

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ – СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Киселев А.В.^{1,2}, Сахнов С.Н.^{1,2}, Заболотный А.Г.^{1,2}, Калинина Н.Ю.^{1,2}

¹ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Краснодар, e-mail: nok@mail.ru;

²ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

В современной медицине все больше внимания отводится клеточной терапии заболеваний, при которых традиционные методы медикаментозного либо хирургического лечения являются неэффективными или малоэффективными. Клеточная терапия стала возможной благодаря уникальным свойствам стволовых клеток, способных к самообновлению и возможности дифференцировки в любые виды клеток в зависимости от окружения, в которое они попадают. Потребность применения методов клеточной терапии пациентам с офтальмопатологией, нуждающимся в этом виде лечения, иногда единственном для них на сегодня, определяет актуальность и востребованность инновационных работ научной школы отечественной офтальмологии в данном направлении. Во вводной части обзора доступной научной литературы в краткой форме изложен понятийный аппарат инновационного раздела научных знаний в области клеточных технологий, включая клеточную терапию, в медицине. В основной части обзора представлены сведения экспериментального и клинического характера о применении различных методов регенеративной клеточной терапии офтальмологических заболеваний при патологии как переднего, так и заднего отдела глазного яблока. Сравнительный анализ доступных литературных источников о результатах исследований, направленных на развитие и совершенствование технологий клеточной терапии, выполненных в нашей стране и за рубежом, наряду с успехами в отдельных направлениях медицины в целом показывает отставание по направлению «офтальмология», обусловленное финансовыми и законодательными причинами. На этом основании авторами определены актуальность и востребованность инновационных работ научной школы отечественной офтальмологии в данном направлении.

Ключевые слова: клеточная терапия, клеточные технологии, стволовые клетки, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, культивирование эндотелия роговицы, лимбальные стволовые клетки.

CELL TECHNOLOGIES, CELL THERAPY IN OPHTHALMOLOGY - STATE AND PROSPECTIVE

Kiselev A.V.^{1,2}, Sakhnov S.N.^{1,2}, Zabolotniy A.G.^{1,2}, Kalinina N.Y.^{1,2}

¹FSAI «NMRC "ISTC "Eye Microsurgery" named after acad. S. Fyodorov"» of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, e-mail: nok@mail.ru;

²FGBEI of High Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar

In modern medicine, more attention is paid to cell therapy of diseases in which traditional methods of drug or surgical treatment are ineffective or less effective. Cell therapy has become possible due to the unique properties of stem cells, capable of self-renewing and the possibility of differentiation into any cell species, depending on the environment in which they enter. The need for the application of cell therapy methods in patients with ophthalmopathy requiring this kind of treatment, sometimes unique for them, determines the relevance and demand for innovative works of the scientific school of domestic ophthalmology in this direction. In the introduction part of the review of available scientific literature, the conceptual apparatus of the innovative section of scientific knowledge in the field of cell technologies, including cell therapy in medicine, is presented in a concise form. In the main part of the review the data about the application of various methods of regenerative cell therapy of ophthalmic diseases in pathology experimental and clinical information, both of the anterior and posterior segments of the eyeball, are presented with scientific purpose and also with clinical focus. A comparative analysis of available literature sources of the results of research aimed at developing and improving cell therapy technologies performed in our country and abroad, along with successes in certain areas of medicine in general, shows a lag in the direction of "ophthalmology" due to financial and legislative reasons. On this basis, the authors determined the relevance and demand for innovative works of the scientific school of domestic ophthalmology in this direction.

Keywords: cell therapy, cell technologies, stem cells, multipotent mesenchymal stromal cells, corneal endothelial cultures, limbal stem cells.

В последние годы в нашей стране отмечается все больше публикаций и проводимых исследований, раскрывающих перспективы использования регенеративной медицины, в частности клеточной терапии, для лечения целого спектра заболеваний различного генеза. В основе регенеративной медицины лежат уникальные способности стволовых клеток к самообновлению и дифференцировке в любые виды клеток в зависимости от окружения, в которое они попадают [1]. Способность стволовых клеток при их введении в организм находить свою нишу (орган или ткань) либо зону повреждения и фиксироваться там, исполняя утраченную функцию – *хоминг* (англ. homing – «возвращаться домой»), делает возможным применение стволовых клеток в регенеративной медицине для направленного устранения повреждений тканей и органов.

По мнению президента Межрегиональной общественной научной Ассоциации специалистов по клеточным культурам д.б.н. проф. Т.П. Пинаева, *«биомедицинские клеточные технологии»* представляют собой не только выделение, культивирование и трансплантацию клеток, но также и создание сложных композиций или клеточных продуктов, включающих помимо клеток, биологические полимеры, биосовместимые материалы, биологически активные молекулы и другие компоненты». Под понятием *клеточная терапия* (англ. Cell therapy) «понимается использование живых клеток различного происхождения, которые при введении в организм пациента способны к активному функционированию, результатом чего является улучшение или модификация существующей функции органа или ткани, либо восстановление или замена утраченной функции» [2, 3].

Клеточные технологии представляют собой новый раздел медицины, основанный на использовании различных типов стволовых и иммунокомпетентных клеток в лечении различных заболеваний и повреждений органов и тканей. Благодаря развитию клеточных технологий стало возможным проводить лечение заболеваний, которые ранее считались инкурабельными или не имеющими эффективных методов лечения на данном этапе. Так, к примеру, клеточную терапию уже применяют при лечении очагов некроза, возникающих при ишемии миокарда, для восстановления хряща при травмах суставов, повреждениях скелетных мышц, восстановлении кожи при ожогах и т.д. [4–6].

Отечественным ученым Александром Яковлевичем Фриденштейном в 1960 г. было впервые описано и экспериментально подтверждено существование в костном мозге и лимфоидных органах стволовых стромальных клеток, получивших в последующем международное название «мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки» (ММСК) [7]. По мнению Н.И. Калинина и соавт. (2011), ММСК выполняют функцию сопряжения гормональной, нервной, кровеносной и иммунной систем с тканеспецифичными стволовыми

клетками [8, 9]. ММСК человека считаются одним из самых перспективных видов клеточного материала для терапии широкого спектра заболеваний и тканевой инженерии с крайне низкой возможностью спонтанной злокачественной деформации при непродолжительном культивировании вплоть до 10 пассажей. А.С. Григорян, П.В. Кругляков (2009) считают ожидаемым, что ММСК, полученные от отдельных доноров, могут нести эпигенетические нарушения и находиться в «пре-трансформированном» состоянии, в результате чего произойдет их злокачественная трансформация в культуре на ранних пассажах. Возможная регистрация подобных случаев для ММСК человека, учитывая значительное количество уже собранных экспериментальных и клинических данных, не должна быть расценена как указание на негативное воздействие на клетки процесса культивирования. Тем не менее очевидно, что длительное культивирование, при котором клетки проходят огромное количество делений, может в отсутствие физиологического микроокружения и дисфункционального состояния иммунной системы привести к нежелательным последствиям [10].

Значимый вклад в развитие биомедицинских клеточных технологий и их внедрение в офтальмологическую практику в России внес коллектив Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России под руководством д.м.н. проф. С.А. Борзенка. Проведенные в этом учреждении за последнее двадцатилетие фундаментальные исследования демонстрируют большой потенциал и широкие возможности применения клеточных технологий в офтальмологии. Этому также способствует организация в 2006 г. глазных тканевых банков в регионах России [11].

Орган зрения имеет иммунную привилегированность перед другими органами, так как иммунный ответ в тканях глаза снижен благодаря механизмам иммунологической толерантности, а в переднем отрезке глаза осуществляется по специфическому типу «иммунного отклонения, связанного с передней камерой», это позволяет использовать в клеточной терапии не только аутологичные, но и аллогенные клетки, относительно длительно выживающие в организме реципиента без иммунного отторжения [12].

Цель исследования: сравнительный анализ результатов зарубежных и отечественных исследований в области клеточных технологий и клеточной терапии в офтальмологии, представленных в доступной научной литературе.

Клеточная терапия при заболеваниях роговицы

Ожоги роговицы, часто сопровождающиеся ее неоваскуляризацией, являются частым противопоказанием к проведению кератопластики, так как наличие неоваскуляризации в разы повышает риск развития болезни трансплантата вследствие иммунного ответа.

Основными клетками, вызывающими образование стойкого помутнения роговицы, являются стромальные кератоциты, которые переходят в активированное состояние под действием различных цитокинов и ростовых факторов.

Установлено, что клетки, залегающие в полисаде Фогта лимбальной зоны глазного яблока, фенотипически соответствуют ММСК костного мозга [8, 13, 14]. При культивировании этих клеток происходит выделение разнообразных цитокинов, интерлейкинов, ростовых факторов, в результате чего они рассматриваются как материал для проведения клеточной терапии методом трансплантации аллогенных фрагментов лимба, культивированных при нормотермии, в лечении глаукомной оптической нейропатии [15], дегенеративных заболеваниях глаз [16], персистирующих эрозий и язв роговицы в качестве индукторов локальной иммуносупрессии при пересадках роговицы и др. [14, 17, 18].

В 1997 г. G. Pellegrini et al. предложила предварительно выделить лимбальные стволовые клетки (ЛСК), размножить их в чашке Петри, после чего трансплантировать пациенту. Такая трансплантация культивированного ЛСК оказалась достаточно эффективной (положительный эффект был достигнут в 76% случаев) [19].

Благодаря совершенствованию техники культивирования ЛСК, позволяющей наращивать достаточное количество клеток из нескольких биоптатов менее 1 мм в диаметре, в качестве источника теперь можно использовать не только аллогенный, но и аутологичный материал из здорового парного глаза [13, 20].

Рядом авторов предпринимались попытки восстановления нормального эпителия роговицы при ожоговых повреждениях лимбальной зоны с помощью трансплантации букальных кератиноцитов. Было установлено, что отсутствие в букальном эпителии стволовых клеток эпителия роговицы не позволяет кератиноцитам генерировать функциональный эпителий роговицы, они стимулируют лишь резидентные лимбальные клетки. Генерация функциональных роговичных эпителиоцитов происходит только в присутствии ЛСК, и их применение интраоперационно или перед кератопластикой «высокого риска» способно более чем в 75% случаев улучшить приживаемость кератотрансплантата [14, 21].

Выявлено, что культуральная среда, полученная при культивировании ММСК, содержит большое количество цитокинов, интерлейкинов и факторов роста, которые положительно влияют на восстановление роговицы, в частности подавляют активацию кератоцитов и их миграцию [22].

В НИИ глазных болезней РАМН разработан и внедрен в практику метод лечения поражений тканей переднего отдела глаза, основанный на использовании лейкоцитов пациента, предварительно активированных *in vitro* полиадениловой-полиурациловой

кислотой, реализуемый путем введения их непосредственно в зону патологического процесса [23, 24]. Данный метод хорошо себя зарекомендовал при герпетических поражениях роговицы и осложнениях факоэмульсификации катаракты в виде эндотелиальной дисфункции в раннем послеоперационном периоде [25, 26]. По мнению авторов, такой вид клеточной терапии обладает высокой терапевтической эффективностью, обусловленной применением сыворотки пациента, насыщенной цитокинами, среди которых имеются факторы роста (TGF β 1, TGF β 2, PDGF-AB, VEGF, ИЛ-1, -6, -4, -8, ИФ- α , ИФ γ , ФНО- α), а также активированной лейкоцитарной клеточной фракции и тромбоцитов, которые обеспечивают пролонгированное высвобождение этих биологически активных веществ в месте введения, сводя к минимуму вероятность развития побочных явлений такого вида лечения [23, 24].

Офтальмологи уже более 40 лет исследуют проблему пролиферации клеток эндотелия роговицы. Одним из первых упоминаний таких исследований стала работа D. Gospodarowicz et al. (1977), в которой описано положительное влияние эпидермального фактора роста, фактора роста фибробластов, а также концентрации фетальной бычьей сыворотки на пролиферацию эндотелия роговицы крупного рогатого скота *in vitro* [27]. В последующих исследованиях (1980–1982 гг.) было показано, что культивация клеток на внеклеточном матриксе (полученном предварительной культивацией эндотелия роговицы крупного рогатого скота с последующим его удалением) приводит к той же быстрой пролиферации и последующей клеточной дифференцировке, что и культур, поддерживаемых на пластике и подвергающихся воздействию фактора роста фибробластов [28–30].

K. Engelmann et al. (1988) в своей статье описывает возможность выделения и долгосрочно культивирования эндотелия роговицы и отсутствия признаков старения субкультуры более чем в 20 поколениях, на что, по мнению автора, влияет добавление в культуру ламинина и хондроитина сульфата, позволяющих клеткам долгое время оставаться в виде монослоя [31].

D.A. Blake et al. (1997) выявили, что на пролиферативную активность клеток эндотелия *in vitro* влияют не только ростовые факторы, добавляемые к культуре (основной фактор роста фибробластов, фибронектин, ламелин, протеогликаны, I, III, IV, V и VIII типы коллагена, тромбоспондин, плазминоген, активаторы ткане- и урокиназы), их синергическое влияние при совместном применении, но и матрица, получаемая при предварительной культивации эндотелия роговицы крупного рогатого скота [32, 33].

В исследованиях последних 10–15 лет большое значение придается методам, позволяющим фиксироваться культивированным *in vitro* эндотелиальным клеткам роговицы к десцеметовой мембране при их введении в переднюю камеру глаза *in vivo*, где поток

водянистой влаги смывает их с задней поверхности роговицы. С целью улучшения адгезии после интракамеральной инъекции используются сила притяжения (положение головы, оптимальное для прикрепления клеток, – роговицей вниз), введение порошка железа или суперпарамагнитных микросфер в клетки и последующее воздействие на роговицу локальным магнитным полем, но эти исследования не дошли до стадии клинических испытаний [34, 35].

В 2012 г. группа ученых из Японии показала, что ингибитор Rho-ассоциированной протеинкиназы (ROCK) Y-27632 конвертирует эндотелиальные клетки роговицы в фенотип, способный быстро адгезироваться к задней поверхности роговицы и восстанавливать высокую плотность эндотелия и прозрачность роговицы *in vivo*. Была также установлена эффективность применения глазных капель с ингибитором ROCK на ранних этапах повреждения эндотелия. Запущены клинические исследования [36–38].

Ведутся попытки создания биоинженерных аналогов десцеметовой мембраны с пластом эндотелиальных клеток. В качестве субстрата с этой целью группа австралийских ученых выбрала фиброин шелкопряда (*Bombux mori*), который был подготовлен в виде прозрачных мембран толщиной 5 мкм [39].

Отечественными учеными с 2017 г. проводятся исследования возможности выделения и культивации клеток эндотелия роговицы с целью разработки оптимального протокола для длительного пассирования и культивирования [40, 41].

Клеточная терапия при заболеваниях сетчатки

По мнению В.В. Максимова, М.А. Лагарькова, С.Л. Киселева (2012), при заболеваниях сетчатки, вызванных утратой функции отдельных типов клеток или их гибелью, наиболее перспективным методом лечения может стать разработка методов получения и трансплантации функционально активных клеток. В качестве источника для получения клеток сетчатки могут быть использованы как стволовые клетки сетчатки взрослых, эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), так и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК). Однако остается открытой проблема продолжительного культивирования и наработки достаточной клеточной массы, так как потенциал самообновления таких клеток значительно падает при увеличении времени культивации, что может быть связано с нарастанием доли асимметричных делений [1].

Также остаются открытыми проблема интеграции полученных и трансплантированных клеток в свои естественные тканевые ниши и последующее за этим правильное выполнение своих функций. Использование ЭСК имеет значительные преимущества в терапии заболеваний сетчатки в отличие от стволовых клеток, полученных от взрослых, так как ЭСК способны к неограниченному делению с сохранением своих

свойств и имеют способность к органогенезу *in vitro*, что позволяет получить сетчатку для трансплантации в виде ткани на любом этапе ее развития [1].

Метод трансплантации клеток пигментного эпителия сетчатки, полученных из ЭСК человека, в 2012 г. в Институте глазной хирургии им. Жюля Штайна (США) дошел до стадии клинических испытаний. Путем направленной дифференцировки ЭСК человека возможно легко получить функциональный пигментный эпителий сетчатки методом сортировки клеток (с использованием автоматических сортеров) по степени накопления пигментных гранул. На доклиническом этапе была доказана безопасность данного метода и проведено множество опытов с трансплантацией пигментного эпителия сетчатки в глаза генетически модифицированных крыс и мышей с фоторецептор-специфической сверхэкспрессией мутантного гена *elovl4* и использованием иммунодепрессантов или иммунодефицитных животных. В ходе этих экспериментов авторы доказали интеграцию клеток пигментного эпителия в сетчатку и их долговременное выживание, а также предотвращение дегенерации фоторецепторов и повышение остроты зрения [42, 43].

Группа ученых из Японии в 2017 г. описала 2 случая трансплантации клеток пигментного эпителия сетчатки, полученного из ИПСК, пациентам с влажной формой макулодистрофии после удаления неоваскулярной мембраны. Перед трансплантацией клеточный пласт подвергается всесторонней проверке на наличие генетических поломок и аномалий, которые могут привести к опухолеобразованию, и, только удостоверившись в их отсутствии, применяли трансплантацию. На промежуточном этапе этого клинического исследования авторы доказали выживание индуцированных клеток пигментного эпителия сетчатки в течение первого года после трансплантации, улучшение остроты зрения и отсутствие осложнений. Наблюдения за пациентами продолжаются [44].

Отечественные исследователи обратили свое внимание на 3D-клеточные культуры ММСК и пигментного эпителия сетчатки, который они рассматривают как клеточный продукт, обеспечивающий безопасную и длительную нейропротекцию в лечении нейродегенеративных заболеваний органа зрения [16].

Заключение

Проведенный анализ доступной научной литературы, в которой приводятся результаты исследований, направленные на совершенствование технологий клеточной терапии, к сожалению, свидетельствует об отставании отечественной медицины по направлению «офтальмология» на 10–15 лет от научных работ японских, австралийских, европейских и американских коллег. Существующая в настоящее время законодательная база в РФ не позволяет беспрепятственно перенимать уже имеющийся, сложившийся опыт наших зарубежных коллег. Необходимо на государственном уровне обеспечить должное

финансовое обеспечение оригинальных разработок клеточных технологий в медицине, в частности в офтальмологии, чтобы сократить отставание отечественной науки в области клеточной терапии. Актуальность и востребованность инновационных работ научной школы отечественной офтальмологии в данном направлении определяются потребностью в применении методов клеточной терапии, которая нередко является панацеей в лечении пациентов с офтальмопатологией.

Список литературы

1. Максимов В.В., Лагарькова М.А., Киселев С.Л. Генная и клеточная терапия заболеваний сетчатки глаза // Гены и клетки. 2012. №3. С.12-20.
2. Новик А.А., Иванов Р.А. Клеточная терапия / под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: МИА, 2008. 240 с.
3. Мамаев С.В., Потемкин А.В., Цека О.С. Клеточные технологии // Медицина экстремальных ситуаций. 2012. №3 (41). С. 79-94.
4. Гольдштейн Д.В., Фатхудинов Т.Х. Актуальные вопросы клеточной терапии миокарда // Вестник РАМН. 2012. №4. С.16-24.
5. Кочегура Т.Н., Ефименко А.Ю., Акопян Ж.А., Парфенова Е.Е. Клеточная терапия сердечной недостаточности: клинический опыт, проблемы и перспективы // Гены и клетки. 2010. №2. С. 11-18.
6. Макаревич П.И., Болдырева М.А., Дергилёв К.В., Гпуханюк Е.В., Галлингер Ю.О., Ефименко А.Ю., Ткачук В.А., Парфенова Е.В. Трансплантация клеточных пластов из мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани эффективно индуцирует ангиогенез в ишемизированных скелетных мышцах // Гены и клетки. 2015. №3. С. 68-77.
7. Фриденштейн А.Я. Гистогенетический анализ внескелетного остеогенеза: дис. ... док. биол. наук. Москва, 1960.
8. Владимирская Е.Б. Мезенхимальные стволовые клетки (мск) в клеточной терапии // Онкогематология. 2007. №1. С. 4-16.
9. Калинина Н.И., Сысоева В.Ю., Рубина К.А., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей // Acta Naturae (русскаяязычная версия). 2011. №4. С. 32-39.
10. Григорян А.С., Кругляков П.В. Спонтанная злокачественная трансформация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в культуре происходит ли она в действительности? // Гены и клетки. 2009. №4. С. 78-82.
11. Заболотный А.Г., Сахнов С.Н., Киселев А.В. Организация региональной службы

тканевого донорства «Глазной банк», организационно-методическое обеспечение высокотехнологичной керато-трансплантологии в Краснодарском крае // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2014. № 4. С. 1120-1123.

12. Суббот А.М., Каспарова Е.А. Обзор подходов к клеточной терапии в офтальмологии // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131. – №. 5. – С. 74-81.

13. Борзенко С.А., Онищенко Н.А., Тонаева Х.Д., Комах Ю.А., Сускова В.С., Сусков С.И., Кост Е.А. Длительная нормотермическая консервация лимбальных трансплантатов как способ повышения количества и активности ММСК-подобных лимбальных клеток // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. 14. №. 2. С. 77-85.

14. Тонаева Х.Д., Онищенко Н.А., Борзенко С.А. Лимбальная трансплантация как способ индукции локальной иммунной толерантности при кератопластике высокого риска // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011. 13(2). С. 95-102.

15. Борзенко С.А., Хубецова М.Х., Гаврилова Н.А., Сабурин И.Н., Тонаева Х.Д. Нейротрофические факторы и клеточная терапия в лечении глаукомной оптической нейропатии // Офтальмохирургия. 2016. Т. 1. № 1. С. 78-84.

16. Борзенко С.А., Хубецова М.Х., Сабурин И.Н., Гаврилова Н.А., Комах Ю.А., Тонаева Х.Д., Островский Д.С., Ланевская Н.И., Кошелева Н.В., Зурина И.М. Применение 3D-клеточных технологий в лечении нейродегенеративных заболеваний глаз // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20. №. 2. С. 11-16.

17. Борзенко С.А., Малюгин Б.Э., Тонаева Х.Д., Онищенко Н.А., Комах Ю.А., Ковшун Е.В. Способ выделения и органотипического культивирования аллогенного лимбального трансплантата // Патент РФ № 2475218. 2013г. Бюл. №5.

18. Бурунова В.В., Васильев М.П., Ярыгин Н.В., Ярыгин К.Н. Перспективы применения препаратов на основе мезенхимальных стволовых клеток в терапии посттрансплантационных осложнений, связанных с иммунной несовместимостью // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2017. №1. С. 81-87.

19. Pellegrini G., Traverso C.E., Franzi A.T., Zingirian M., Cancedda R., De Luca M. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. Lancet. 1997. 349 (9057) P. 990-993.

20. Сабурин И.Н., Колокольцова Т.Д., Копаев С.Ю., Зурина И.М., Борзенко С.А. Опыт культивирования клеток переднего эпителия роговицы глазного яблока человека // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2014. Т. 58. № 4. С. 120-126.

21. Rama P., Matuska S., Paganoni G., Spinelli A., De Luca M., Pellegrini G. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. N. Engl. J. Med. 2010. 363(2). P. 147-155.

22. Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Лыков А.П., Бондаренко Н.А., Никонорова Ю.В., Дружинин И.Б., Коненков В.И. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки для терапии дисфункции лимбального эпителия // Бюллетень СО РАМН. 2014. №3. С. 48-55.
23. Аветисов С.Э., Суббот А.М., Антохин А.И., Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Павлюк А.С. Персонализированная клеточная терапия в офтальмологии. I. метод получения и цитофенотип аутогенного клеточного продукта // Гены и клетки. 2011. №2. С. 38-42.
24. Аветисов С.Э., Суббот А.М., Антохин А.И., Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Павлюк А.С. Персонализированная клеточная терапия в офтальмологии (II): цитокиновый профиль аутогенного клеточного продукта // Гены и клетки. 2012. №1. С. 49-53.
25. Каспарова Е.А., Суббот А.М., Калинина Д.Б. Пролиферативный потенциал заднего эпителия роговицы человека // Вестник офтальмологии. 2013. 129(3). С. 82-88.
26. Суббот А.М., Антохин А.И., Павлюк А.С. Механизмы клеточной терапии эндотелиальных поражений роговицы // Гены и клетки. 2010. №3. С. 50-52.
27. Gospodarowicz D., Mescher A.L., Birdwell C.R. Stimulation of corneal endothelial cell proliferation in vitro by fibroblast and epidermal growth factors *Experimental eye research*. 1977. T. 25. №. 1. P. 75-89.
28. Giguere L., Cheng J., Gospodarowicz D. Factors involved in the control of proliferation of bovine corneal endothelial cells maintained in serum-free medium *Journal of cellular physiology*. 1982. T. 110. №. 1. P. 72-80.
29. Gospodarowicz D., Ill C. The extracellular matrix and the control of proliferation of corneal endothelial and lens epithelial cells *Experimental eye research*. 1980. T. 31. №. 2. P. 181-199.
30. Gospodarowicz D., Vlodavsky I., Savion N. The role of fibroblast growth factor and the extracellular matrix in the control of proliferation and differentiation of corneal endothelial cells *Vision research*. 1981. T. 21. №. 1. P. 87-103.
31. Engelmann K., Bohnke M., Friedl P. Isolation and long-term cultivation of human corneal endothelial cells // *Investigative ophthalmology and visual science*. 1988. T. 29. №. 11. P. 1656-1662.
32. Blake D.A., Yu H., Young D.L., Caldwell D.R. et al. Matrix stimulates the proliferation of human corneal endothelial cells in culture. *Investigative ophthalmology and visual science*. 1997. T. 38. № 6. P. 1119-1129.
33. Joyce NC. Cell cycle control and replication in corneal endothelium. In: Reinhard T, Larkin F. *Cornea and external eye disease*. Springer Berlin Heidelberg. 2010. P. 69-86.
34. Mimura T., Shimomura N., Usui T., Noda Y., Kaji Y., Yamgami S., Amano S., Miyata K., Araie M. Magnetic attraction of iron-endocytosed corneal endothelial cells to Descemet's membrane. *Exp. Eye. Res*. 2003. №76. P. 745-751.

35. Mimura T., Yamagami S., Usui T., Ishii Y., Ono K., Yokoo S., Funatsu H., Araie M., Amano S. Long-term outcome of iron-endocytosing cultured corneal endothelial cell transplantation with magnetic attraction. *Exp. Eye. Res.* 2005. №80. P.149-157.
36. Koizumi N., Okumura N., Kinoshita S. Development of new therapeutic modalities for corneal endothelial disease focused on the proliferation of corneal endothelial cells using animal models. *Experimental eye research.* 2012. T. 95. № 1. P. 60-67.
37. Okumura N., Ueno M., Koizumi N., Sakamoto Y., Hirata K., Hamuro J., Kinoshita S. Enhancement on primate corneal endothelial cell survival in vitro by a ROCK inhibitor. *Investigative ophthalmology and visual science.* 2009. T. 50. № 8. P. 3680-3687.
38. Okumura N., Koizumi N., Ueno M., Sakamoto Y., Takahashi H., Tsuchiya H., Hamuro J., Kinoshita S. ROCK inhibitor converts corneal endothelial cells into a phenotype capable of regenerating in vivo endothelial tissue. *The American journal of pathology.* 2012. T. 181. № 1. P. 268-277.
39. Madden P.W., Lai J.N., George K.A., Giovenco T., Harkin D.G., Chirila T.V. Human corneal endothelial cell growth on a silk fibroin membrane. *Biomaterials.* 2011. T. 32. №. 17. P. 4076-4084.
40. Казанцев А.Д., Островский Д.С., Борзенко С.А. Результаты разработки протокола выделения и культивирования заднего эпителия роговицы человека // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2017. №4 (19). С. 50-52.
41. Казанцев А.Д., Островский Д.С., Герасимов М.Ю., Борзенко С.А. Изучение экспериментальных методов выделения и культивирования клеток эндотелия роговицы человека // Современные технологии в офтальмологии. 2017. №. 4. С. 105-108.
42. Schwartz S.D., Hubschman J.P., Heilwell G., Franco-Cardenas V., Pan C.K., Ostrick R.M., Lanza R. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *The Lancet.* 2012. 379 (9817). P. 713-720.
43. Schwartz S.D., Regillo C.D., Lam B.L., Elliott D., Rosenfeld P.J., Gregori N.Z., Maguire J. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *The Lancet.* 2015. T. 385. № 9967. P. 509-516.
44. Mandai M., Kurimoto Y., Takahashi M. Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration // *New England Journal of Medicine.* 2017. T. 376. №. 11. P. 1038-1046.