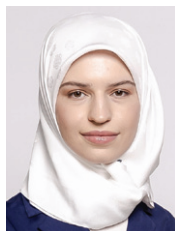


Исследование потенциала стволовых клеток в регенерации поврежденных структур глаза. Обзор



М.Ш. Абдулаева



П.М. Абдулаева



Х.С. Идрисова



А.Ш. Асельдерова

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2025;22(3):697–703

Цель данного исследования заключалась в анализе роли стволовых клеток в терапии офтальмологических заболеваний с акцентом на регенерацию роговицы и лечение дегенеративных состояний сетчатки. Для этого был проведен всесторонний обзор публикаций из ряда баз данных, таких как MEDLINE, PubMed, и Web of Science. **Материалы и методы.** Основное внимание уделялось критическому анализу научных работ, связанных с использованием стволовых клеток в офтальмологии. Были сформулированы критерии включения, охватывавшие различные типы научных публикаций, включая клинические испытания и метаанализы. **Результаты.** Анализ показал, что стволовые клетки, особенно лимбальные, обладают высоким регенеративным потенциалом в восстановлении эпителия роговицы. Мезенхимальные стволовые клетки также демонстрируют возможность трансформации в эпителиальные клетки, хотя механизм остается до конца не ясным. Исследование показало, что различные типы стволовых клеток повышают прозрачность роговицы и улучшают зрение пациентов. **Выводы.** Несмотря на обнадеживающие результаты, остаются вопросы, связанные с этическими и технологическими аспектами применения стволовых клеток, особенно в контексте аллогенных трансплантаций. Результаты исследования подчеркивают необходимость дальнейших исследований для улучшения методов трансплантации и дифференцировки стволовых клеток. Это может привести к разработке более безопасных и эффективных видов лечения пациентов с офтальмологической патологией.

Ключевые слова: регенерация, роговица, мезенхимальные стволовые клетки, дегенеративные заболевания сетчатки, иммунотерапия

Для цитирования: Абдулаева М.Ш., Абдулаева П.М., Идрисова Х.С., Асельдерова А.Ш. Исследование потенциала стволовых клеток в регенерации поврежденных структур глаза: литературный обзор. *Офтальмология*. 2025;22(3):697–703. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-3-697-703>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Investigation of the Stem Cells Potential in the Regeneration of Damaged Eye Structures. Review

M.Sh. Abdulaeva, P.M. Abdulaeva, H.S. Idrisova, A.Sh. Aselderova

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2025;22(3):697–703

The purpose of this study was to analyze the role of stem cells in the treatment of ophthalmic diseases, with an emphasis on corneal regeneration and treatment of retinal degenerative conditions. For this purpose, a comprehensive review of publications from a number of databases, such as MEDLINE, PubMed, and Web of Science, was conducted. **Materials and methods.** The main focus was on a critical analysis of scientific papers related to the use of stem cells in ophthalmology. Inclusion criteria were formulated that covered various types of scientific publications, including clinical trials and meta-analyses. **Results.** The analysis showed that stem cells, especially limbal stem cells, have a high regenerative potential in restoring the corneal epithelium. Mesenchymal stem cells also demonstrate the possibility of transformation into epithelial cells, although the mechanism remains unclear. The study showed that LMSC and other types of stem cells increase corneal transparency and improve patients' eyesight. **Conclusions.** Despite the encouraging results, questions remain about the ethical and technological aspects of stem cell use, especially in the context of allogeneic transplants. The results of the study highlight the need for further research to improve stem cell transplantation and differentiation methods. This may lead to the development of safer and more effective therapies for patients with ophthalmological pathologies.

Keywords: eye regeneration, mesenchymal stem cells, retinal degenerative diseases, immunotherapy, corneal cells

For citation: Abdulayeva M.Sh., Abdulayeva P.M., Idrisova H.S., Aselderova A.S. Investigation of the Stem Cells Potential in the Regeneration of Damaged Eye Structures. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2025;22(3):697–703. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-3-697-703>

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

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Человеческий глаз — это сложное устройство, состоящее из множества нейронных и тканевых контактов, которое, несмотря на свое уникальное строение, остается подверженным повреждениям из-за различных заболеваний и нарушений [1]. Примерно два миллиарда людей в мире страдают от ухудшения зрения по причине таких заболеваний, как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), глаукома, катаракта, диабетическая ретинопатия и инфекции. Хотя традиционные методы лечения могут уменьшить некоторые проявления этих заболеваний, они не обеспечивают значительного терапевтического эффекта [2–4].

Современные инновационные подходы, такие как использование наноматериалов и внедрение стволовых клеток, значительно изменили подходы к лечению глазных болезней. В данном обзоре анализируются тенденции и достижения в области лечения глазных заболеваний с использованием стволовых клеток с акцентированием внимания на разнообразии типов клеток, механизмах их действия, сферах применения и преимуществах. Мезенхимальные стволовые клетки, которые могут быть получены как из эмбрионов, так и из тканей взрослых индивидуумов, обладают иммуномодулирующими свойствами, что повышает их терапевтическую ценность и снижает риск отторжения. Однако их неконтролируемый рост остается проблемой, так как может привести к нежелательным последствиям [5].

Использование эмбриональных стволовых клеток также сталкивается с религиозными и этическими возражениями, что тормозит их клиническое применение [6]. Несмотря на это, использование стволовых клеток является эффективным методом восстановления зрения при дегенеративных заболеваниях сетчатки и обозначает новые пути для лечения тяжелой глазной патологии [7–10].

Актуальность данной работы обусловлена значительным числом пациентов, страдающих от различных форм утраты зрения, а также недостаточной эффективностью традиционных методов лечения. Инновационные исследования в области стволовых клеток открывают перспективы для разработки новых терапевтических стратегий и технологий.

Цель данного исследования — обобщить существующие знания и определить направления для дальнейших исследований на пути к более эффективной регенерации поврежденных структур глаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках данного исследования был проведен всесторонний поиск научной информации в ряде баз данных, включая MEDLINE, PubMed, Киберленинка, Mendeley, Web of Science и EMBASE. В процессе поиска были использованы ключевые слова и их комбинации: «стволовые клетки», «регенерация глаз», «мезенхимальные стволовые клетки», «дегенеративные заболевания сетчатки», «иммуноterapia» и «этические вопросы». Критерии

М.Ш. Абдулаева, П.М. Абдулаева, Х.С. Идрисова, А.Ш. Асельдерова

Контактная информация: Абдулаева Мадина Шамилевна djami_ramazanova@mail.ru

включения охватывали клинические исследования, статьи с консенсусом специалистов, обзорные публикации и метаанализы, которые сосредоточены на применении стволовых клеток у пациентов с офтальмологическими заболеваниями как генетического, так и приобретенного характера.

Методы исследования включали систематический обзор и критический анализ научных публикаций, направленных на выявление текущих тенденций, результатов и перспектив использования стволовых клеток в терапии различных глазных патологий. Особое внимание уделялось обзору современных подходов и технологических инноваций, способных повысить эффективность и безопасность стволовых клеток, а также анализу этических и регуляторных аспектов их применения.

В таблице 1 перечислены все демографические и технические данные. Среди 43 отобранных исследований были рассмотрены как рандомизированные контролируемые исследования, так и метаанализы, систематические обзоры. Особое внимание уделялось качеству методологии и применяемым в исследованиях подходам. Полученные результаты позволили сделать обоснованные выводы о влиянии изучаемых факторов, а также выделить области, требующие дальнейших исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Зрение является одним из важнейших органов чувств, через которое человек получает около 80 % информации об окружающей среде [11–15]. Защитную функцию

для глаза выполняет роговица, которая отвечает за преломление и передачу световых лучей к сетчатке. Нарушение прозрачности роговицы по причине различных повреждений или заболеваний может привести к ухудшению зрения и в тяжелых случаях к слепоте. В связи с этим исследования в области регенерации роговицы и восстановления ее эпителиального слоя интенсивно продолжаются с целью разработки методов, которые могли бы стать альтернативой трансплантации роговицы или лимбальных тканей. Одним из возможных решений является восстановление эпителия роговицы с помощью трансплантации стволовых клеток, которые можно получить непосредственно у пациента, что помогает избежать осложнений, связанных с применением донорских тканей и необходимостью иммуносупрессии из-за частых побочных эффектов [14].

РОЛЬ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Стволовые клетки — это недифференцированные клетки, обладающие способностью к медленному делению, высокой пролиферативной активностью, бесконечному клеточному делению и возможностью создавать специализированные клетки. Между стволовыми клетками и полностью дифференцированными клетками часто существуют промежуточные этапы, на которых происходит ограниченная пролиферация и дифференцировка [16].

Стволовые клетки делятся на несколько категорий, включая эмбриональные стволовые клетки и клетки

Таблица 1. Демографическая и техническая информация по исследованиям, использующим стволовые клетки в офтальмологии

Table 1. Demographic and technical information on research using stem cells in ophthalmology

Ссылка / Link	Страна / Country	Категория / Category	Метод визуализации / Visualization method
Park S.H. et al. [1]	Южная Корея / South Korea	Дегенеративные заболевания сетчатки / Degenerative diseases of the retina	Мезенхимальные / Mesenchymal
Joyce N.C. et al. [2]	США / USA	Повреждение эндотелия роговицы / Damage to the corneal endothelium	Мезенхимальные / Mesenchymal
Liu X.W. et al. [3]	Китай / China	Повреждение эндотелия роговицы (кролики) / Damage to the corneal endothelium (rabbits)	Костный мозг / Bone marrow
Holan V. et al. [6]	Чехия / Czech	Поверхностные заболевания глаза / Superficial eye diseases	Лимбальные эпителиальные и мезенхимальные / Limbal epithelial and mesenchymal
Zhao Y., Ma L. [8]	Китай / China	Дефицит лимбальных стволовых клеток / Limbal stem cell deficiency	Лимбальные эпителиальные / Limbal epithelial
Moreira B.B. et al. [9]	Бразилия / Brazil	Лимбальная трансплантация / Limbal transplantation	Лимбальные эпителиальные / Limbal epithelial
Seipal K. et al. [13]	Индия / India	Повреждения роговицы у детей / Corneal damage in children	Лимбальные эпителиальные / Limbal epithelial
Beyazyildiz E. et al. [14]	Турция / Türkiye	Синдром сухого глаза / Dry eye syndrome	Мезенхимальные / Mesenchymal
Muguruma Y. et al. [15]	Япония / Japan	Восстановление гематопэтической среды / Restoration of the hematopoietic environment	Мезенхимальные / Mesenchymal
Lin N. et al. [16]	Китай / China	Паракринная регуляция по фактору роста / Paracrine regulation by growth factor	Мезенхимальные / Mesenchymal
Sotozono C. et al. [19]	Япония / Japan	Трансплантация культивированной слизи / Transplantation of cultured mucosa	Оральные эпителиальные / Oral epithelial
Svobodova E. et al. [21]	Чехия / Czech	Модуляция воспалительных реакций / Modulation of inflammatory reactions	Мезенхимальные / Mesenchymal
Zhu H. et al. [23]	Китай / China	Дедифференцировка зрелых эпителиальных клеток / Dedifferentiation of mature epithelial cells	Лимбальные ниши / Limbal niches
Utheim T.P. [26]	Норвегия / Norway	Трансплантация оральных эпителиальных клеток / Transplantation of oral epithelial cells	Оральные эпителиальные / Oral epithelial
Xie H.T. et al. [33]	Китай / China	Выделение и действие лимбальных клеток / Isolation and expansion of limbal cells	Лимбальные стромальные / Limbal stromal
Park M. et al. [36]	Австралия / Australia	Дефицит лимбальных стволовых клеток / Limbal stem cell deficiency	Мурины (мыши) / Murines (mice)
Mekonnen T. et al. [37]	США / USA	Воздействие ожога на биомеханику роговицы / The effect of a burn on the biomechanics of the cornea	ОКТ (оптическая когерентная томография) / OCT (optical coherence tomography)

взрослых организмов. Существуют также стволовые клетки, выделенные из пуповинной крови новорожденных, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, которые создают в лабораторных условиях, вводя специфические гены в соматические клетки.

РОЛЬ ЛИМБАЛЬНЫХ СТЕВОВЫХ КЛЕТОК В ОБНОВЛЕНИИ ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ

Роговица как поверхностная ткань глаза подвергается различным неблагоприятным воздействиям, включая обезвоживание, инфекции и механические или химические повреждения.

Обновление эпителия роговицы осуществляется лимбальными стволовыми клетками (ЛСК), которые расположены в базальном слое лимбального эпителия в так называемых палисадах Фогта. Эта структура обеспечивает защитную микросреду для ЛСК, предохраняя их от негативных воздействий внешней среды и ультрафиолетового излучения. В то же время кровоснабжение обеспечивает ЛСК необходимыми питательными веществами и ростовыми факторами [17]. Лимбальные стволовые клетки характеризуются медленным клеточным циклом и высокой способностью к пролиферации, особенно в ответ на повреждения роговицы. В отсутствие специфического маркера идентификацию ЛСК обычно определяют по набору признаков, таких как транскрипционный фактор p63, рецептор Lgr5 и транспортер ABCG2. Клетки с признаками дифференцировки, такими как кератины 3 и 12, исключаются из учета. Для выделения ЛСК часто используют методы центрифугирования в градиенте плотности или выделение с помощью флуоресцентного красителя Hoechst 33342. Лимбальные стволовые клетки (ЛСК) обеспечивают восстановление эпителия роговицы, помогая заживать мелкие повреждения, вызванные повседневным воздействием окружающей среды. Однако при серьезном повреждении, затрагивающем лимбальную зону, может возникнуть дефицит ЛСК, что серьезно нарушает процесс регенерации роговицы [18–23].

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ РОГОВИЦЫ

Эпителий роговицы формируется из поверхностной эктодермы в процессе развития. Исследователи изучили возможность перепрограммирования мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для получения клеток эктодермального происхождения. Первоначально сообщалось, что *in vivo* не происходит трансдифференциация МСК в эпителиальные клетки роговицы. В частности, в эксперименте, в котором человеческие МСК высевали на амниотическую оболочку и помещали на поврежденную химикатами роговицу крысы, МСК выживали и снижали воспаление, но не дифференцировались в эпителий [20].

Однако более поздние исследования на кроликах показали положительные результаты: меченные BrdU МСК принимали участие в регенерации роговицы и начинали

экспрессировать СК3, что указывает на их дифференцировку в эпителиальные клетки [21].

Исследования о дифференцировке МСК в эпителиальные клетки роговицы

Многие эксперименты *in vitro* дали возможность предположить, что МСК могут превращаться в эпителиальные клетки роговицы при соответствующих условиях. Один из первых экспериментов показал, что МСК кролика способны изменять свою морфологию, превращаясь в эпителиоподобные клетки при совместном культивировании с лимбальными клетками или в кондиционированной среде. МСК на время повышали экспрессию СК3 [22].

В дальнейшем было показано, что стромальные клетки роговицы могут индуцировать подобную трансформацию. После помещения на амниотическую мембрану они снижали неоваскуляризацию роговицы, и эпителий из МСК оказался более эффективным, чем прямая пересадка МСК.

МСК, полученные из жировой ткани, после 15 дней нахождения в кондиционированной среде приобретали эпителиоподобную форму и повышали экспрессию Krt12. Хотя различные группы авторов подтвердили возможность дифференцировки МСК в эпителиальные клетки роговицы, механизм этого процесса остается неясным [23–26].

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ТРАНСДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ МСК

В недавнем исследовании выявлены факторы, способствующие трансдифференцировке МСК в эктодермальные клетки в присутствии ретиноевой кислоты, BMP-4 и EGF [27]. Экспрессия p63 и СК8 указывала на успешную трансдифференцировку. МСК, положительные по маркеру SSEA4, и больший потенциал к дифференцировке в эпителиальные клетки, демонстрируя более высокие уровни маркеров стволовых клеток, улучшенную морфологию и молекулярные свойства эпителия роговицы.

Хотя МСК с маркером SSEA4 продемонстрировали улучшение целостности эпителиального барьера, дальнейшая оптимизация условий их индукции и наблюдение за ними могут подтвердить их способность формировать функционирующий эпителий.

Стволовые клетки лимбального эпителия

Около трех десятилетий назад механизмы обновления эпителия роговицы и причины его дисфункций, известные как заболевания глазной поверхности, были недостаточно изучены. В 2007 году Parr и соавт. высказали предположение о наличии стволовых клеток на периферии лимбальных структур, известных как палисады Фогта [17]. Тогда же стало очевидно, что при тяжелых поражениях глазной поверхности трансплантация роговицы не всегда эффективна. Как альтернативу Wang предложил трансплантацию

периферической конъюнктивы, что показало лучшие результаты у пациентов с химическими ожогами глаз, чем традиционная кератопластика [24]. Существовало мнение, что эпителий роговицы восстанавливается за счет клеток конъюнктивы.

Однако последующие исследования Wang и соавт. указали на более тесное сходство лимбального эпителия с эпителием роговицы, что привело к созданию гипотезы х-у-з гомеостаза. Согласно этой модели эпителиальные клетки из лимбальной зоны мигрируют и дифференцируются, заменяя старые клетки в центре роговицы. В 2014 году работа Meinhardt и соавт. показала, что в базальных слоях лимбального эпителия находятся медленно делящиеся стволовые клетки, способные к пролиферации *in vitro* [28]. Эти клетки превращаются в промежуточные клетки-амплификаторы, которые впоследствии дифференцируются в эпителий роговицы. Дополнительные исследования Gouveia и соавт. установили, что повреждение центральной роговицы активирует быстрое деление лимбальных стволовых клеток [29]. Эти открытия подтвердили концепцию, согласно которой лимб является центром регенерации эпителия роговицы, и с тех пор термин «лимбальные стволовые клетки» стал использоваться для обозначения стволовых клеток эпителия роговицы, а их недостаточность получила название «дефицит лимбальных стволовых клеток».

Дефицит стволовых клеток лимбального эпителия

Дефицит стволовых клеток лимбального эпителия (LSCD) происходит из-за повреждения самих стволовых клеток или их микросреды [30–38]. Это ведет к неспособности роговицы регенерировать, и ее поверхность начинает замещаться конъюнктивальным эпителием, что сопровождается неоваскуляризацией и рубцеванием, приводящими к потере прозрачности роговицы и ухудшению зрения. Поврежденная роговица при LSCD также более уязвима в отношении инфекций и стойких дефектов эпителия, которые могут привести к расплавлению и перфорации стромы. Диагностика LSCD в клинической практике часто проводится с помощью биомикроскопии с щелевой лампой. Характерными признаками LSCD являются: поверхностная неоваскуляризация роговицы, диффузное окрашивание флуоресцеином, конъюнктивализация роговицы, а также отсутствие лимбальных палисадов Фогта [36].

Клиническое применение лимбальных стромальных клеток

В пилотном исследовании под руководством Mekonen и соавт. изучалась безопасность и эффективность как аутологичных, так и аллогенных лимбальных стромальных клеток (LMSC) для регенерации стромы роговицы при различных повреждениях, таких как рубцы и ожоги [37]. LMSC были получены из биоптатов лимба человека с использованием методики культивирования

ex vivo. Из трупной роговицы извлекали лимбальное кольцо, которое затем измельчали и обрабатывали ферментами. Клетки культивировали в среде с низким содержанием сыворотки и несколько раз пассировали для удаления эпителиальных клеток. Эти LMSC переносили с помощью фибринового клея после удаления эпителия роговицы [39]. Пациенты после операции проходили обследования, включая ОКТ и биомикроскопию. Через год после трансплантации было отмечено улучшение остроты зрения и прозрачности роговицы. LMSC имеют преимущества над клетками из других источников, так как процедуры их извлечения менее инвазивны.

Противоречия и будущие вызовы

Несмотря на длительное изучение роли лимбальных эпителиальных стволовых клеток (LESC), остаются нерешенные вопросы. Клиницисты отмечают случаи, когда роговица сохраняет прозрачность, несмотря на признаки дефицита LESC [40]. Это вызывает сомнения относительно их роли в поддержании нормального состояния эпителия. Появилась концепция стволовых клеток роговицы как возможного альтернативного источника регенерации. Исследователи, такие как W. Nasser и соавт., сообщили, что клетки роговицы могут дедифференцироваться и восстанавливать лимбальные структуры, если строма остается неповрежденной [31].

Кроме того, сложность и стоимость метода трансплантации культивированного лимбального эпителия (CLET) для трансплантации лимбальных стволовых клеток (LCK) указывает на ограниченные преимущества по сравнению с альтернативными методами, такими как конъюнктивально-лимбальная аутотрансплантация (CLAU) и простая лимбальная эпителиальная трансплантация (SLET). Возможно, открытие специфического маркера для LESC окажется полезным. Поиск точных маркеров для LMSC продолжается, рекомендуемые комбинации включают такие маркеры, как ABCG2 и CD90 или CD73 [36]. Основное преимущество лимбальных стволовых клеток заключается в их потенциальном использовании для аутологичной трансплантации со снижением риска отторжения и этических вопросов. Однако использование аллогенных тканей требует внимательного рассмотрения и специализированных рекомендаций [41–43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании проведен всесторонний анализ научной литературы, включая исследования о применении мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и лимбальных стромальных клеток (LMSC) для регенерации роговицы. Основное внимание уделяется их терапевтическому потенциалу, а также этическим и регуляторным аспектам. В ходе анализа было выявлено, что стволовые клетки, особенно лимбальные, могут в значительной степени улучшать состояние роговицы, заменять поврежденные эпителиальные

клетки и сокращать необходимость в более инвазивных процедурах. Однако оставшиеся нерешенные вопросы требуют дополнительных исследований для оптимизации методик и повышения их эффективности.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Абдулаева М.Ш. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста;
Абдулаева П.М. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста;
Идрисова Х.С. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста;
Асельдерова А.Ш. — редактирование статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Park SH, Kim KW, Chun YS, Kim JC. Human mesenchymal stem cells differentiate into keratocyte-like cells in keratocyte-conditioned medium. *Exp Eye Res*. 2012;101:16–26. doi: 10.1016/j.exer.2012.05.009.
- Joyce NC, Harris DL, Markov V, Zhang Z, Saitta B. Potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells to heal damaged corneal endothelium. *Mol Vis*. 2012;18: 547–564.
- Liu XW, Zhao JL. [Transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of corneal endothelium damages in rabbits]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2007;43(6):540–545.
- Krampera M, Franchini M, Pizzolo G, Aprili G. Mesenchymal stem cells: from biology to clinical use. *Transfus*. 2007;5(3):120–129. doi: 10.2450/2007.0029-07.
- Javorková E, Holan V. Perspektivy buněčné terapie v oftalmologii. Využití kmenových buněk v regeneraci poškozeného povrchu oka [Perspectives of the Cell Therapy in Ophthalmology]. The Application of Stem Cells in the Regeneration of Damaged Surface of the Eye. *Cesk Slov Oftalmol*. 2016 Feb;72(1):268–271. Czech.
- Holan V, Trosan P, Cejka C, Javorkova E, Zajicova A, Hermankova B, Chudickova M, Cejkova J. A Comparative Study of the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells and Limbal Epithelial Stem Cells for Ocular Surface Reconstruction. *Stem Cells Transl Med*. 2015 Sep;4(9):1052–1063. doi: 10.5966/sctm.2015-0039.
- Javorkova E, Trosan P, Zajicova A, Krulova M, Hajkova M, Holan V. Modulation of the early inflammatory microenvironment in the alkali-burned eye by systemically administered interferon- γ -treated mesenchymal stromal cells. *Stem Cells Dev*. 2014 Oct 15;23(20):2490–2500. doi: 10.1089/scd.2013.0568.
- 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;34:592–600. doi: 10.1097/ICO.0000000000000398.
- Moreira BB, Magallanes RS, Pereira NK, Oliveira LA, Souza LB. Limbal transplantation in a tertiary hospital in Brazil: In retrospect, we are currently conducting research and conducting Arq Bras Oftalmol in this area. 2015;78(4):207–211. doi: 10.5935/0004-2749.20150054.
- Kheirka A, Raju VK, Tseng SK. Minimal conjunctival limbal autograft with complete limbal stem cell deficiency. *The cornea*. 2008;27(6):730–733. doi: 10.1097/QAI.0b013e31815cea8b.
- Sangwan VS, Basu S, Vemuganti GK, Seipal K, Subramaniam SV, Bandyopadhyay S, Krishniah S, Gaddipati S, Tiwari S, Balasubramanian D. Clinical outcomes of xenofree autologous cultivated limbal epithelial transplantation: a 10-year study. *Br J Ophthalmol*. 2011 Nov;95(11):1525–1529. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300352.
- Prabhasavat P, Ekpo P, Viprasertkul M, Khotikavanich S, Tesavibul N. Efficacy of cultured corneal epithelial stem cells for ocular surface reconstruction. *Klin Ophthalmol*. 2012;6:1483–492. doi: 10.2147/OPHTH.C33951.
- Seipal K, Ali MH, Maddileti S, Basu S, Ramappa M, Kekunnaya R, Vemuganti GK, Sangwan VS. Cultured limbal epithelial transplant-Treatment in children with burns of the eye surface. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(6):731–736. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2308.
- Beyazlıdiz E, Pınarlı FA, Beyazlıdiz O, Hekimoğlu ER, Acar U, Demir MN, Albayrak A, Kaymaz F, Sobacı G, Delibaşı T. Efficacy of topical mesenchymal stem cell therapy in the treatment of experimental dry eye syndrome model. *Stem Cells Int*. 2014;2014:250230. doi: 10.1155/2014/250230.
- Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, Sato T, Uno T, Itoh J, Kato S, Ito M, Hotta T, Ando K. Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. *Blood*. 2006 Mar 1;107(5):1878–1887. doi: 10.1182/blood-2005-06-2211.
- Lin N, Hu K, Chen S, Xie S, Tang Z, Lin J, Xu R. Nerve growth factor-mediated paracrine regulation of hepatic stellate cells by multipotent mesenchymal stromal cells. *Life Sci*. 2009 Aug 12;85(7–8):291–295. doi: 10.1016/j.lfs.2009.06.007.
- Parr AM, Tator CH, Keating A. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the repair of central nervous system injury. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(7):609–619. doi: 10.1038/sj.bmt.1705757.
- Dasari VR, Spomar DG, Cady C, Gujrati M, Rao JS, Dinh DH. Mesenchymal stem cells from rat bone marrow downregulate caspase-3-mediated apoptotic pathway after spinal cord injury in rats. *Neurochem Res*. 2007;32(12):2080–2093. doi: 10.1007/s11064-007-9368-z.
- Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Visual improvement after cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):193–200. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.053.
- Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmol*. 2014 Sep;92(6):e447–453. doi: 10.1111/aos.12397.
- Svobodova E, Krulova M, Zajicova A, Pokorna K, Prochazkova J, Trosan P, Holan V. The role of mouse mesenchymal stem cells in differentiation of naive T-cells into anti-inflammatory regulatory T-cell or proinflammatory helper T-cell 17 population. *Stem Cells Dev*. 2012 Apr 10;22(6):901–910. doi: 10.1089/scd.2011.0157.
- Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:726–736. doi: 10.1038/nri2395.
- Zhu H, Wang W, Tan Y, Su G, Xu L, Jiang ML, Li S, Meir YJ, Wang Y, Li G, Zhou H. Limbal Niche Cells and Three-Dimensional Matrigel-Induced Dedifferentiation of Mature Corneal Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 May 2;63(5):1. doi: 10.1167/iov.63.5.1.
- 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.
- Utheim TP. Concise review: transplantation of cultured oral mucosal epithelial cells for treating limbal stem cell deficiency-current status and future perspectives. *Stem Cells*. 2015;33:1685–1695. doi: 10.1002/stem.1999.
- Utheim TP, Utheim OA, Khan QE, Sehic A. Culture of oral mucosal epithelial cells for the purpose of treating limbal stem cell deficiency. *J Funct Biomater*. 2016;7(1):5. doi: 10.3390/jfb7010005.
- Cabral JV, Jackson CJ, Utheim TP, Jirsova K. Ex vivo cultivated oral mucosal epithelial cell transplantation for limbal stem cell deficiency: a review. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11:301. doi: 10.1186/s13287-020-01783-8.
- Kheirka A, Raju VK, Tseng SC. Minimal conjunctival limbal autograft for total limbal stem cell deficiency. *Cornea*. 2008 Jul;27(6):730–733. doi: 10.1097/QAI.0b013e31815cea8b.
- Efrain Y, Chen FYT, Stashko C, Cheong KN, Gaylord E, McNamara N, Knox SM. Alterations in corneal biomechanics underlie early stages of autoimmune-mediated dry eye disease. *J Autoimmun*. 2020 Nov;114:102500. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102500.
- Tata PR, Mou H, Pardo-Saganta A, Zhao R, Prabhu M, Law BM, Vinarsky V, Cho JL, Breton S, Sahay A, Medoff BD, Rajagopal J. Dedifferentiation of committed epithelial cells into stem cells in vivo. *Nature*. 2013 Nov 14;503(7475):218–223. doi: 10.1038/nature12777.
- Nasser W, Amitai-Lange A, Soteriou D, Hanna R, Tiosano B, Fuchs Y, Shalom-Feuerstein R. Corneal-Committed Cells Restore the Stem Cell Pool and Tissue Boundary following Injury. *Cell Rep*. 2018 Jan 9;22(2):323–331. doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.040.
- Polisetti N, Giessl A, Li S, Sorokin L, Kruse FE, Schlotzer-Schrehardt U. Laminin-511-E8 promotes efficient in vitro expansion of human limbal melanocytes. *Sci Rep*. 2020;10:11074. doi: 10.1038/s41598-020-68120-0.
- Xie HT, Chen SY, Li GG, Tseng SC. Isolation and expansion of human limbal stromal niche cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jan 25;53(1):279–286. doi: 10.1167/iov.11-8441.
- 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;118:1524–1530. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.039.
- Meinhardt A, Eberle D, Tazaki A, Ranga A, Niesche M, Wilsch-Brauninger M, Steca A, Schackert G, Lutolf M, Tanaka EM. 3D reconstitution of the patterned neural tube from embryonic stem cells. *Stem Cell Reports*. 2014 Dec 9;3(6):987–999. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.09.020.
- Park M, Zhang R, Pandzic E, Sun M, Coulson-Thomas VJ, Di Girolamo N. Plasticity of ocular surface epithelia: using a murine model of limbal stem cell deficiency to delineate metaplasia and transdifferentiation. *Stem Cell Reports*. 2022;17:2451–2466. doi: 10.1016/j.stemcr.2022.09.011.
- Mekonnen T, Lin X, Zevallos-Delgado C, Singh M, Aglyamov SR, Coulson-Thomas VJ, Larin KV. Longitudinal assessment of the effect of alkali burns on corneal biomechanical properties using optical coherence elastography. *J Biophotonics*. 2022 Aug;15(8):e202200022. doi: 10.1002/jbio.202200022.
- Kastan N, Gnedeva K, Alisch T, Petelski AA, Huggins DJ, Chiaravalli J, Aharanov A, Shaked A, Tzahor E, Nagiel A, Segal N, Hudspeth AJ. Small-molecule inhibition of Lats kinases may promote Yap-dependent proliferation in postmitotic mammalian tissues. *Nat Commun*. 2021 May 25;12(1):3100. doi: 10.1038/s41467-021-23395-3.
- Lin B, Srikanth P, Castle AC, Nigwekar S, Malhotra R, Galloway JL, Sykes DB, Rajagopal J. Modulating Cell Fate as a Therapeutic Strategy. *Cell Stem Cell*. 2018 Sep 6;23(3):329–341. doi: 10.1016/j.stem.2018.05.009.
- Merrell AJ, Stanger BZ. Adult cell plasticity in vivo: de-differentiation and transdifferentiation are back in style. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17:413–425. doi: 10.1038/nrm.2016.24.
- Bhattacharya S, Mukherjee A, Pisano S, Dimri S, Knaane E, Altschuler A, Nasser W, Dey S, Shi L, Mizrahi I, Blum N, Jekel O, Amitai-Lange A, Kaganovsky A, Mimouni M, Socea S, Midlji M, Tiosano B, Hasson P, Feral C, Wolfenson H, Shalom-Feuerstein R. The biophysical property of the limbal niche maintains stemness through YAP. *Cell Death Differ*. 2023 Jun;30(6):1601–1614. doi: 10.1038/s41418-023-01156-7.
- Moreira BB, Magallanes RS, Pereira NK, Oliveira LA, Souza LB. Limbal transplantation in a tertiary hospital in Brazil: In retrospect, we are currently conducting research and conducting Arq Bras Oftalmol in this area. 2015;78(4):207–11. doi: 10.5935/0004-2749.20150054.
- Prabhasawat P, Ekpo P, Viprasertkul M, Chotikavanich S, Tesavibul N. Efficacy of cultivated corneal epithelial stem cells for ocular surface reconstruction. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1483–1492. doi: 10.2147/OPHTH.S33951.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абдулаева Мадина Шамилевна
студентка 6-го курса
<https://orcid.org/0009-0001-0100-4607>

Абдулаева Патимат Магомедовна
студентка 6-го курса
<https://orcid.org/0009-0006-6713-4320>

Идрисова Хадижат Саадиевна
студентка 6-го курса
<https://orcid.org/0009-0000-6233-5138>

Асельдерова Аида Шамсутдиновна
кандидат медицинских наук, доцент, заведующая учебной частью
<https://orcid.org/0009-0008-7334-6965>

ABOUT THE AUTHORS

Abdulayeva Madina Sh.
6th-year student
<https://orcid.org/0009-0001-0100-4607>

Abdulayeva Patimat M.
6th-year student
<https://orcid.org/0009-0006-6713-4320>

Idrisova Khadizhat S.
6th-year student
<https://orcid.org/0009-0000-6233-5138>

Aselderova Aida Sh.
PhD, Associate Professor, head the educational part
<https://orcid.org/0009-0008-7334-6965>