

Т.И. Биккузин

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
В ЛЕЧЕНИИ РОГОВИЧНОЙ ДИСТРОФИИ ГЛАЗА***ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Низкая эффективность терапевтического лечения, частые случаи отторжения трансплантата и недостаток донорского материала обуславливают необходимость поиска более совершенных методов лечения роговичных дистрофий глаза. В статье описаны возможности современных стволовых клеточных технологий в лечении дистрофических изменений роговицы, рассмотрены типы стволовых клеток, их особенности, обсуждаются успехи клинического применения стволовых клеток в комплексном лечении заболеваний роговицы.

Ключевые слова: стволовая клетка, офтальмология, дистрофия роговицы, клеточная терапия, трансплантология.

T.I. Bikkuzin

**STEM CELLS USE PERSPECTIVES IN TREATMENT
OF HUMAN CORNEAL DYSTROPHY**

Low efficacy of therapy, frequent transplant rejections and lack of donor material determine the necessity to look for more advanced methods to treat corneal dystrophies. This paper describes potential of up-to-date stem cell technologies in treatment of corneal dystrophies. The article views the types of stem cells, their features. Success of clinical application of stem cells in a complex treatment of corneal diseases are also discusses here.

Key words: stem cell, ophthalmology, corneal dystrophy, cell therapy, transplantology.

Одной из ведущих причин слепоты и слабовидения в мире является дистрофия роговицы. Значительной части пациентов с тяжелой формой данной патологии проводят трансплантацию роговицы (сквозную или послойную). В 2000 году на территории США для трансплантации было использовано более 45000 единиц роговичного донорского материала. За последние 10 лет частота клинических случаев, требующих трансплантации, увеличилась вследствие динамического развития катарактальной хирургии и ламинарной кератопластики [18]. Однако современные методы кератопластики имеют ряд нерешенных проблем, таких как: дефицит донорского материала, отторжение трансплантата, внутриглазное кровотечение и нарушение внутриглазного давления в послеоперационный период. Многообещающим направлением медицины, лишенным данных недостатков, являются стволовые клеточные технологии.

Впервые термин «стволовая клетка» («Stammzelle») был дан российским ученым Александром Максимовым в 1908 году [33]. Till и MacCulloch в 1963 году доказали, что кроветворные клетки мыши содержат родоначальные элементы, способные восстанавливать кроветворение всех линий дифференцировки [9]. В последующие годы многие ученые, среди которых были М. Kaufman, М. Evans, J. Tomson, S. Yamanaka, внесли весомый вклад в развитие учения о стволовых клетках [15,48,51]. В 1999 году по версии журнала «Science» открытие эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) было признано тре-

тым по значимости событием в биологии после расшифровки двойной спирали ДНК и программы «Геном человека» [1].

Стволовые клетки (СК) представляют собой пул запасных недифференцированных клеток организма, способных к самовоспроизведению в течение всей жизни и дифференцировке в специализированные ткани [1,29]. Если СК культивируются не в условиях организма, то они не подчиняются правилу Хейфлика, согласно которому клетка должна пройти определённый период циклов размножения, после чего она прекращает размножаться [23]. СК по своему происхождению делят на эмбриональные, фетальные, СК пуповинной крови, соматические стволовые клетки взрослого человека и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки [3, 29].

С 5-го по 75-й день эмбрионального развития из зародыша человека можно выделить эмбриональные стволовые клетки. Они плюрипотентны, т.е. способны дифференцироваться в практически любые клеточные линии человека. Мультипотентные СК можно получить из абортного материала или из плацентарно-пуповинной крови, собранной после рождения ребенка. Потенциал мультипотентных клеток, как правило, ограничен пределами одного зародышевого листка [3,4,29].

СК содержатся в организме взрослого человека. В настоящее время описаны гемопоэтические, эпидермальные, мезенхимальные, невральные, СК печени, пульпы зуба, слизистой полости рта, лимба роговицы и др. Пред-

полагается, что такие тканеспецифичные соматические стволовые клетки (ССК) способны дифференцироваться только в определенный тип ткани, т.е. они являются (уни-) бипотентными. Однако согласно данным исследований за последние десятилетия мезенхимальные стволовые клетки (МСК), обнаруженные практически во всех тканях и органах человека, могут считаться мультипотентными [3,30].

Новую волну интереса к стволовым клеткам в 2006 году породило открытие индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) нобелевским лауреатом S. Yamanaka [48]. Де-факто, это соматические клетки, перепрограммированные до состояния потентности стволовых клеток с помощью экспрессии генов всего четырех транскрипционных факторов: Oct4, Sox2, c-Мус, Klf4. Полученные клетки приобретают способность к бесконечному самообновлению и имеют дифференционный потенциал, сравнимый с ЭСК. Возможность получения аутогенных ИПСК от пациента и дифференциация их в безлимитный источник органоспецифичных тканей, не подверженных иммунологическим реакциям со стороны реципиента, открывает множество разнообразных путей применения данной технологии в практической медицине ближайшего будущего [48,49]. В настоящее время можно выделить два основных клинических направления применения стволовых клеток:

1. Клеточная терапия – введение в организм суспензии стволовых и (или) соматических специализированных клеток для стимуляции роста, репарации или регенерации тканей.

2. Трансплантация биоинженерных клеточно-тканевых конструкций – создание имплантата на основе трехмерной биополимерной матрицы, засеянной СК, для полной или частичной компенсации поврежденных тканей и восстановления их специфических функций.

По мнению ряда исследователей с помощью биоинженерных конструкций искусственной роговицы представляется возможным добиться не только прозрачности, заданной рефракции и восстановления предметного зрения, но и исключить риск переноса опасных инфекций от донора реципиенту, нивелировать риск развития реакции отторжения, а также свести к минимуму иммуносупрессивную терапию [2].

Ведущие страны мира проводят исследования по возможному применению СК при лечении самых различных заболеваний. Основное внимание в ходе этих экспериментов и

исследований уделялось изучению особенностей поведения СК в лабораторных условиях, а также разработке методик дифференцировки СК. В последние десятилетия разработка методик велась на доклиническом уровне: доказана была безопасность применения СК, их иммуномодулирующая активность и способность к распределению в тканях организма. Сегодня в медицинской практике во всем мире уже используют протоколы с применением СК в неврологии, дерматологии, эндокринологии, ортопедии, при лечении сердечно-сосудистых, аутоиммунных и многих других заболеваний. Кроме того, вся разработанная технология печати органов на биопринтерах так или иначе базируется на использовании СК [4, 30]. Такой широкий спектр возможностей применения СК в регенеративной медицине обусловлен их шестью ключевыми особенностями [4,29,30,49]:

- состояние неспециализированности – клетки не выполняют никакой специальной работы в организме, ограничиваясь ролью «резервного пула»;

- асимметричное деление – при митозе СК образуются две дочерние клетки, одна из которых является полной копией материнской и способна самообновляться, а вторая изначально детерминирована и обладает определенной потенцией к дифференцировке [3];

- потентность – СК является прародительницей более 240 типов клеток нашего организма;

- «паракринный эффект» – СК выделяют в организм особую группу биологически активных веществ, которые оказывают противовоспалительное, трофическое или иммуномодулирующее действия на восстанавливаемую ткань [27];

- эффект пластичности – более свойственен для высокопотентных СК. При введении обратно в организм после культивирования СК способны принимать фенотип той ткани, в которую они попали;

- эффект «Хоуминга»/хемотаксиса – способность тканеспецифичных СК находить зону повреждения и фиксироваться в ней, следуя биохимическим сигналам, поступающим из области, нуждающейся в этих клетках.

Во многом благодаря этим особенностям СК занимают сегодня позиции фактора, определяющего будущее медицины. В частности, офтальмология одной из первых медицинских наук успешно использовала СК для регенеративного лечения тканей глаза. С каждым годом увеличивается число работ, по-

священных применению СК при лечении целого ряда глазных патологий [18,24].

Роговицей называют прозрачную аваскулярную ткань, которая в сочетании со склерой образует наружную часть глаза и выступает в качестве основного барьера против инфекции и механического повреждения внутренних структур глаза. Она состоит из трех клеточных слоев: эпителия, стромы и эндотелия и двух интерфейсов: боуеновой мембраны и десцементовой оболочки [14,55].

Некоторые дистрофические роговичные явления связаны со стволовыми клетками. В здоровом человеческом организме лимбальные стволовые клетки (ЛСК) должны обеспечивать гомеостаз эпителия и стромы. Однако при некоторых патологических нарушениях (травматические повреждения вследствие термических и химических ожогов, поражение роговицы из-за применения контактных линз, синдром Стивенса–Джонсона, глазной пемфигоид и др.) возникают дефицит или полное отсутствие лимбальных стволовых клеток, что приводит к нарушению регенерации эпителия роговицы [39,44].

Лимбальные стволовые клетки

В начале 2000-х годов в офтальмологии были разработаны методики трансплантации роговицы с применением культивированных СК, терапевтическая роль которых заключалась в оказании противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов, что способствовало быстрой регенерации роговицы. Наиболее приоритетном направлением роговичной клеточной терапии является использование ЛСК, которые по сути являются униотентными ССК [16,24,38,42]. В 2008 году канадская группа ученых опубликовала свои данные по трансплантации ЛСК и наблюдению за 8 пациентами на протяжении 9-и лет после трансплантации. В результате лечения у всех пациентов наблюдались улучшение зрения и реэпитализация роговицы [16]. Культивирование ЛСК *ex vivo* на подложке (например на амниотической мембране или искусственной мембране) является наиболее перспективным методом биореплантации поврежденных тканей роговицы при заболеваниях, связанных с дефицитом СК. Благодаря минимально инвазивной биопсии здорового участка лимба (этого же глаза или неповрежденного) выполняют технику культивирования ЛСК на подложке *in vitro* и затем вживляют их в пострадавший глаз. Многие группы ученых успешно опробовали данную методику на животных моделях [4,8,38,40]. В 2010 году были опубликованы результаты ряда клинических

работ по применению данного метода на пациентах с дефицитом лимбальных стволовых клеток [41]. Группа испанских ученых во главе с G. Pellegrini пролечили 112 пациентов, у 86 из которых зрение вернулось [8]. Метод заключается в следующем: неповрежденный участок ткани глаза, содержащий ЛСК, культивируется на подложке из модифицированного фибриноподобного полимера, который деградирует через некоторое время после трансплантации. Специально подобранная микросреда позволяет размножать ЛСК *in vitro* гораздо быстрее, чем они размножались бы в естественных условиях при постоянном воспалительном процессе. Пригодным для трансплантации считается фрагмент, содержащий более 3000 СК. В 2014 году авторы работы получили разрешение Европейского медицинского агентства на применение данной методики под названием «Holoclar», основанной на использовании аутогенных стволовых клеток пациента для лечения заболеваний глаз. Официальное признание подтверждает безопасность и воспроизводимость их методики.

Последние 12 лет в Японии весьма эффективно действует правительственная программа поддержки научных исследований по применению СК в офтальмологии. Например, благодаря этой программе в 2007 году японским ученым из Токийского университета удалось из одной лишь ЛСК спустя 4 недели вырастить роговицу диаметром 2 см [8]. Источником ССК для роговичной клеточной терапии помимо лимба может быть слизистая оболочка рта [38]. В настоящее время большое количество пациентов в Японии были пролечены лимбальными клетками, выращенными из СК слизистой оболочки ротовой полости самого пациента, пересаженными в роговицу. В 75% случаев удалось достичь хороших оптических результатов [50].

В 2014 году Shortt A.J. et al. описали клинический случай применения ЛСК-терапии для лечения пациента с синдромом Стивенса – Джонсона [45]. В течение первых двух лет наблюдались улучшение зрения и уменьшение воспалительных процессов роговицы, однако из-за прогрессирования заболевания на третий год показатели остроты зрения стали снижаться.

В 2013 году Natou et al. провели эксперимент по дифференциации человеческих ЛСК в эндотелиоподобные клетки роговицы (ЭпКР) [19]. Вслед за этим в 2017 году они успешно получают ЭпКР из соматических клеток – предшественниц кожи человека. По-

лученные клетки были позитивны к маркерам, специфичным эндотелию, среди которых были: AQP1, ZO-1, Na⁺-K⁺-ATPase, N-cadherin, VE-cadherin и Vimentin. Кроме того, роговичные трансплантаты с ЭпКР демонстрировали улучшение прозрачности и прирост толщины роговицы на кроличьих моделях в период 8-дневного наблюдения [19, 25].

Мезинхимальные стволовые клетки

Согласно мнению большинства исследователей, несмотря на то, что роговица в процессе органогенеза берет свое начало из эктодермального листка, мигрирующие МСК также играют важную роль в её формировании [5,54]. Таким образом, с начала 2000-х годов множество исследовательских работ были посвящены изучению воздействия МСК при различных повреждениях роговицы [14,27]. МСК представляют собой примитивные клетки-предшественницы, дающие начало различным типам биологических тканей, развивающихся из мезенхимы: костной, жировой, хрящевой и ряду других, а также органоспецифическим клеткам (гепатоциты, кардиоциты) [7]. Наиболее доступными источниками получения МСК являются жировая ткань и костный мозг. Leow et al. в своих исследованиях на кроликах использовали человеческие МСК, выделенные из костного мозга [32]. В данной работе был продемонстрирован свойственный некоторым СК эффект «Хоминга». МСК, вводимые системно, достигали поврежденных участков глаза и подвергались дифференцировке в роговичные стромальные клетки (кератоциты). На всем протяжении исследования (70 дней) у животных не отмечалось появлений новообразований. Другая группа ученых Ke et al. наблюдали положительный терапевтический эффект при введении аутологичных костно-мозговых МСК крысам с химическим ожогом роговицы. В результате лечения отмечались восстановление роговичного эпителия, уменьшение воспаления и неоваскуляризации и увеличения экспрессии противовоспалительных цитокинов [28].

В 2015 году было опубликовано несколько научных работ об успешном применении МСК при синдроме сухого глаза на животных [31, 52]. Villatoro et al. провели эксперимент, в котором в ткани слезных желез подопытных собак были введены МСК, выделенные из жировой ткани человека [52]. По истечении 9 месяцев на основе некоторых показателей (изменений роговицы, характера отделяемого из глаз, наличия конъюнктивальной инъекции) наблюдались признаки улуч-

шения состояния тканей слезных желез. Omoto et al. продемонстрировали опыт с успешным применением аутологичных МСК костного мозга при кератопластике на примере мышинной модели [37]. При системном введении меченых МСК, спустя 3 часа после пересадки роговицы, СК мигрировали в воспаленный участок глаза и оказывали ингибирующий эффект на локальные иммунологические реакции, что в итоге способствовало приживлению трансплантата.

Помимо стволовой клеточной терапии МСК неоднократно применялись в качестве трансплантатного материала. Alio del Barrio et al. были проведены эксперименты на животных по трансплантации человеческих МСК из жировой ткани в аллографте. Результаты исследования продемонстрировали высокую биосовместимость трансплантата и способность дифференцировки МСК в функциональные кератоциты, что подтверждалось экспрессией специфического маркера – кератокана [6]. Ученые разработали новую модель послойной кератопластики с применением аллогенной роговичной матрицы и аутологичных МСК, полученных при помощи простой процедуры липосакции.

Существует ряд научных публикаций по трансдифференцировке МСК в клетки роговицы [26,46,53]. В экспериментальной работе X. Wu et al. продемонстрировали улучшение прозрачности роговицы и увеличение ее толщины за счет трансплантации (присоединения) к задней поверхности роговицы желатиновой мембраны с культивируемыми на ней костно-мозговыми МСК. Однако верификация полученных клеток была проведена не в полной мере [53].

Эмбриональные и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

Несмотря на то, что сегодня практическое применение ССК уже оправдано с точки зрения понимания процессов морфогенеза и избежания онкологических осложнений, интерес ученых к ЭСК и ИПСК растет. Главным преимуществом плюрипотентных стволовых клеток является их универсальность, т.е. возможность комплексного лечения целого ряда заболеваний, что может значительно повысить эффективность и доступность клинического применения СК.

За последние 20 лет появились десятки научных публикаций по дифференциации ИПСК и ЭСК в различные клетки роговицы [12,13,34,35,43]. Имеющиеся опубликованные экспериментальные данные отражают стадии доклинических испытаний.

Группа ученых из Японии во главе с Hayashi R. с 2012 года продолжает публиковать результаты своих экспериментов по дифференциации ИПСК в разнотипные клетки глаза. Ими была создана двухмерная зонулярная биомодель, имитирующая органогенез глазных структур. Таким образом, исследователям удалось вывести культуры клеток сетчатки, хрусталика и эпителия роговицы. В ближайшем будущем ученые планируют получить клетки стромы и эндотелия роговицы [20,21,22].

На основе накопленных знаний о механизмах онтогенеза некоторые ученые попытались воссоздать трехмерные структуры человеческого глаза из плюрипотентных СК [17, 47]. В январе 2017 года James W. Foster et al. опубликовали работу о выращивании в течение 4-х месяцев трехмерной модели роговицы из ИПСК [17]. Результаты были верифицированы специфическими маркерами, характерными для эпителия, стромы и эндотелия роговицы.

Несомненно, возможности клеточных технологий выглядят многообещающими и, возможно даже принципиально изменят подходы к лечению в современной медицине. Однако, несмотря на накопленный мировой опыт применения СК при различных глазных заболеваниях, остается ряд острых проблем: слабое понимание механизмов стволовой клеточной терапии и трансплантологии, риск канцерогенности и возможные локальные изменения ДНК в послеоперационный период, а также правовые и этические проблемы способов получения некоторых видов СК. Помимо всего этого предметом обсуждения в трансплантологии роговицы являются вопросы полноценности роговичных клеточных линий, полученных из СК, и выбора мембраны – матрицы для посева клеток, а также разработка методики СК кератопластики и др. Описанные вопросы диктуют необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Сведения об авторе статьи:

Биккузин Тимур Ильдусович – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nbvnext00@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманов, И.К. Стволовые клетки животных (история и перспективы) / И.К. Абдрахманов // Ветеринарная патология. – 2005. – №1. – С.55-58.
2. Борзенко, С.А. Методологические и технические проблемы конструирования искусственной роговицы на базе 3D-клеточного культивирования / С.А. Борзенко [и др.] // Офтальмохирургия. – 2012. – № 4. – С. 9-12.
3. Меркулов, В.А. Проблемы и перспективы применения клеточной терапии в клинической практике / В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, С.М. Радаев // Ведомости ИЦЭСМП. – 2011. – №2. – С.35-38.
4. Adewumi O. Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative / O. Adewumi [et. al.] // J. Nat. Biotechnol. – 2007. – Vol. 25. – P.803-816.
5. Adler R. Molecular mechanisms of optic vesicle development: complexities, ambiguities and controversies / R. Adler, M.V. Canto-Soler // Dev. Biol. – 2007. – Vol. 305. – P. 1-13.
6. Alio del Barrio J. Acellular human corneal matrix sheets seeded with human adipose-derived mesenchymal stem cells integrate functionally in an experimental animal model / J. Alio del Barrio, M. Chiesa, N. Garagorri // Experimental Eye Research. – 2015. – Vol. 132. – P. 91-100.
7. Antonio U. Mesenchymal stem cells in health and disease / U. Antonio, M. Lorenzo, P. Vito // Macmillan Publishers Limited. – 2008. – Vol. 8. – P. 726-736.
8. Baylis O. 3 years of cultured limbal epithelial cell therapy: A review of the outcomes / O. Baylis, F. Figueiredo, C. Henein // J. Cell Biochem. – 2011. – Vol. 112. – P. 993-1002.
9. Becker A.J. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells / A.J. Becker, E.A. McCulloch, J.E. Till // J. Nature. – 1963. – Vol. 197. – P.452-454.
10. Boulton M. A comparative study of the therapeutic potential of mesenchymal stem cells and limbal epithelial stem cells for ocular surface reconstruction / M. Boulton, J. Albon // Biochemistry & Cell Biology. – 2004. – Vol. 36. – P.643-657.
11. Casaroli-Marano R. Potential Role of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) for Cell-Based Therapy of the Ocular Surface / R. Casaroli-Marano, N. Nieto-Nicolau, E. Martínez- Conesa. // Clinical Medicine. – 2015. – Vol. 4. – P. 318-342.
12. Chen P. Treatment with retinoic acid and lens epithelial cell-conditioned medium in vitro directed the differentiation of pluripotent stem cells towards corneal endothelial cell-like cells / P. Chen [et. al.] // Exp. Ther. Med. – 2015. – Vol. 9. – 351-360.
13. Cieślak-Pobuda A. Human induced pluripotent stem cell differentiation and direct transdifferentiation into corneal epithelial-like cells / A. Cieślak-Pobuda [et. al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7.
14. DelMonte D.W. Anatomy and physiology of the cornea / D.W. DelMonte, T. Kim // J. Cataract Refract Surg. – 2011. – Vol. 37. – P.588-598.
15. Evans M.J. Establishment in culture of pluripotential stem cells from mouse embryos / M.J. Evans, M. Kaufman // J. Nature. – 1981. – Vol. 292. – P.151-156.
16. Foster C. S. Limbal Stem Cell Transplantation // Ontario Health Technology Assessment Series. – 2008. – Vol. 8. – P. 1-28.
17. Foster J.W. Cornea organoids from human induced pluripotent stem cells / J.W. Foster [et. al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7.
18. Grottone G.T. Endothelial keratoplasty: evolution and horizons/ G.T. Grottone, N.C. Pereira, J.A.P. Gomez // J. Arq. Bras. Oftalmol. – 2012. – Vol. 75. – P.439-446.
19. Hatou S. Functional corneal endothelium derived from corneal stroma stem cells of neural crest origin by retinoic acid and Wnt/beta-catenin signaling / S. Hatou [et. al.] // Stem Cells Dev. – 2013. – Vol. 22. – P. 828-839.
20. Hayashi R. Generation of corneal epithelial cells from induced pluripotent stem cells derived from human dermal fibroblast and corneal limbal epithelium / R. Hayashi [et. al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – P. 136-143.
21. Hayashi R. Co-ordinated ocular development from human iPS cells and recovery of corneal function / R. Hayashi [et. al.] // Nature – 2016. – Vol. 531. – P. 376-380.
22. Hayashi R. Coordinated generation of multiple ocular-like cell lineages and fabrication of functional corneal epithelial cell sheets from human iPS cells / R. Hayashi [et. al.] // Nat Protoc. – 2017. – Vol. 12. – P. 683-696.
23. Hayflick L. The serial cultivation of human diploid cell strains / L. Hayflick, P.S. Moorhead // J. Cell Res. – 1961. – Vol. 253. – P.585-621.
24. Holan V. A comparative study of the therapeutic potential of mesenchymal stem cells and limbal epithelial stem cells for ocular surface reconstruction / V. Holan [et. al.] // Stem Cells Transl Med. – 2015. – Vol. 3. – 1052-1063.

25. Inagaki E. Skin-Derived Precursors as a Source of Progenitors for Corneal Endothelial Regeneration / E. Inagaki [et. al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2017. – Vol. 6. – P. 788-798.
26. Jiang T.S. Reconstruction of the corneal epithelium with induced marrow mesenchymal stem cells in rats / T.S. Jiang [et. al.] // *Mol. Vis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1304-1316.
27. Jiang Z. Paracrine effects of mesenchymal stem cells on the activation of keratocytes / Z. Jiang [et. al.] // *Br. J. Ophthalmol. Med.* – 2017.
28. Ke Y. Polysaccharide hydrogel combined with mesenchymal stem cells promotes the healing of corneal alkali burn in rats / Y. Ke, Y. Wu, X. Cui // *PLoS ONE* – 2015. – Vol. 19. – P. 1-18.
29. Kimbrel E.A. Pluripotent stem cells: The last 10 years / E.A. Kimbrel, R. Lanza // *J. Reg. Medicine.* – 2016. – Vol. 11. – P.831-847.
30. Kuroda Y. Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations / Y. Kuroda [et. al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol. 107. – P.8639-8643.
31. Lee M. J. Mesenchymal stem/stromal cells protect the ocular surface by suppressing inflammation in an experimental dry eye / M. J. Lee [et. al.] // *Mol. Ther.* – 2015. – Vol. 23. – P. 139-146.
32. Leow S. Safety and efficacy of human wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells therapy for retinal degeneration / S. Leow, C. Luu, M. Hairul Nizam // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1-20.
33. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere // *J. Folia Haematologica.* – 1909. – Vol. 8. – P.1-9.
34. McCabe K.L. Efficient generation of human embryonic stem cell-derived corneal endothelial cells by directed differentiation / K.L. McCabe [et. al.] // *PLoS One* – 2015. – Vol. 10.
35. Mikhailova A. Small-molecule induction promotes corneal epithelial cell differentiation from human induced pluripotent stem cells / A. Mikhailova [et. al.] // *Stem Cell Reports.* – 2014. – Vol. 2. – P. 219-231.
36. Nakamura T. The successful culture and autologous transplantation of rabbit oral mucosal epithelial cells on amniotic membrane / T. Nakamura, K. Endo, L. Cooper // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2003. – Vol. 44. – P. 106-116.
37. Omoto M. Mesenchymal stem cells home to inflamed ocular surface and suppress allosensitization in corneal transplantation / M. Omoto, K. Katikireddy, A. Rezazadeh // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 55. – P. 6631-6638.
38. Pathak M. Clinical transplantation of ex vivo expanded autologous limbal epithelial cells using a culture medium with human serum as single supplement: a retrospective case series / M. Pathak, S. Cholidis, K. Haug. // *Acta Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 91. – P. 769-775.
39. Pellegrini G. Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface / G. Pellegrini [et. al.] // *J Cell Biol.* – 1999. – Vol. 145. – P.769-782.
40. Pellegrini G. Concise review: Hurdles in a successful example of limbal stem cell-based regenerative medicine / G. Pellegrini, P. Rama, A. di Rocco // *Stem Cells.* – 2014. – Vol. 32. – P. 26-34.
41. Rama P. Limbal Stem-Cell Therapy and Long-Term Corneal Regeneration / P. Rama [et. al.] // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 147-155.
42. Sangwan V.S. Transforming ocular surface stem cell research into successful clinical practice / V.S. Sangwan [et. al.] // *Indian J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 62. – P. 29-40.
43. Sareen D. Differentiation of human limbal-derived induced pluripotentstem cells into limbal-like epithelium / D.Sareen [et. al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2014. – Vol. 3. – P. 1002-1012.
44. Shortt A.J. Characterization of the limbal epithelial stemcell niche: Novel imaging techniques permit in vivo observation and targeted biopsy of limbal epithelial stem cells / A.J. Shortt [et. al.] // *STEM CELLS.* – 2007. – Vol. 25. – P.1402-1409.
45. Shortt A.J. Three-Year outcomes of cultured limbal epithelial allografts in aniridia and Stevens-Johnson syndrome evaluated using the clinical outcome assessment in surgical trials assessment tool/ A.J. Shortt [et. al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2014. – Vol. 2. – P. 267-275.
46. Soh Y.Q. Translational issues for human corneal endothelial tissue engineering / Y.Q. Soh [et. al.] // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2016.
47. Susaimanickam P.J. Generating minicorneal organoids from human induced pluripotent stem cells / P.J. Susaimanickam [et. al.] // *Development.* – 2017. – Vol. 114. – P. 2338-2351.
48. Takahashi K. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors / K. Takahashi, S. Yamanaka // *J. Cell.* – 2006. – Vol. 126. – P.663-676.
49. Takahashi K. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factor s/ K. Takahashi [et. al.] // *Cell.* – 2007. – Vol. 131. – P.861-872.
50. Takeda K. Ocular surface reconstruction using the combination of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation and eyelid surgery for severe ocular surface disease / K. Takeda [et. al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 152. – P. 195-201.
51. Thomson J.A. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts / J.A. Thomson [et. al.] // *J. Science.* – 1998. – Vol. 282. – P.1145-1147.
52. Villatoro A. Use of adipose-derived mesenchymal stem cells in keratoconjunctivitis sicca in a canine model / A. Villatoro, V. Fernández, S. Claros // *BioMed Research International.* – 2015. – Vol. 22. – P. 51-62.
53. Wu X. Safety evaluation of intracameral and subconjunctival injection of a novel mucoadhesive polysaccharide isolated from Bletilla striata in rabbit eye / X. Wu, X. Yang, H. Jiang // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 28. – P. 369-380.
54. Yu W.Y. Progenitors for the corneal endothelium and trabecular meshwork: A potential source for personalized stem cell therapy in corneal endothelial diseases and glaucoma / W.Y. Yu [et. al.] // *J. Biomed.* – 2011. – Vol. 305.
55. Zavala J. Corneal endothelium: developmental strategies for regeneration // *J. Eye* – 2013. – Vol. 27. – P.579-588.

УДК 616.34:616.5-002(616-053)(04)

© О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, З.Р. Хисматуллина, 2017

О.Н. Зайнуллина¹, Д.В. Печкуров², З.Р. Хисматуллина¹
**ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА
 И ЕГО РОЛЬ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ**
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа
²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Самара

В статье приведен обзор современной научно-медицинской литературы, обобщающей результаты научных исследований микробиоты кишечника и его влияния на развитие и формирование атопического дерматита у детей. Микрофлора кишечника – сложное сообщество микроорганизмов с определенными качественными и количественными характеристиками.