

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В ЛЕЧЕНИИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Л.К. Мошетьова¹, О.И. Абрамова¹, И.Н. Сабурин^{2,3}, К.И. Туркина²

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБНУ «НИИОПП», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Благодаря уникальным биологическим свойствам стволовых клеток имеются безграничные перспективы их применения в лечении множества дегенеративных заболеваний. В частности, в офтальмологии клеточная заместительная терапия является многообещающим методом лечения необратимой гибели клеток сетчатки при таком заболевании, как возрастная макулярная дегенерация. В настоящее время данное заболевание является основной причиной инвалидизации, слепоты и ухудшения качества жизни у людей старше 50 лет в экономически развитых странах и, как следствие, серьезной медико-социальной проблемой. Ни один из ныне существующих методов лечения не может ни обратить вспять, ни остановить уже возникшую дегенерацию клеток сетчатки. Таким образом, использование клеточной заместительной терапии и принципов регенеративной медицины является перспективным направлением ввиду того, что они имеют значительно больший потенциал, чем традиционные методы лечения. В настоящем обзоре рассматриваются последние достижения в лечении данного incurable заболевания при помощи таких типов стволовых клеток, как мезенхимальные, эмбриональные и индуцированные плюрипотентные. Обзор начинается с краткого ознакомления с данным заболеванием сетчатки, а затем излагаются методы генерации клеток сетчатки.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, стволовые клетки, регенерация тканей глаза, плюрипотентные стволовые клетки, клиническое применение стволовых клеток, регенеративная медицина, клеточная терапия, тканевая инженерия.

Для цитирования: Мошетьова Л.К., Абрамова О.И., Сабурин И.Н., Туркина К.И. Стволовые клетки в лечении возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология. 2019;19(3):143–148.

Stem cells for age-related macular degeneration

L.K. Moshetova¹, O.I. Abramova¹, I.N. Saburina^{2,3}, K.I. Turkina²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²Institute for Molecular and Personalized Medicine, branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Unique biological properties of stem cells offer infinite opportunities to use them for numerous degenerative disorders. Thus, in ophthalmology cell replacement therapy is a prospective approach to manage irreversible retinal cell death in age-related macular degeneration. Currently, this disorder is the leading cause of disability, blindness, and reduced quality of life in people aged over 50 in developed countries and is therefore important medical social issue. None of current treatment approaches can either turn back or prevent pre-existing retinal cell degeneration. Therefore, cell replacement therapy and regenerative medicine are promising modalities since they are characterized by much greater prospects than traditional treatment. This paper reviews recent advantages in the treatment for this incurable disorder using various types of stem cells (i.e., mesenchymal, embryonic, and induced pluripotent stem cells). This paper first gives a brief overview of age-related macular degeneration and then describes the methods of retinal cell generation.

Keywords: age-related macular degeneration, stem cells, eye tissue regeneration, pluripotent stem cells, clinical application of stem cells, regenerative medicine, cell therapy, tissue engineering.

For citation: Moshetova L.K., Abramova O.I., Saburina I.N., Turkina K.I. Stem cells for age-related macular degeneration. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(3):143–148.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — это гетерогенное клиническое состояние, при котором поражается центральная зона сетчатки или макулярная область, что ведет к стойкому снижению остроты зрения [1, 2]. Поражение макулярной области при этом характеризуется одним

или несколькими из следующих признаков: образованием «сухих» или «влажных» друз, изменением пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), географической атрофией пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя в области центральной ямки сетчатки (фовеа), неоваскулярной или экссудативной макулопатией [3, 4].

На данный момент выделяют две основные формы развития ВМД: медленно прогрессирующая «сухая» форма и быстро прогрессирующая «влажная» или экссудативная форма, сопровождающаяся новообразованием сосудов. Обе формы ВМД с разной скоростью приводят к необратимой слепоте при атрофии ПЭС и фоторецепторов [5]. «Сухая» форма встречается в 85% случаев, а «влажная» форма — в 10–15%.

ВМД является основной причиной слепоты среди пожилых людей, особенно у лиц старше 70 лет. Ежегодно во всем мире регистрируется порядка 600 тыс. новых случаев заболевания [6]. Прогнозируемое количество людей с ВМД в 2020 г. достигнет 196 млн, увеличившись до 288 млн к 2040 г. [7].

ПАТОГЕНЕЗ ВМД

Точная патофизиология ВМД не до конца понятна, существует множество теорий развития данного заболевания, однако результаты продолжающихся исследований расширяют наши знания о болезни и лежащих в ее основе механизмах. Считается, что патогенез ВМД является результатом сложного многофакторного взаимодействия метаболических, функциональных, генетических факторов и факторов окружающей среды [8].

При старении внутриклеточные остаточные тела, содержащие липофусцин, накапливаются в клетках ПЭС. Клетки ПЭС экспрессируют продукты жизнедеятельности, которые обычно удаляются хориокапиллярами, однако по мере того, как дисфункция ПЭС прогрессирует, изменяется и проницаемость мембраны Бруха, что приводит к накоплению экстрадированного материала (друз) между двумя слоями. Появление друз может быть одиночным или сопровождаться утолщением коллагеновых слоев мембраны Бруха, дегенерацией коллагена и эластина и ее кальцификацией. Кроме того, было отмечено, что прорезание и истончение хориокапилляров у пациентов с ВМД могут внести свой вклад в снижение и затруднение удаления внеклеточного материала, что приводит к образованию друз [9].

Образование друз как сигнал нарушенной функции ПЭС при дальнейшем прогрессировании приводит к гибели фоторецепторов. Прогрессирующее повреждение мембраны Бруха с активацией фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) способствует росту аномальных сосудов под сетчаткой, которые имеют субретинальные экстравазации и могут кровоточить, прежде чем регрессируют и образуют рубец. Таким образом, визуальный результат любой формы ВМД — это постоянная потеря центрального зрения [10].

В нескольких исследованиях изучали молекулярный путь, лежащий в основе атрофии и потери зрения. Этот путь описывает, что гибель ПЭС способствует потере фоторецепторов и, как следствие, постепенно приводит к потере зрения [11, 12].

СУЩЕСТВУЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время доступные методы лечения включают в себя медикаментозную терапию с использованием препаратов, защищающих ткани глаза, укрепляющих сосудистую стенку, блокирующих свободные радикалы

кислорода или антиоксиданты, возникающие при нарушении окислительно-восстановительных процессов, которые всегда сопровождают развитие дегенерации сетчатки и часто представляют собой одно из главных звеньев ее патогенеза [13]. Консервативная терапия эффективна лишь на ранних стадиях процесса, результаты ее нестабильны — она, как правило, помогает приостановить или замедлить дальнейшую потерю зрения, но не существенно его улучшить. Новые возможности в лечении заболеваний заднего отрезка глаза появились с применением лазерного лечения, комбинированных методов, сочетающих медикаментозное, реваскуляризирующее и метаболическое воздействие на пораженные ткани [14].

Использование анти-VEGF препаратов для лечения пациентов с «влажной» формой ВМД можно считать терапевтическим прорывом, за последнее десятилетие данная терапия стала «золотым стандартом» лечения неоваскулярной ВМД [15].

Однако ни один из ныне существующих методов лечения не может полностью справиться с таким заболеванием, как ВМД. Это говорит о том, что ВМД на данный момент можно считать инкурабельным заболеванием. Альтернативным или дополнительным методом патогенетического обоснованного лечения ВМД может быть такое направление регенеративной медицины, как клеточная терапия.

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Быстрый прогресс в области регенеративной медицины открывает новые возможности лечения тяжелых заболеваний и расстройств, а также инкурабельных заболеваний. Масштабные усилия по разработке такого метода лечения, как заместительная клеточная терапия, уже начали удачно воплощаться в жизнь при таких заболеваниях, как сахарный диабет, паркинсонизм, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, а также кардиологические заболевания [16, 17].

В организме человека обновление и восстановление тканей зависит от соматических стволовых клеток, и ткани глаза — не исключение [18, 19]. Стволовые клетки обладают внутренней способностью пролиферировать бесконечно, и по определению они способны дифференцироваться практически в любой тип клеток. Стволовые клетки широко классифицируются на (а) тотипотентные стволовые клетки, которые дифференцируются в эмбриональные и экстраэмбриональные ткани, (б) плюрипотентные стволовые клетки, которые образуют эмбриональные ткани (эктодерма, энтодерма и мезодерма) и (в) мультипотентные стволовые клетки, способные дифференцироваться в ограниченное число типов клеток (например, мезенхимальные стволовые клетки) [20].

Орган зрения имеет иммунную привилегированность по сравнению с другими органами в отношении развития и использования данного направления, т. к. 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 [21].

Ранние экспериментальные исследования показали, что стволовые клетки очень совместимы с сетчаткой и способны адаптироваться к мюллеровским, амакринным, биполярным, горизонтальным и глиальным клеткам и фоторецепторам [22, 23]. Например, несколько исследований продемонстрировали, что субретинальная трансплантация зеленых флуоресцентных белковых положительных клеток — предшественников сетчатки в дегенеративные реципиенты сетчатки приводит к миграции трансплантированных клеток во внешний ядерный слой, к дифференцировке в иммуногистохимически идентифицируемые клетки фоторецепторов палочек и к улучшению показателей зрочковых световых реакций [24].

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Взрослые стволовые клетки, такие как мезенхимальные стволовые клетки (МСК), являются одним из перспективных типов клеток с высоким потенциалом регенеративных свойств при различных заболеваниях. Из многих источников МСК хорошо известны костный мозг, жировая ткань, пульпа зуба, периферическая кровь, пуповинная кровь, а также печень и легкие плода. Стволовые клетки, полученные из жировой ткани, особо привлекают внимание ученых [25].

Первоначальные исследования, демонстрирующие выделение клеток-предшественников из тканей глаза взрослого человека и успешную трансплантацию этих стволовых клеток в дегенерирующую сетчатку, вызвали широкий интерес у ученых-офтальмологов и стали толчком к развитию данного направления [26].

Имеются работы по исследованию эффективности стволовых клеток, ассоциированных со стромально-сосудистой фракцией жировой ткани, в лечении «сухой» формы ВМД. В ходе исследования стволовые клетки совместно с тромбоцитами вводились в супрахориоидальное пространство — спустя 6 мес. было получено достоверное улучшение остроты зрения, увеличение чувствительности сетчатки, а также изменения данных оптической когерентной томографии [27].

Не могут не обратить на себя внимания последние достижения в технологии трехмерной (3D) биопечати — с помощью специального принтера можно наносить и наслаивать строительные блоки-биоиндикаторы. МСК были предложены в этой технологии 3D-биопечати для воссоздания сетчатки [28, 29].

ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), обладая конститутивной способностью дифференцироваться во все типы клеток и обширным миграционным потенциалом, являются идеальными кандидатами для лечения заболеваний сетчатки человека. Результаты последних экспериментальных работ доказывают их уникальные свойства.

Ученые из Китая опубликовали результаты своего исследования, в ходе которого ими была разработана линия клинических ЭСК человека, которые дифференцировались в пигментные эпителиальные клетки сетчатки. Было начато клиническое исследование с участием 3 пациентов с «влажной» формой ВМД, чтобы изучить безопасность и переносимость трансплантации. Суспензию из таких клеток инъецировали в субфовеальный карман после удаления неоваскуляризированной мембраны хориоидеи.

Пациенты наблюдались в течение 12 мес., при этом не отмечалось никаких побочных эффектов от трансплантации. Анатомические данные свидетельствуют о возникновении нового клеточного слоя, подобного ПЭС, в ранее поврежденной области, а визуальное и физиологическое тестирование показало ограниченное функциональное улучшение [30].

В марте в рамках Лондонского проекта по лечению слепоты, осуществленного исследователями из Лондонского университета совместно с глазной больницей Moorfields, было объявлено о результатах испытания, в котором у 2 пациентов с ВМД применяли биоинженерный пластырь, содержащий клетки сетчатки, полученные из ЭСК человека [31]. Пластырь с использованием коаксиальных стволовых клеток дифференцировался в ПЭС — монослой клеток, который формирует интерфейс между сетчаткой и кровеносной системой, поврежденный у людей с ВМД. Ученые смогли заменить участок поврежденного эпителия здоровыми клетками путем хирургического крепления пластыря к основанию сетчатки. Оба реципиента хорошо переносили процедуру (так же, как в аналогичном исследовании в Японии) [32]. Однако, в отличие от японского исследования, оба участника исследования Лондонского проекта сообщили об улучшении своего зрения.

Поиск способов облегчения перемещения клеток в необходимое положение, приживления и удержания трансплантированных клеток в желательных тканях для реализации полного регенеративного потенциала, обеспечиваемого стволовыми клетками, увеличения выживаемости и жизнеспособности трансплантированных клеток стал основанием для многих исследований, в т. ч. таких свойств стволовых клеток, которые способны облегчить иммуносупрессивную терапию после их клинической аллотрансплантации [33].

ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПЛЮРИПОТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Программирование дифференцированных соматических клеток путем принудительной экспрессии специфических факторов транскрипции может индуцировать превращение соматических клеток в ЭСК-подобные клетки с плюрипотентными качествами [34, 35].

Было выполнено несколько исследований, демонстрирующих превращение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) в клетки, подобные клеткам ПЭС, обладающие собственной пигментацией, способностью к плотным соединениям, экспрессией специфического белка ПЭС, а также свойствами сцепления и органичного функционирования с наружными сегментами фоторецепторов [36]. ИПСК от пациентов с пигментным ретинитом были использованы в качестве клеточной платформы для скрининга лекарств, которые могли бы уменьшить вредные последствия точечных мутаций родопсина [37]. А в недавних исследованиях ИПСК были дифференцированы в зрелые ганглиозные клетки сетчатки, способные передавать потенциалы действия [38, 39].

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Внимание отечественных ученых привлекли собственные прогениторные клетки глаза, обнаруженные в лимбальной области [40]. Успешные результаты конструирования биокератопротезного комплекса из лимбаль-

ных мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток в эксперименте *in vitro* дают основания считать предложенную конструкцию пригодной для проведения дальнейших экспериментов *in vivo* [41].

В настоящее время была предложена технология создания сфероидов, направленная на разработку уникальных репаративных клеточных модулей, поддерживающих функциональный потенциал уникальных клеток лимба, и микротканей для лечения различных патологий как переднего, так и заднего отрезка глаза [42].

Перспективным источником для регенеративной медицины представляются и эпителиальные клетки роговицы, обладающие должной пластичностью и способные культивироваться *in vitro*, а также являющиеся высокоперспективными в качестве модели для исследования и источника клеток для биоискусственной роговицы [43]. Разработан эффективный способ выделения заднего эпителия (эндотелия) клеток роговицы [44, 45].

3D-клеточные культуры мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и ПЭС были рассмотрены в качестве эффективного способа лечения, обеспечивающего безопасную и длительную нейропротекцию в лечении нейродегенеративных заболеваний органа зрения [46, 47].

Была разработана успешная технология культивирования МСК с магнитными частицами для субретинального введения [48].

В работе сотрудников отдела травматологии и реконструктивной хирургии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России доказаны безопасность и эффективность интравитреальной, ретробульбарной и супрахориоидальной трансплантации нейтральных стволовых/прогениторных клеток в условиях эксперимента. Авторами на основе результатов комплексных клинических, электрофизиологических и гистологических исследований было показано, что супрахориоидальное введение нейрональных и мезенхимальных стволовых клеток в разработанных дозах оказывает нейропротекторное воздействие, наиболее выраженное для функции фоторецепторов и клеток Мюллера после моделирования лазерного повреждения сетчатки кроликов и ретиальной ишемии. На отдаленных сроках трансплантация стволовых клеток способствует ускорению процесса восстановления функции сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ научной литературы, в которой приводятся результаты исследований, направленных на совершенствование технологий клеточной терапии и регенеративной медицины, к сожалению, свидетельствует об отставании развития отечественной регенеративной медицины в офтальмологической практике от международных аналогов, что в основном связано с отсутствием необходимого законодательного фундамента. Успешные и результативные исследования стволовых клеток, а также стремительный рост распространенности инкурабельных заболеваний указывают на необходимость устранения данной проблемы.

Литература

- Reibaldi M., Longo A., Pulvirenti A. et al. Geo-Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration: New Clues Into the Pathogenesis. *Am J Ophthalmol.* 2016;161:78–93. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.09.031.
- Bhutto I., Luttly G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med.* 2012;33:295–317. DOI: 10.1016/j.mam.2012.04.005.

- Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б. Возрастная макулярная дегенерация. Американская академия офтальмологии, Экспертный совет по возрастной макулярной дегенерации, Межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов. СПб.: Н-Л; 2009.
- Curcio C.A. Antecedents of soft drusen, the specific deposits of age-related macular degeneration, in the biology of human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:AMD182–AMD194. DOI: 10.1167/iovs.18-24883.
- Fernández-Robredo P., Sancho A., Johnen S. et al. Current Treatment Limitations in Age-Related Macular Degeneration and Future Approaches Based on Cell Therapy and Tissue Engineering. *Journal of Ophthalmology.* 2014;510285. DOI: 10.1155/2014/510285.
- Singer M. Advances in the management of macular degeneration. *F1000Prime Rep.* 2014;6:29. DOI: 10.12703/P6-29.
- Wong W.L., Su X., Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2014;2:106–116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- Shaw P.X., Stiles T., Douglas C. et al. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. *AIMS Mol Sci.* 2016;3(2):196–221. DOI: 10.3934/molsci.2016.2.196.
- Al-Zamil W.M., Yassin S.A. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clinical interventions in aging.* 2017;12:1313–1330. DOI: 10.2147/CIA.S143508.
- Biesemeier A., Taubitz T., Julien S. et al. Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging.* 2014;35(11):2562–2573. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.003.
- Kijlstra A., Berendschot T.T. Age-related macular degeneration: a complementopathy. *Ophthalmic Res.* 2015;54(2):64–73. DOI: 10.1159/000432401.
- Shaw P.X., Stiles T., Douglas C. et al. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. *AIMS Mol Sci.* 2016;3(2):196–221. DOI: 10.3934/molsci.2016.2.196.
- Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П. Офтальмология, национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
- Горбунов А.В., Осокина Ю.Ю. Современная тактика лечения дистрофических заболеваний сетчатки у пациентов старшей возрастной группы. *Успехи геронтологии.* 2010;23(4):636–643.
- Enseleit F., Michels S., Sudano I. et al. SAVE-AMD: Safety of VEGF Inhibitors in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica.* 2017;238(4):205–216. DOI: 10.1159/000478665.
- Cheng S.K., Park E.Y., Pehar A. et al. Current Progress of Human Trials Using Stem Cell Therapy as a Treatment for Diabetes Mellitus. *Am. J. Stem Cells.* 2016;5:74–86. PMID: 27853629.
- Kumar A., Narayanan K., Chaudhary R.K. et al. Current Perspective of Stem Cell Therapy in Neurodegenerative and Metabolic Diseases. *Mol. Neurobiol.* 2016. DOI: 10.1007/s12035-016-0217-4.
- Holan V., Trosan P., Cejka C. et al. 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;4(9):1052–1046. DOI: 10.5966/sctm.2015-0039.
- Junyi L., Na L., Yan J. Mesenchymal stem cells secrete brain-derived neurotrophic factor and promote retinal ganglion cell survival after traumatic optic neuropathy. *Craniofac Surg.* 2015;26(2):548–552. DOI: 10.1097/SCS.0000000000001348.
- Trounson A., DeWitt N.D. Pluripotent stem cells progressing to the clinic. *Nature reviews Molecular cell biology.* 2016;17(3):194–200. DOI: 10.1038/nrm.2016.10.
- Суббот А.М., Каспарова Е.А. Обзор подходов к клеточной терапии в офтальмологии. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(5):74–81. DOI: 10.17116/oftalma2015131574-81.
- Tucker B.A., Mullins R.F., Stone E.M. Stem cells for investigation and treatment of inherited retinal disease. *Human Mol Genet.* 2014;23:9–16. DOI: 10.1093/hmg/ddu124.
- Whiting P., Kerby J., Coffey P. et al. Progressing a human embryonic stem-cell-based regenerative medicine therapy towards the clinic. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370:20140375. DOI: 10.1098/rstb.2014.0375.
- Zhao C., Wang Q., Temple S. Stem cell therapies for retinal diseases: recapitulating development to replace degenerated cells. *Development.* 2017;144(8):1368–1381. DOI: 10.1242/dev.133108.
- Rajashekhar G. Mesenchymal stem cells: new players in retinopathy therapy. *Frontiers in endocrinology.* 2014;5:59. DOI: 10.3389/fendo.2014.00059.
- Bhattacharya S., Gangaraju R., Chaum E. Recent Advances in Retinal Stem Cell Therapy. *Curr Mol Biol Rep.* 2017;3(3):172–182. DOI: 10.1007/s40610-017-0069-3.
- Limoli P.G., Limoli C., Vingolo E.M. et al. Cell surgery and growth factors in dry age-related macular degeneration: visual prognosis and morphological study. *Oncotarget.* 2016;7(30):46913–46923. DOI: 10.18632/oncotarget.10442.
- Jha B.S., Bharti K. Regenerating Retinal Pigment Epithelial Cells to Cure Blindness: A Road Towards Personalized Artificial Tissue. *Current stem cell reports.* 2015;1(2):79–91. DOI: 10.1007/s40778-015-0014-4.
- Soleimannejad M., Ebrahimi-Barough S., Nadri S. et al. Retina tissue engineering by conjunctiva mesenchymal stem cells encapsulated in fibrin gel: Hypotheses on novel approach to retinal diseases treatment. *Medical hypotheses.* 2017;101:75–77. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.02.019.
- Liu Y., Xu H.W., Wang L. et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium transplants as a potential treatment for wet age-related macular degeneration. *Cell Discov.* 2018;4:50. DOI: 10.1038/s41421-018-0053-y.
- Cruz L., Fynes K., Georgiadis O. et al. Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration. *Nat Biotechnol.* 2018;36(4):328–337. DOI: 10.1038/nbt.4114.
- Souied E., Pulido J., Staurengi G. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration *N Engl J Med.* 2017;376(11):1038–1046. DOI: 10.1056/NEJMoa1608368.

33. Idelson M., Alper R., Obolensky A. et al. Immunological Properties of Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells. *Stem Cell Reports*. 2018;11(3):681–695. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.07.009.
34. Papapetrou E.P. Induced pluripotent stem cells, past and future. *Science*. 2016;353(6303):991–992. DOI: 10.1126/science.aai7626.
35. Karagiannis P., Yamanaka S. The fate of cell reprogramming. *Nat Methods*. 2014;11(10):1006–1008. DOI: 10.1038/nmeth.3109.
36. Hirami Y., Osakada F., Takahashi K. et al. Generation of retinal cells from mouse and human induced pluripotent stem cells. *Neuroscience letters*. 2009;458(3):126–131. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.04.035.
37. Yoshida T., Ozawa Y., Suzuki K. et al. The use of induced pluripotent stem cells to reveal pathogenic gene mutations and explore treatments for retinitis pigmentosa. *Molecular brain*. 2014;7:45. DOI: 10.1186/1756-6606-7-45.
38. Tanaka T., Yokoi T., Tamalu F. et al. Generation of retinal ganglion cells with functional axons from human induced pluripotent stem cells. *Scientific reports*. 2015;5:8344. DOI: 10.1038/srep08344.
39. Riazifar H., Jia Y., Chen J. et al. Chemically induced specification of retinal ganglion cells from human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Stem cells translational medicine*. 2014;3(4):424–432. DOI: 10.5966/sctm.2013-0147.
40. Gonzalez G., Sasamoto Y., Ksander B.R. et al. Limbal stem cells: identity, developmental origin, and therapeutic potential. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2018;7(2):10.1002/wdev.303. DOI: 10.1002/wdev.303.
41. Борзенко С.А., Онищенко Н.А., Тонаева Х.Д. и др. Лимбальные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки: способ выделения и органного культивирования. *Гены и клетки*. 2010;5(3):17–18.
42. Кошелева Н.В., Сабурова И.М., Зурина И.М. и др. Технология создания мультипотентных сфероидов из мезенхимных стромальных клеток лимба для репарации поврежденных тканей глаза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016;60(4):160–167. DOI: 10.25557/0031-2991.2016.04.160-167.
43. Сабурова И.Н., Колокольцова Т.Д., Копаев С.Ю. и др. Опыты культивирования клеток переднего эпителия роговицы глазного яблока человека. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014;58(4):120–126.
44. Казанцев А.Д., Островский Д.С., Борзенко С.А. Результаты разработки протокола выделения и культивирования заднего эпителия роговицы человека. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2017;4(19):50–52.
45. 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;4:105–108.
46. Борзенко С.А., Хубецова М.Х., Сабурова И.Н. и др. Применение 3D-клеточных технологий в лечении нейродегенеративных заболеваний глаз. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;20(2):11–16.
47. Борзенко С.А., Хубецова М.Х., Гаврилова Н.А. и др. Нейротрофические факторы и клеточная терапия в лечении глаукомной оптической нейропатии. *Офтальмохирургия*. 2016;1(1):78–84.
48. Белья Ю.А., Темнов А.А., Терещенко А.В., Миргородская С.А. Мезенхимальные стволовые клетки с магнитными частицами для субретинального введения в офтальмологии. *Офтальмология*. 2013;10(3):72–74.
13. Avetisov S.E., Yegorov Ye.A., Moshetova L.K., Neroyev V.V., Takhchidi Kh.P. *Ophthalmology, National guide*. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
14. Gorbunov A.V., Osokina Yu.Yu. Modern tactics of the dystrophic retina disease treatment of patients of the elder age group. *Advances in gerontology*. 2010;23(4):636–643 (in Russ.).
15. Enseleit F., Michels S., Sudano I. et al. SAVE-AMD: Safety of VEGF Inhibitors in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2017;238(4):205–216. DOI: 10.1159/000478665.
16. Cheng S.K., Park E.Y., Pehar A. et al. Current Progress of Human Trials Using Stem Cell Therapy as a Treatment for Diabetes Mellitus. *Am. J. Stem Cells*. 2016;5:74–86. PMID: 27853629.
17. Kumar A., Narayanan K., Chaudhary R.K. et al. Current Perspective of Stem Cell Therapy in Neurodegenerative and Metabolic Diseases. *Mol. Neurobiol*. 2016. DOI: 10.1007/s12035-016-0217-4.
18. Holan V., Trosan P., Cejka C. et al. A comparative study of the therapeutic potential of mesen-chymal stem cells and limbal epithelial stem cells for ocular surface reconstruction. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(9):1052–1046. DOI: 10.5966/sctm.2015-0039.
19. Junyi L., Na L., Yan J. Mesenchymal stem cells secrete brain-derived neurotrophic factor and promote retinal ganglion cell survival after traumatic optic neuropathy. *Craniofac Surg*. 2015;26(2):548–552. DOI: 10.1097/SCS.0000000000001348.
20. Trounson A., DeWitt N.D. Pluripotent stem cells progressing to the clinic. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2016;17(3):194–200. DOI: 10.1038/nrm.2016.10.
21. Subbot A.M., Kasparova E.A. Review of approaches to cell therapy in ophthalmology. *Vestnik oftal'mologii*. 2015;131(5):74–81 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2015131574-81.
22. Tucker B.A., Mullins R.F., Stone E.M. Stem cells for investigation and treatment of inherited retinal disease. *Human Mol Genet*. 2014;23:9–16. DOI: 10.1093/hmg/ddu124.
23. Whiting P., Kerby J., Coffey P. et al. Progressing a human embryonic stem-cell-based regenerative medicine therapy towards the clinic. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370:20140375. DOI: 10.1098/rstb.2014.0375.
24. Zhao C., Wang Q., Temple S. Stem cell therapies for retinal diseases: recapitulating development to replace degenerated cells. *Development*. 2017;144(8):1368–1381. DOI: 10.1242/dev.133108.
25. Rajashekhar G. Mesenchymal stem cells: new players in retinopathy therapy. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:59. DOI: 10.3389/fendo.2014.00059.
26. Bhattacharya S., Gangaraju R., Chaum E. Recent Advances in Retinal Stem Cell Therapy. *Curr Mol Biol Rep*. 2017;3(3):172–182. DOI: 10.1007/s40610-017-0069-3.
27. Limoli P.G., Limoli C., Vingolo E.M. et al. Cell surgery and growth factors in dry age-related macular degeneration: visual prognosis and morphological study. *Oncotarget*. 2016;7(30):46913–46923. DOI: 10.18632/oncotarget.10442.
28. Jha B.S., Bharti K. Regenerating Retinal Pigment Epithelial Cells to Cure Blindness: A Road Towards Personalized Artificial Tissue. *Current stem cell reports*. 2015;1(2):79–91. DOI: 10.1007/s40778-015-0014-4.
29. Soleimannejad M., Ebrahimi-Barough S., Nadri S. et al. Retina tissue engineering by conjunctiva mesenchymal stem cells encapsulated in fibrin gel: Hypotheses on novel approach to retinal diseases treatment. *Medical hypotheses*. 2017;101:75–77. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.02.019.
30. Liu Y., Xu H.W., Wang L. et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium transplants as a potential treatment for wet age-related macular degeneration. *Cell Discov*. 2018;4:50. DOI: 10.1038/s41421-018-0053-y.
31. Cruz L., Fynes K., Georgiadis O. et al. Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration. *Nat Biotechnol*. 2018;36(4):328–337. DOI: 10.1038/nbt.4114.
32. Souied E., Pulido J., Staurengi G. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration *N Engl J Med*. 2017;376(11):1038–1046. DOI: 10.1056/NEJMoa1608368.
33. Idelson M., Alper R., Obolensky A. et al. Immunological Properties of Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells. *Stem Cell Reports*. 2018;11(3):681–695. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.07.009.
34. Papapetrou E.P. Induced pluripotent stem cells, past and future. *Science*. 2016;353(6303):991–992. DOI: 10.1126/science.aai7626.
35. Karagiannis P., Yamanaka S. The fate of cell reprogramming. *Nat Methods*. 2014;11(10):1006–1008. DOI: 10.1038/nmeth.3109.
36. Hirami Y., Osakada F., Takahashi K. et al. Generation of retinal cells from mouse and human induced pluripotent stem cells. *Neuroscience letters*. 2009;458(3):126–131. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.04.035.
37. Yoshida T., Ozawa Y., Suzuki K. et al. The use of induced pluripotent stem cells to reveal pathogenic gene mutations and explore treatments for retinitis pigmentosa. *Molecular brain*. 2014;7:45. DOI: 10.1186/1756-6606-7-45.
38. Tanaka T., Yokoi T., Tamalu F. et al. Generation of retinal ganglion cells with functional axons from human induced pluripotent stem cells. *Scientific reports*. 2015;5:8344. DOI: 10.1038/srep08344.
39. Riazifar H., Jia Y., Chen J. et al. Chemically induced specification of retinal ganglion cells from human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Stem cells translational medicine*. 2014;3(4):424–432. DOI: 10.5966/sctm.2013-0147.
40. Gonzalez G., Sasamoto Y., Ksander B.R. et al. Limbal stem cells: identity, developmental origin, and therapeutic potential. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2018;7(2):10.1002/wdev.303. DOI: 10.1002/wdev.303.
41. Борзенко С.А., Онищенко Н.А., Тонаева Х.Д. и др. Лимбальные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки: методика выделения и органного культивирования. *Гены и клетки*. 2010;5(3):17–18 (in Russ.).

References

1. Reibaldi M., Longo A., Pulvirenti A. et al. Geo-Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration: New Clues Into the Pathogenesis. *Am J Ophthalmol*. 2016;161:78–93. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.09.031.
2. Bhutto I., Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med*. 2012;33:295–317. DOI: 10.1016/j.mam.2012.04.005.
3. Astakhov Yu.S., Lisochnina A.B. Age-related macular degeneration. *American Academy of Ophthalmology, Expert Council for age-related macular degeneration, Association of ophthalmologists*. Spb.: N-L; 2009 (in Russ.).
4. Curcio C.A. Antecedents of soft drusen, the specific deposits of age-related macular degeneration, in the biology of human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:AMD182-AMD194. DOI: 10.1167/iovs.18-24883.
5. Fernández-Robredo P., Sancho A., Johnen S. et al. Current Treatment Limitations in Age-Related Macular Degeneration and Future Approaches Based on Cell Therapy and Tissue Engineering. *Journal of Ophthalmology*. 2014;510285. DOI: 10.1155/2014/510285.
6. Singer M. Advances in the management of macular degeneration. *F1000Prime Rep*. 2014;6:29. DOI: 10.12703/P6-29.
7. Wong W.L., Su X., Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health*. 2014;2:106–116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
8. Shaw P.X., Stiles T., Douglas C. et al. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. *AIMS Mol Sci*. 2016;3(2):196–221. DOI: 10.3934/mols-ci.2016.2.196.
9. Al-Zamil W.M., Yassin S.A. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clinical interventions in aging*. 2017;12:1313–1330. DOI: 10.2147/CIA.S143508.
10. Biesemeier A., Taubitz T., Julien S. et al. Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging*. 2014;35(11):2562–2573. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.003.
11. Kijlstra A., Berendschot T.T. Age-related macular degeneration: a complementopathy. *Ophthalmic Res*. 2015;54(2):64–73. DOI: 10.1159/000432401.
12. Shaw P.X., Stiles T., Douglas C. et al. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. *AIMS Mol Sci*. 2016;3(2):196–221. DOI: 10.3934/mols-ci.2016.2.196.

42. Kosheleva N.V., Saburina I.M., Zurina I.M. et al. The Technology of Obtaining Multipotent Spheroids from Limbal Mesenchymal Stromal Cells for Reparation of Injured Eye Tissues. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016;60(4):160–167 (in Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2016.04.160-167.
43. Saburina I.N., Kolokoltsova T.D., Kopaev S.Y. et al. Experience of culturing anterior epithelial corneal cells from human eye ball. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014;58(4):120–126 (in Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2014.04.120-126.
44. Kazantsev A.D., Ostrovsky D.S., Borzenok S.A. The results of the development of the protocol for isolating and cultivating the posterior epithelium of the human cornea. *Vestnik Soveta molodykh uchonykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2017;4(19):50–52 (in Russ.).
45. Kazantsev A.D., Ostrovsky D.S., Gerasimov M.Yu., Borzenok S.A. Study of experimental methods for isolating and cultivating human corneal endothelium cells. *Modern technologies in ophthalmology*. 2017;4:105–108 (in Russ.).
46. Borzenok S.A., Khubetsova M.Kh., Saburina I.N. et al. The use of 3D-cell technologies in the treatment of neurodegenerative eye diseases. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2017;20(2):11–16 (in Russ.).
47. Borzenok S.A., Khubetsova M.K., Gavrilova N.A. et al. Neurotrophic factors and cell therapy in the treatment of glaucomatous optic neuropathy. *Oftal'mokhirurgiya*. 2016;(1):78–84 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2016-1-78-84.
48. Bely Y.A., Temnov A.A., Tereshchenko A.V., Mirgorodskaya S.A. Mesenchymal stem cells with magnetic particles for the subretinal injection in ophthalmology. *Ophthalmology in Russia*. 2013;10(3):72–74 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2013-3-72-74.

Сведения об авторах:

¹Мошетьова Лариса Константиновна — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID iD: 0000-0002-5899-2714;

¹Абрамова Ольга Игоревна — аспирант кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-6156-6126;

^{2,3}Сабурина Ирина Николаевна — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией, ORCID iD 0000-0003-2014-2535;

¹Туркина Ксения Ивановна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии. ORCID iD 0000-0002-4989-7467.

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

²НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 7, корп. 2.

³ФГБНУ «НИИОПП». Россия, 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Контактная информация: Абрамова Ольга Игоревна, e-mail: abramovao2019@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 17.07.2019.

About the authors:

¹Larisa K. Moshetova — MD, PhD, Academician of RAS, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD: 0000-0002-5899-2714;

¹Olga I. Abramova — MD, postgraduate student of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-6156-6126;

^{2,3}Irina N. Saburina — PhD, Professor, Principal Researcher, Head of Laboratory, ORCID iD 0000-0003-2014-2535;

¹Kseniya I. Turkina — MD, PhD, associate professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-4989-7467.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation.

²Institute for Molecular and Personalized Medicine. 7, Build. 2, 2nd Botkinskiy Pass., Moscow, 125284, Russian Federation.

³Institute of General Pathology and Pathophysiology. 8, Baltijskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation.

Contact information: Olga I. Abramova, e-mail: abramovao2019@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 17.07.2019.