К этому возрасту естественное течение АК усугубляется проведением хирургических вмешательств, затрагивающих лимбальную зону и ускоряющих прогрессирование недостаточности стволовых клеток роговицы [2, 8, 9].

Причину возникновения АК связывают с первичной недостаточностью лимбальных стволовых клеток (НЛСК) [10] и альтерацией лимбального микроокружения вследствие мутации в гене *PAX6* [4]. В норме экспрессия *PAX6* сохраняется в эпителиальных клетках роговицы во взрослом состоянии [11, 12], поддерживает ее целостность и участвует в заживлении эпителиальных ран и дефектов [11, 13]. Несмотря на сохранение *PAX6* в роговичном эпителии на 60-70% от нормального уровня, серьезные признаки АК являются результатом гетерозиготной транскрипции гена *PAX6*^{+/-} [14].

Наличие лимбальных стволовых клеток (ЛСК) является необходимым условием для сохранения прозрачности роговицы и ее регенераторных свойств. Пластичность и плюрипотентность стволовых клеток определяются факторами окружающей среды. В мышинных моделях аниридии *Pax6*^{+/-} было показано сохранение эпителиального пролиферативного потенциала с нарушенной функцией в связи с изменениями в нише стволовых клеток роговицы [4]. Деградация лимбальных палисад Фогта в сочетании с появлением воспалительных клеток, уменьшением плотности нервных сплетений, потерей базальных эпителиальных клеток, помутнением передней стромы составляют морфологическую картину АК по данным конфокальной микроскопии [15, 16].

По данным К. Ramaesh с соавторами, в 78% случаев в основе патогенеза АК лежит разруше-

ние лимбального микроокружения, приводящее к формированию аномального репаративного ответа, нарушению миграции роговичных клеток, эпителиальной дифференцировки и пролиферации [4, 17]. В настоящее время доказана роль *Pax6* в метаболизме экстрацеллюлярного матрикса, нормальной экспрессии белков цитоскелета и молекул клеточной адгезии в роговице [4, 18].

PAX6 регулирует экспрессию цитокератина 12 (K12), который формирует промежуточные белковые филаменты роговичного эпителия. Этот цитокератин играет важную роль в формировании межклеточных контактов и закрепляет клетки на поверхности базальной мембраны. Аномальная экспрессия *Pax6* во взрослом состоянии усиливает недостаточность K12, приводит к большей хрупкости поверхностного эпителия и продолжающейся потере эпителиальных слоев [19, 20]. В клетках эпителия отмечено нарушение морфологии ядра и митохондрий [21, 22]. Снижение экспрессии молекул адгезии: десмоглеина, β - κ с ν θ и γ -катенина увеличивает межклеточные промежутки [23], а дефицит гликоконъюгатов на роговичной поверхности у *Pax6*^{+/-} гетерозиготных мышей снижает репаративные возможности эпителиальных клеток и их миграцию к очагу повреждения [24]. В целом, все эти факты делают роговичную поверхность неустойчивой к внешним повреждениям, склонной к рецидивирующим эрозиям и изъязвлениям.

При аниридии эпителиальные клетки роговицы более чувствительны к окислительному стрессу, который приводит к апоптозу и аномальному заживлению. Аккумуляция окисленных продуктов происходит параллельно с развитием стромальных помутнений. Оксидативный стресс держит клетки *Pax6*^{+/-} в состоянии хронического повреждения, что может стать триггером для выключения ядерного *Pax6*^{+/-} и трансдифференцировки эпителия роговицы по нероговичному фенотипу [25]. Формирование помутнений и потеря прозрачности роговицы также связана с дефицитом матричных металлопротеиназ (в частности ММП-9), наличие которых также регулируется геном *Pax6* [13]. Матричные металлопротеиназы ответственны за разрушение коллагена в процессе нормального ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса и заживления ран. Их нехватка приводит к накоплению фибрина и инфильтрации роговичной ткани клетками воспаления.

В настоящее время недостаточно изучены состав экспрессируемых компонентов слезной жидкости и ее осомолярность. Недавние исследования показали уменьшение времени разрыва слезной пленки [16, 26] и различный уровень некоторых белков в слезе аниридийных пациентов в сравнении со слезой здоровых добровольцев [27]. В частности было обнаружено уменьшение концентрации α -энолазы, пероксиредоксина 6, цистатина S, гельсолина и аполинпопротеин А-1 в сочетании с увеличением уровня фактора роста эндотелия сосудов VEGF-C. По мнению авторов, нарушение баланса между про- и антиангиогенными факторами в слезе пациентов с ВА может стать причиной патологического гем- и лимфоангиогенеза манифестации АК [27], а повышение уровня динуклеотидов Ar_4A и Ar_5A является компенсаторным механизмом с целью стимуляции пролиферации и дифференцировки клеток на фоне НЛСК [26].

Изменения роговицы при АК захватывают не только ее эпителиальные слои. Отмечено аномаль-



ное развитие базальной мембраны эпителия и Боуменовской мембраны, увеличение толщины стромы роговицы [8, 15, 16, 28]. В то же время морфологические изменения не затрагивают десцеметову мембрану и эндотелиоциты [29]. Причины увеличения объема стромы роговицы не объясняются дисфункцией эндотелиальных клеток, так как их плотность в глазах с ВА статистически не отличается от таковой у здоровых пациентов и остается сохранной в течение всей жизни [8, 16]. Возможно, утолщение роговичной стромы связано с нарушением экспрессии PAX6, приводящим к нарушению запрограммированного апоптоза кератоцитов, персистенции кератоцитов и связанного с ним внеклеточного матрикса [28].

Установлено, что процесс АК развивается поэтапно с постепенным продвижением от периферии роговицы к центру. Существует несколько классификаций АК, одна из которых разработана шведскими учеными в 2010 году [30], другая Lopez-Garcia в 2006 [3] (табл. 1, 2). Несмотря на различные классификационные шкалы, указание границы между распространением патологического процесса на центральную зону роговицы (снижение зрения) и его локализацией в функционально неактивной периферической части является необходимым.

Диагностика аниридной кератопатии

Диагностика проявлений АК должна осуществляться с самого раннего возраста, т.к. несмотря на отсутствие клинической симптоматики, начальные признаки потери прозрачности роговицы могут наблюдаться уже с рождения, предопределяя высокий риск прогрессирования АК в дальнейшем. Обследование пациентов включает в себя как рутинные методы диагностики, так и исследования, направленные на оценку выраженности НЛСК.

Проведение биомикроскопии является обязательным и необходимым условием определения стадии АК и выявления возможных дефектов роговичной поверхности. С целью выявления ранних стадий АК используется методика «позднего прокрашивания» раствором флюоресцеина с использованием синего кобальтового фильтра. Наличие аномальной конъюнктивальной ткани, связанной с НЛСК, проявляется более слабым свечением через 3-6 минут после окрашивания, чем при обычном эпителиальном дефекте роговицы. Эта техника особенно полезна при обследовании маленьких детей под наркозом, когда едва различимые признаки ранних стадий АК могут легко быть пропущены. Оценка качества слезной пленки (определение времени ее разрыва, осомолярности и др.) и выраженности симптомов

Таблица 1. Классификация кератопатии, связанной с врожденной аниридной (по Eden)

Степень	Роговичные проявления
0	Прозрачная роговица
I	Периферическое помутнение роговицы с вращением сосудов
II	Периферическая неоваскуляризация по всей окружности, не нарушающая центральное зрение
III	Вовлечение центральной части роговицы, осмотр глазного дна затруднен, субэпителиальный фиброз, стромальный хейз, центральный рост сосудов
IV	Мутная, непрозрачная роговица
V	Конечная стадия, иррегулярная структура роговицы, не определяется ни один из ее слоев

Таблица 2. Классификация кератопатии, связанной с врожденной аниридной (по Lopez-Garcia)

Стадии	Эрозии/язвы	Васкуляризованный паннус	Признаки + симптомы
I стадия незначительная лимбальная недостаточность	максимум две рецидивирующие эрозии или язвы в течение 6 месяцев	захватывающий периферическую часть роговицы не более чем на 1 мм от лимба	небольшая абсорбция флюоресцеина на поверхности роговицы; незначительная эпифора и фотофобия
II стадия лимбальная недостаточность средней тяжести	более трех рецидивирующих эрозий или язв в течение 6 месяцев	захватывающий как минимум половину периферической части роговицы ± субэпителиальный фиброз	постоянная нестабильность слезной пленки; постоянные признаки «красного глаза», эпифора и фотофобия
III стадия тяжелая лимбальная недостаточность	постоянные признаки эрозии роговицы	в процесс вовлечена центральная часть роговицы	постоянная нестабильность слезной пленки; постоянные признаки «красного глаза», эпифора, фотофобия и снижение зрения

«сухого» глаза, которые ассоциированы с тяжестью состояния роговичной поверхности, также требуют обязательного контроля.

Импрессионная цитология является высокоспецифичным тестом, используемым для диагностики выраженности НЛСК. Информативность данной методики значительно повышается при иммунофлюоресцентном окрашивании образцов с использованием антител к цитokerатину 12 (K12, характерный для роговицы) и цитokerатину 19 (K19, характерный для конъюнктивы) с целью фенотипирования эпителиальных клеток. Однако импрессионная цитология может приводить к появлению локальных эпителиальных дефектов. Учитывая, что скорость эпителизации у пациентов с АК меньше, чем у обычных пациентов к проведению данного метода диагностики нужно подходить осторожно и обоснованно.

Конфокальная микроскопия является важнейшим клиническим диагностическим методом, позволяющим прижизненно изучать клеточную морфологию глазной поверхности, в особенности всех слоев роговицы, конъюнктивы и лимба. Клинические исследования выявили у некоторых пациентов с ранней стадии АК (0-I стадии) наличие лимбальных структур с сохранной прогениторной функцией, которые обеспечивают регенерацию и самообновление роговицы, а также позволяют длительно поддерживать прозрачность глазной поверхности [15]. В большинстве же случаев прогрессирование НЛСК при АК проявляется разрушением лимбального барьера, распространением конъюнктивального эпителия в центральные районы роговицы, появлением бокаловидных и воспалительных клеток на ее поверхности, деградацией или полным отсутствием палисад Фогта [15, 27].

Оптическая когерентная томография переднего отрезка в настоящее время рассматривается в качестве дополнительного метода диагностики лимбальных прогениторных структур, а также может быть полезна в определении глубины стромальных помутнений, определения толщины роговицы и визуализации структур передней камеры глаза при непрозрачности оптических сред.

Лечение. АК характеризуется постепенным, в течение десятилетий, переходом от условно нормальной эпителиальной системы к дефектной, неполноценной. В настоящее время нет доказанных эффективных способов медикаментозного лечения, которые могли бы замедлить или приостановить прогрессирование процесса. Целью современной терапии АК является коррекция ее проявлений и нивелирование факторов риска, включающих избыточное попадание солнечного света, инвазивные методы обследования и наличие консервантов в составе топикальных медикаментозных средств.

Медикаментозное сопровождение АК зависит от стадии патологического процесса. При субклинических проявлениях АК, а также при наличии симптомов «сухого глаза» возможно использование слезозамещающих препаратов в виде капель на основе гиалуроновой кислоты без присутствия консервантов. У пациентов с легкими или умеренными проявлениями АК закапывание аутологичной сыворотки доказало свою эффективность в уменьшении субъективных жалоб пациентов на чувство дискомфорта и снизило частоту эрозий в сравнении с препаратами искусственной слезы [3, 31]. Покрытие амниотической мембраной при отсутствии ответа на мест-

ную терапию значительно нивелировало болевой компонент и ускорило закрытие эпителиального дефекта, однако имело временный положительный результат с возвратом симптомов с течением времени [32]. Ношение склеральных контактных линз имеет положительные аспекты, так как обеспечивает постоянное наличие небольшого мениска жидкости между глазной поверхностью и поверхностью линзы. Назначение подобных линз позволяет длительно сохранять прозрачность роговицы, а их раннее использование возможно предотвращает формирование глубоких стромальных рубцов [33].

Использование более инвазивных методов хирургического лечения АК оправдано при появлении помутнений роговицы, затрагивающих оптическую зону, значительно снижающих остроту зрения и/или при часто повторяющихся эрозиях. Способы поддержания лимбального микроокружения и сохранения прозрачности роговицы включают пересадку культивированного лимбального эпителиального аллогraftа (allo-CLET) [34, 35], трансплантацию аллогенной кератолимбальной ткани (KLAL) [36] или аутологичной слизистой оболочки ротовой полости (COMIT) [37]. Успех от трансплантации стволовых клеток очень вариателен. Он сохраняется в течение 3-х лет у 53-75% пациентов [34, 37] и повышается при длительном применении системных иммуносупрессантов [36] в сравнении с использованием только местных цитостатиков [35].

Сквозная кератопластика самостатально без дополнительной трансплантации лимбальных стволовых клеток, за исключением единичных случаев [38], имеет плохой прогноз [32, 38], и может приводить к усугублению АК [39]. Максимальный эффективный период сочетанной хирургии составляет не более 3-5 лет с последующим рецидивированием в большинстве глаз. В таких случаях использование Бостонского кератопротеза (Kpro) рассматривается как альтернативный способ лечения [40]. Однако последний анализ 110 случаев кератопротезирования Kpro показал, что пациенты с ВА имеют высокий риск послеоперационных осложнений и большую частоту экплантаций протеза в течение первого года наблюдения [41]. Частота развития ретропротезных мембран по данным различных авторов варьирует от 12,5 до 67% [40, 42].

Перспективной в настоящее время является экспериментальная разработка биосинтетических коллагеновых мембран и биосовместимых эластомерных нановолокон в качестве альтернативы амниотической мембране в лечении АК [43]. 3D-технологии воссоздают биоинженерные палисадоподобные крипты на основе коллагена в качестве носителей стволовых лимбальных клеток с целью восстановления разрушенной лимбальной архитектуры [44]. Разработка новых, потенциально перспективных методов лечения на основе фундаментальных генетических исследований, также дает надежду на остановку или обратное развитие АК для пациентов, прежде всего с нонсенс-мутациями [45]. В настоящее время начата II стадия рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования STAR с целью изучения эффективности и безопасности использования аталурена в коррекции PAX6-связанных дефектов развития глаза.

Таким образом, оптимальное медицинское сопровождение пациентов с АК требует понимания сложности ее патофизиологии, включающей знания молекулярных, клинических, морфологических и

генетических аспектов. Традиционные методы восстановления прозрачности оптической системы при АК — пересадка лимбальных клеток, сквозная кератопластика и кератопротезирование не показывают хороших результатов в долгосрочном прогнозе и влекут за собой значительный риск без достаточного высокого уровня успеха. Накапливающиеся знания о механизмах НЛСК, изменениях глазной поверхности и состава слезной пленки могут помочь в понимании патологических механизмов АК и стать основой разработки новых стратегий лечения в будущем. В то же время ведущая роль гена PAX6 в поддержании гомеостаза роговичного эпителия открывает перспективы для развития генной терапии в качестве альтернативы существующим способам лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Lee H., Khan R., O'Keefe M. Aniridia: Current pathology and management // *Acta Ophthalmologica*. — 2008. — №86. — P. 708-715.
- Nelson L., Spaeth G., Nowinski T. et al. Aniridia. A review // *Surv. Ophthalmol.* — 1984. — №28. — P. 621-642.
- López-García J., García-Lozano I., Rivas L., Martínez-Garchitorena J. Congenital aniridikeratopathy treatment // *J. Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* — 2006. — №81. — P. 435-444.
- Ramaesh K., Ramaesh T., Dutton G., Dhillon B. Evolving concepts on the pathogenic mechanisms of aniridia related keratopathy // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2005. — №37. — P. 547-557.
- Shiple D., Finklea B., Lauderdale J., Netland P. Keratopathy, cataract, and dry eye in a survey of aniridia subjects // *Clin. Ophthalmol.* — 2015. — №9. — P. 291-295.
- Воскресенская А.А., Поздеева Н.А., Хлебникова О.В. и др. Клинические аспекты врожденной аниридии в России // *Практическая медицина*. — 2015. — №2. — С. 7-12.
- Воскресенская А.А., Поздеева Н.А., Васильева Т.А., и др. Клинические особенности врожденной аниридии в детском возрасте // *Российская педиатрическая офтальмология*. — 2016. — №11. — С. 121-129.
- Park S., Park Y., Lee M., Kim M. Clinical features of Korean patients with congenital aniridia // *Korean J. Ophthalmol.* — 2010. — №24. — P. 291-296.
- Schwartz G., Holland E. Iatrogenic limbal stem cell deficiency: when glaucoma management contributes to corneal disease // *J. Glaucoma*. — 2001. — №10. — P. 443-445.
- Dua H., Azuara-Blanco A. Limbal stem cells of the corneal epithelium // *Surv. Ophthalmol.* — 2000. — №44. — P. 415-25.
- Koroma B., Yang J., Sundin O. The Pax-6 homeobox gene is expressed throughout the corneal and conjunctival epithelia // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1997. — №38. — P. 108-120.
- Collinson J., Quinn J., Hill R., West J. The roles of Pax6 in the cornea, retina, and olfactory epithelium of the developing mouse embryo // *Dev. Biol.* — 2003. — №255. — P. 303-312.
- Sivak J., Mohan R., Rinehart W. et al. Pax-6 expression and activity are induced in the reepithelializing cornea and control activity of the transcriptional promoter for matrix metalloproteinase gelatinase B // *Dev. Biol.* — 2000. — №222. — P. 41-54.
- Leiper L., Walczysko P., Kucerova R. et al. The roles of calcium signaling and ERK1/2 phosphorylation in a Pax6+/- mouse model of epithelial wound-healing delay // *BMC Biol.* — 2006. — №4. — P. 27.
- Lagali N., Edén U., Utheim T. et al. In vivo morphology of the limbal palisades of fogt correlates with progressive stem cell deficiency in aniridia-related keratopathy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2013. — №54. — P. 5333-5342.
- Edén U., Fagerholm P., Danyali R., Lagali N. Pathologic epithelial and anterior corneal nerve morphology in early-stage congenital aniridikeratopathy // *Ophthalmology*. — 2012. — №119. — P. 1803-1810.
- Ouyang H., Xue Y., Lin Y. et al. WNT7A and PAX6 define corneal epithelium homeostasis and pathogenesis // *Nature*. — 2014. — №17. — P. 358-361.
- Simpson T., Price D. Pax6; a pleiotropic player in development // *Bioessays*. — 2002. — №24. — P. 1041-1051.
- Liu C., Zhu G., Westerhausen-Larson A. et al. Cornea-specific expression of K12 keratin during mouse development // *Curr. Eye Res.* — 1993. — №12. — P. 963-974.
- Chiambaretta F., Blanchon L., Rabier B. et al. Regulation of corneal keratin-12 gene expression by the human Kruppel-like transcription factor 6 // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2002. — №43. — P. 3422-3429.
- Collinson J., Chanas S., Hill R., West J. Corneal development, limbal stem cell function and corneal epithelial cell migration in the Pax6+/- mouse // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2004. — №45. — P. 1101-1108.
- Ton C., Miwa H., Saunders G. Small eye (SEY); Cloning and characterization on the murine homolog of the human aniridia gene // *Genomics*. — 1992. — №13. — P. 251-256.
- Davis J., Duncan M., Robison W., Piatigorsky J. Requirement for Pax6 in corneal morphogenesis: a role in adhesion // *J. Cell Sci.* — 2003. — №116. — P. 2157-2167.
- Kucerova R., Ou J., Lawson D. et al. Cell surface glycol-conjugate abnormalities and corneal epithelial wound healing in the Pax6+/- mouse model of aniridia-related keratopathy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2006. — №47. — P. 5276-5282.
- Pearson D., Yang Y., Dhoulailly D. Transdifferentiation of corneal epithelium into epidermis occurs by means of multistep signals // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2005. — №102. — P. 3714-3719.
- Peral A., Carracedo G., Pintor J. Diadenosine polyphosphates in the tears of aniridia patients // *Acta Ophthalmol.* — 2015. — №93. — P. 337-342.
- Ihnatko R., Eden U., Lagali N. et al. Analysis of protein composition and protein expression in the tear fluid of patients with congenital aniridia // *J. Proteomics*. — 2013. — №94. — P. 78-88.
- Whitson J., Liang C., Godfrey D. et al. Central corneal thickness in patients with congenital aniridia // *Eye Contact Lens*. — 2005. — №31. — P. 221-224.
- Bausili M., Alvarez de Toledo J., Barraquer R. et al. Histopathology Findings of Corneal Buttons in Congenital Aniridia Patients // *Ophthalmic Res.* — 2016. — №56. — P. 202-206.
- Edén U., Riise R., Tornqvist K. Corneal involvement in aniridia // *Cornea*. — 2010. — №29. — P. 1096-1102.
- López-García J., García-Lozano I., Rivas L. et al. Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study // *Acta Ophthalmol.* — 2014. — №92. — P. 22-29.
- Lopez-Garcia J., Rivas L., Garcia-Lozano I. Moderate limbal deficiency in patients with congenital aniridia treated with amniotic membrane transplantation // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* — 2005. — №80. — P. 517-23.
- Kojima T., Hasegawa A., Nakamura T. et al. Five-Year PROSE Treatment for Aniridic Keratopathy // *Optom Vis. Sci.* — 2016. — №93. — P. 1328-1332.
- Shortt A., Bunce C., Levis H. et al. Three-year outcomes of cultured limbal epithelial allografts in aniridia and Stevens — Johnson syndrome evaluated using the Clinical Outcome Assessment in Surgical Trials Assessment Tool // *Stem Cells Transl. Med.* — 2014. — №3. — P. 265-275.
- Pauklin M., Fuchsluger T., Westkemper H. et al. Midterm results of cultivated autologous and allogeneic limbal epithelial transplantation in limbal stem cell deficiency // *Dev. Ophthalmol.* — 2010. — №45. — P. 57-70.
- Holland E., Djalilian A., Schwartz G. Management of aniridikeratopathy with keratolimbal allograft: a limbal stem cell transplantation technique // *Ophthalmology*. — 2003. — №110. — P. 125-130.
- Satake Y., Higa K., Tsubota K., Shimazaki J. Long-term outcome of cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation in treatment of total limbal stem cell deficiency // *Ophthalmology*. — 2011. — №118. — P. 1524-1530.
- Tiller A., Odenthal M., Verbraak F., Gortzak-Moorstein N. The influence of keratoplasty on visual prognosis in aniridia: a historical review of one large family // *Cornea*. — 2003. — №22. — P. 105-110.
- Mayer K., Nordlund M., Schwartz G., Holland E. Keratopathy in congenital aniridia // *Ocular Surf.* — 2003. — №1. — P. 74-79.
- Hassanally S., Talajic J., Harissi-Dagher M. Outcomes following Boston type 1 keratoprosthesis implantation in aniridia patients at the University of Montreal // *Am. J. Ophthalmol.* — 2014. — №158. — P. 270-276.
- Wang Q., Harissi-Dagher M. Characteristics and management of patients with Boston type 1 keratoprosthesis explantation — the University of Montreal Hospital Center experience // *Am. J. Ophthalmol.* — 2014. — №158. — P. 1297-1304.
- Srikumaran D., Munoz B., Aldave A. et al. Long-term outcomes of boston type 1 keratoprosthesis implantation: a retrospective multicenter cohort // *Ophthalmology*. — 2014. — №121. — P. 2159-2164.
- Fuchsluger T., Salehi S., Petsch C., Bachmann B. New possibilities for ocular surface reconstruction: collagen membranes and biocompatible elastomer nanofibers // *Ophthalmologie*. — 2014. — №111. — P. 1019-1026.
- Levis H., Massie I., Dziasko M. et al. Rapid tissue engineering of biomimetic human corneal limbal crypts with 3D niche architecture // *Biomaterials*. — 2013. — №34. — P. 8860-8868.
- Gregory-Evans C., Wang X., Wasan K. et al. Postnatal manipulation of Pax6 dosage reverses congenital tissue malformation defects // *J. Clin. Invest.* — 2014. — №124. — P. 111-116.