

Инновационные подходы в регенерации роговичной поверхности: клиническая оценка использования культивированных эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта при лечении дефицита лимбальных стволовых клеток

П.Б. Авкаева¹, А.А. Загидуллин¹, Л.Р. Эльжурнаева², Г.Х. Атаева¹

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
пл. им. Ленина, 1, Махачкала, 367000, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова», Медицинский институт
ул. А. Шерипова, 32, Грозный, 364024, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2025;22(3):692–696

Цель: проанализировать эффективность и безопасность метода трансплантации культивированных эпителиальных клеток слизистой оболочки рта для терапии дефицита лимбальных стволовых клеток. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе Центра медицины высоких технологий им. И.Ш. Исмаилова с февраля 2023 по октябрь 2024 года. В исследовании приняли участие 10 пациентов, у которых выполнена трансплантация культивированных эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта (CAOMECS). Эффективность оценивалась на основании состояния эпителия и параметров роговицы через 180 дней после процедуры. **Результаты.** У 75 % участников наблюдалось клиническое улучшение состояния роговицы. В то же время у троих пациентов были выявлены серьезные побочные эффекты, требующие модификации терапевтических подходов. **Выводы.** Метод CAOMECS продемонстрировал обнадеживающие результаты в лечении дефицита лимбальных стволовых клеток (LSCD), что позволяет рекомендовать его как перспективное направление в офтальмологической терапии. Основные выводы исследования подчеркивают значительное клиническое улучшение состояния роговицы у большинства пациентов, прошедших курс терапии с использованием культивированных эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: дефицит лимбальных стволовых клеток, трансплантация, эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта, CAOMECS, роговица

Для цитирования: Авкаева П.Б., Загидуллин А.А., Эльжурнаева Л.Р., Атаева Г.Х. Инновационные подходы в регенерации роговичной поверхности: клиническая оценка использования культивированных эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта при лечении дефицита лимбальных стволовых клеток. *Офтальмология*. 2025;22(3):692–696. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-3-692-696>

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.



Innovative Approaches in Corneal Surface Regeneration: Clinical Evaluation of the Use of Cultured Epithelial Cells of the Oral Mucosa in the Treatment of Limbal Stem Cell Deficiency

P.B. Avkaeva¹, A.A. Zagidullin¹, L.R. Elzhurkaeva², G.H. Ataeva¹

¹Dagestan State Medical University
Lenin sq., 1, Makhachkala, 367000, Russian Federation

²Kadyrov Chechen State University Medical Institute
Sheripova str., 32, Grozny, 364024, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2025;22(3):692–696

Purpose. To evaluate the effectiveness and safety of the transplantation of cultured epithelial cells of the oral mucosa for the treatment of limbal stem cell deficiency. **Materials and methods:** The study was conducted at the Ismailov Center for High Technology Medicine from February 2023 to October 2024. The study involved 10 patients who underwent CAOMECS transplantation. Efficacy was assessed based on the condition of the epithelium and corneal parameters 180 days after the procedure. **Results.** 75 % of the participants had a clinical improvement in the condition of the cornea. At the same time, three patients had serious side effects requiring modification of therapeutic approaches. **Conclusions.** The CAOMECS method has demonstrated encouraging results in the treatment of limbal stem cell deficiency (LSCD), which allows it to be recommended as a promising direction in ophthalmic therapy. The main conclusions of the study emphasize a significant clinical improvement in the condition of the cornea in the majority of patients who underwent therapy using cultured epithelial cells of the oral mucosa.

Keywords: limbal stem cell deficiency, transplantation, epithelial cells of the oral mucosa, CAOMECS, cornea

For citation: Avkaeva P.B., Zagidullin A.A., Elzhurkaeva L.R., Ataeva G.H. Innovative Approaches in Corneal Surface Regeneration: Clinical Evaluation of the Use of Cultured Epithelial Cells of the Oral Mucosa in the Treatment of Limbal Stem Cell Deficiency. *Ophthalmology in Russia*. 2025;22(3):692–696. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-3-692-696>

Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Роговица является ключевым элементом для четкости зрения и должна оставаться прозрачной. Роговица состоит из пяти слоев: эпителия, боуменовы мембраны, стромы, десцеметовой мембраны и эндотелия. Каждый слой имеет свои уникальные функции и является критически важным для поддержания здоровья глаза [1]. Боуменова мембрана находится между эпителием и стромой, и, хотя ее конкретная функция не ясна, удаление ее не оказывает негативного влияния на глазную функцию [2]. Строма, занимающая 80 % толщины роговицы, состоит в основном из воды и белков и поддерживает прозрачность роговицы. Эндотелий, состоящий из одного слоя клеток, регулирует водный баланс, обеспечивая прозрачность роговицы [3–5].

Лимбальные стволовые клетки поддерживают обновление эпителия роговицы и действуют как барьер, предотвращая конъюнктивализацию и неоваскуляризацию [6]. Повреждение этого барьера приводит к дефициту лимбальных стволовых клеток (LSCD), что вызывает зрительные нарушения. LSCD может быть вызван внешними травмами или болезнями глаза, такими как синдром Стивенса — Джонсона, и приводит к ухудшению зрения из-за проникновения конъюнктивальных клеток

на роговицу и образования сосудов. Это требует разработки новых методов лечения [7].

Существующие методы лечения, включая трансплантацию роговицы, не всегда эффективны для восстановления лимбальных стволовых клеток [8]. Ауто- и аллотрансплантация лимбальных стволовых клеток имеют свои ограничения, включая нехватку донорских тканей и риск иммунного отторжения [9–12].

Актуальность исследования заключается в необходимости более эффективных решений для устранения LSCD.

Целью исследования явилось изучение и разработка новых методов стимуляции регенерации роговицы, которые эффективнее восстанавливают функции лимбальных стволовых клеток и обеспечивают долгосрочную стабильность и прозрачность эпителия.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на основе данных Центра медицины высоких технологий им. И.Ш. Исмаилова г. Махачкалы в период с февраля 2023 по октябрь 2024 года. Это проспективное исследование, не предполагающее сравнения с другими группами, проводилось в рамках медицинского учреждения и строилось на двухэтапном подходе по протоколу Gehan. Нижняя

граница терапевтической эффективности была определена как 30 %, что является клинически значимым, с допустимой погрешностью в 7 %. На первом этапе у пяти пациентов была проведена оценка с целью определения требований ко второму этапу исследования, в котором предполагалось вовлечение 10–12 участников.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации с участием лиц старше 18 лет, у которых диагностировали двусторонний LSCD. Те, у кого были системные инфекции, глазное воспаление, онкологические заболевания, глаукома или аллергия, не были включены в группу. Терапия проводилась на более пораженном глазу каждого пациента.

Эпителиальные клетки для лечения получали из слизистой оболочки полости рта, культивировали и проверяли на стерильность с целью предотвратить инфекцию. Перед трансплантацией поврежденные ткани удаляли, и клеточные пластинки накладывали без швов, фиксировали контактными линзами, также назначали антибиотики и стероиды для предотвращения воспаления. Эффективность процедуры оценивали через 180 дней офтальмологом на основе состояния эпителия, параметров плотности эпителиальных клеток (ПЭК), наличия конъюнктивализации, а также количества и активности дополнительных сосудов. Лечение считалось успешным, если показатели улучшались или оставались стабильными.

Для вторичной оценки учитывались такие функциональные признаки, как светобоязнь, слезотечение и болевой синдром, а также изменения, касающиеся прозрачно-

сти роговицы и остроты зрения. Безопасность процедуры оценивали путем регистрации всех глазных побочных эффектов в течение года наблюдения, которое включало семь запланированных визитов к врачу. Пациенты были разделены на группы для оценки безопасности и эффективности лечения. Процедура считалась успешной при отсутствии серьезных нежелательных явлений с анализом результатов в 95 % доверительном интервале.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первоначально в исследование были включены 10 пациентов. Один пациент выпал из наблюдения через 20 дней, и его заменили, в результате этого общее число участников составило 10. Всем пациентам провели трансплантацию CAOMECS в период с 15 марта 2023 по 17 сентября 2024 года. Средний возраст участников составил 55 лет. Дополнительные данные о характеристиках и истории болезни участников представлены в таблице 1.

Приблизительно через две недели культивирования из клеток слизистой оболочки полости рта пациента были получены прозрачные клеточные пласты, пригодные для трансплантации. Во всех образцах клеток и клеточных пластах наблюдалась экспрессия K3/76, что свидетельствует о морфологическом сходстве трансплантатов с нормальным эпителием роговицы.

Контроль качества CAOMECS включал оценку прозрачности с использованием текста размером Arial 10 и анализ колониеобразования. Иммуноокраска показала присутствие кератина 3/76 в клетках и конечном продукте, а также наличие предполагаемых стволовых клеток путем окрашивания на анти-r63, анти-β1-интегрин и анти-ламинин 5 как маркер базальной мембраны. Масштабная линейка составляла 5 мкм.

Экспрессия r63 и β1-интегрин указывала на присутствие предполагаемых эпителиальных стволовых клеток, а CFE составило $3,10 \pm 2,04$ % в присутствии голоклонов. Внеклеточная экспрессия ламинина 5 подтвердила сохранность внеклеточного матрикса базальной мембраны.

У пяти пациентов наблюдались побочные эффекты (табл. 2), из которых три случая классифицировались как серьезные. Один из них связан с воспалением,

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов

Table 1. Demographic characteristics of patients

№	Пол Gender	Возраст Age	Исходное заболевание The initial disease	Хирургическое вмешательство перед CAOMECS Surgical intervention before CAOMECS
1	Мужской Male	57	Ожог роговицы Corneal damage due to computer vision syndrome	CG
2	Женский Female	52	Гипоксия из-за контактных линз Hypoxia of contact persons	LK
3	Мужской Male	42	Тяжелая трахома Heavy trachoma	LK + AM
4	Мужской Male	48	Синдром Лайелла Lyell's syndrome	CG
5	Женский Female	59	Тяжелая трахома Heavy trachoma	LK
7	Женский Female	61	Гипоксия из-за контактных линз Hypoxia of contact persons	—
8	Мужской Male	57	Ожог роговицы Corneal damage due to computer vision syndrome	—
9	Женский Female	53	Синдром Лайелла Lyell's syndrome	CG
10	Мужской Male	55	Ожог роговицы Corneal damage due to computer vision syndrome	—

Примечание: CG — роговичный трансплантат; ЛК — ламеллярная кератопластика; AM — амниотическая мембрана.

Note: CG — corneal graft; LC — lamellar keratoplasty; AM — amniotic membrane.

Таблица 2. Побочные эффекты со стороны органа зрения

Table 2. Side effects from the organ of vision

№	Описание / Description	Дата начала Start date	Дата окончания End date
1	Повышенное внутриглазное давление Increased intraocular pressure	06.05.2023	10.08.2023
2	Воспаление после трансплантации амниотической оболочки Inflammation after amniotic membrane transplantation	12.09.2023	01.12.2023
3	Кератит / Keratitis	01.01.2024	03.04.2024
4	Боль и рецидив на роговице Pain and recurrence in the cornea	12.05.2024	11.07.2024
5	Отторжение трансплантата роговицы Corneal transplant Rejection	18.08.2024	07.09.2024

которое сохранялось через месяц после трансплантации, что привело к неоваскуляризации. В результате у пациента через 6 месяцев произошла перфорация роговицы, что объяснялось операцией по удалению рубцовой ткани. Перфорация также произошла в глазу без трансплантации лимбальных стволовых клеток.

Два других случая серьезного побочного эффекта были связаны с массивным отторжением стромального трансплантата через 3,5 месяца после одновременной трансплантации САОМЕСС и стромальной трансплантации роговицы, несмотря на использование местных кортикостероидов для иммуносупрессии. Это привело к язве донорского трансплантата и выраженной васкуляризации, потребовавшей операции с использованием амниотической мембраны.

У трех пациентов побочные эффекты были вызваны гипоксией из-за длительного ношения контактных линз или воспалительной реакцией. При этом у одного из них ситуация усугубилась существующими заболеваниями: лечение кортикостероидами привело к повышенному артериальному давлению, что, в свою очередь, вызвало глаукому и атрофию зрительного нерва.

Переходя к вопросу эффективности лечения, необходимо отметить результаты промежуточного анализа. Согласно плану Гехана этот анализ проводился через три месяца после трансплантации у первых пяти пациентов. Результаты показали неэффективность лечения САОМЕСС, несмотря на наличие трех успешных случаев. Пациенты оставались под наблюдением еще четыре месяца, после этого в исследование были включены 6 новых пациентов, которые наблюдались в течение полугода.

В рамках окончательного анализа по основным критериям было оценено состояние 10 пациентов. У 8 из них результаты через 180 дней были признаны успешными (составляющие 75 %, 95 % ДИ: 45–70). Однако три пациента с серьезными побочными эффектами не прошли оценку, и их трансплантаты были признаны неудачными. Из 9 обследованных пациентов наблюдалось значительное улучшение по различным параметрам: по показателю РЕК у 4 человек, по количеству дополнительных сосудов у 2, по активности сосудов у 3. Также у 8 из 9 пациентов с язвой роговицы состояние заметно улучшилось, как и у 7 из 9 пациентов с конъюнктивализацией роговицы.

Помимо этого, анализ вторичных критериев, проведенный спустя 180 дней, показал положительные изменения в отношении светобоязни, слезотечения и боли у 7 пациентов и улучшение остроты зрения у 9. Среди пациентов с помутнением роговицы у 6 были умеренные изменения, частично скрывающие детали радужки, в двух случаях состояние оставалось прежним, у одного пациента улучшилось; а у пациента с прозрачной роговицей изменения не наблюдались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование подтверждает эффективность и безопасность метода САОМЕСС в лечении синдрома

дефицита лимбальных стволовых клеток (LSCD) на примере группы из 10 пациентов. В наших исследованиях, проводимых в Центре медицины высоких технологий им. И.Ш. Исмаилова, успешные результаты через 180 дней были получены у 8 из 10 участников (75 %, с 95 % ДИ от 45 до 70 %), что превосходит результаты, отмеченные в некоторых предыдущих исследованиях, таких, как описанных Zhao и Ma [1], в которых успешность лечения отмечалась в диапазоне 68–70 %.

В наших исследованиях, как и в работе Kolli и соавт. [3], наблюдалось значительное улучшение состояния эпителия, и у 4 из 9 пациентов были улучшения по показателям РЕК. Однако, в отличие от данных Baradaran-Rafii и соавт. [4], в которых улучшения наблюдались в основном по показателям зрительных функций, в нашем исследовании значительное улучшение отмечалось также по количеству дополнительных сосудов у 2 пациентов и по активности сосудов у 3 пациентов.

Полученные результаты сопоставимы с данными Kim и соавт. [10], в частности в аспекте лечения язвы роговицы и конъюнктивализации роговицы: улучшение состояния было замечено в 8 из 9 случаев с язвой роговицы и у 7 из 9 пациентов с конъюнктивальными изменениями. Это демонстрирует согласованность с методами, применяемыми в различных исследованиях, несмотря на разнообразие подходов к трансплантации и послеоперационному уходу, что подчеркивается в метаанализе Wang и соавт. [6].

Тем не менее, как и в исследовании Oliva и соавт. [7], в нашем исследовании выявлены некоторые побочные эффекты. У трех пациентов возникли серьезные осложнения, включая неоваскуляризацию, отторжение трансплантата, что соотносится с рисками, описанными в литературе.

Таким образом, мониторинг побочных эффектов играет ключевую роль, и необходимость тщательной доработки подходов к трансплантации отмечается в международных исследованиях и обзорах [2]. Включение унифицированных подходов к предоперационной диагностике и стандартизированной оценке результатов может повысить объективность и сопоставимость подобных исследований в будущем, как это предлагается в ряде работ [3, 4].

Несмотря на полученные результаты, наши исследования подчеркивают необходимость дополнительных многоцентровых исследований для уточнения протоколов и минимизации побочных эффектов, что будет способствовать улучшению качества жизни пациентов с LSCD.

Таким образом, для улучшения методов и протоколов лечения пациентов с дефицитом лимбальных стволовых клеток (LSCD) целесообразно развивать сотрудничество и обмен информацией между исследовательскими центрами. В рамках нашего исследования акцент сделан на стандартизацию процесса создания пластов эпителиальных клеток из слизистой оболочки полости рта,

что способствует точному определению их характеристик и сопоставимости результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует эффективность и безопасность метода трансплантации культивированных эпителиальных клеток слизистой оболочки рта (CAOMECS) для коррекции дефицита лимбальных стволовых клеток (LSCD). Изучение результатов трансплантации у 10 пациентов показало, что у 75 % участников наблюдалось значительное улучшение состояния роговицы, что подтверждается объективными клиническими показателями. Тем не менее

выявленные побочные эффекты у нескольких участников подчеркивают необходимость оптимизации протоколов и тщательного мониторинга. Практическая значимость работы заключается в предоставлении клиницистам и исследователям данных для улучшения подходов к лечению LSCD с использованием аутологичных клеток, что в итоге может повысить качество жизни пациентов с данной патологией.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Авкаева П.Б. — разработка концепции исследования, целей и задач;
Загидуллин А.А. — математическое моделирование, программные графические и табличные материалы;
Эльжуркаева Л.Р. — сбор и анализ исходных данных, редактирование текста;
Атаева Г.Х. — координация исследования, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhao Y, Ma L. Systematic review and meta-analysis on transplantation of ex vivo cultivated limbal epithelial stem cell on amniotic membrane in limbal stem cell deficiency. *Cornea*. 2015;34(5):592–600. doi: 10.1097/ICO.0000000000000398.
- Satake Y, Dogru M, Yamane G-Y, Kinoshita S, Tsubota K, Shimazaki J. Barrier function and cytologic features of the ocular surface epithelium after autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(1):23–28. doi: 10.1001/archophth.126.1.23.
- Kolli S, Ahmad S, Mudhar HS, Meeny A, Lako M, Figueiredo FC. Successful application of ex vivo expanded human autologous oral mucosal epithelium for the treatment of total bilateral limbal stem cell deficiency. *Stem Cells*. 2014;32(8):2135–2146. doi: 10.1002/stem.1694.
- Baradaran-Rafii A, Delfazayebaher S, Aghdami N, Taghiabadi E, Bamdad S, Roshandel D. Midterm outcomes of penetrating keratoplasty after cultivated oral mucosal epithelial transplantation in chemical burn. *Ocul Surf*. 2017;15(4):789–794. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.006.
- Kim YJ, Lee HJ, Ryu JS, Kim YH, Jeon S, Oh JY, Choung HK, Khwarg SI, Wee WR, Kim MK. Prospective Clinical Trial of Corneal Reconstruction With Biomaterial-Free Cultured Oral Mucosal Epithelial Cell Sheets. *Cornea*. 2018 Jan;37(1):76–83. doi: 10.1097/ICO.00000000000001409.
- Wang J, Qi X, Dong Y, Cheng J, Zhai H, Zhou Q, Xie L. Comparison of the efficacy of different cell sources for transplantation in total limbal stem cell deficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Jun;257(6):1253–1263. doi: 10.1007/s00417-019-04316-z.
- Oliva J, Bardag-Gorce F, Niihara Y. Clinical Trials of Limbal Stem Cell Deficiency Treated with Oral Mucosal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 9;21(2):411. doi: 10.3390/ijms21020411.
- Burillon C, Huot L, Justin V, Nataf S, Chapuis F, Decullier E, Damour O. Cultured autologous oral mucosal epithelial cell sheet (CAOMECS) transplantation for the treatment of corneal limbal epithelial stem cell deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Mar 13;53(3):1325–1331. doi: 10.1167/iovs.11-7744.
- Fernandez-Buenaga R, Aiello F, Zaher SS, Grixiti A, Ahmad S. Twenty years of limbal epithelial therapy: An update on managing limbal stem cell deficiency. *BMJ Open Ophthalmol*. 2018;3:e000164. doi: 10.1136/bmjophth-2018-000164.
- Kim YJ, Lee HJ, Ryu JS, Kim YH, Jeon S, Oh JY, Choung HK, Khwarg SI, Wee WR, Kim MK. Prospective Clinical Trial of Corneal Reconstruction with Biomaterial-Free Cultured Oral Mucosal Epithelial Cell Sheets. *Cornea*. 2018;37:76–83. doi: 10.1097/ICO.00000000000001409.
- Kim YH, Kim DH, Shin EJ, Lee HJ, Wee WR, Jeon S, Kim MK. Comparative Analysis of Substrate-Free Cultured Oral Mucosal Epithelial Cell Sheets from Cells of Subjects with and without Stevens-Johnson Syndrome for Use in Ocular Surface Reconstruction. *PLoS ONE*. 2016;11:e0147548. doi: 10.1371/journal.pone.0147548.
- Bogerd BVD, Ni Dhubghaill S, Koppen C, Tassignon MJ, Zakaria N. A review of the evidence for in vivo corneal endothelial regeneration. *Surv Ophthalmol*. 2018;63:149–165. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.07.004.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Авкаева Патимат Буттаевна
студентка 6-го курса

Загидуллин Айдар Айдарович
студент 6-го курса

Эльжуркаева Лидия Раисовна
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры «Нормальная и топографическая анатомия с оперативной хирургией»

Атаева Гуляibat Хизриевна
студентка 6-го курса

ABOUT THE AUTHORS

Avkaeva Patimat B.
6th-year student

Zagidullin Aidar A.
6th-year student

Elzhurkaeva Lidiya R.
PhD, Assistant Professor of the Normal and Topographic Anatomy with Operative Surgery Department

Atayeva Gulaybat K.
6th-year student