

УДК 617.735:612.119

Клеточные технологии в лечении заболеваний сетчатки

АВETИСОВ С.Э., академик РАН, директор института¹;
ЕРИЧЕВ В.П., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе¹;
РАДАЕВ С.М., зам. руководителя проекта по научным исследованиям²;
ПАНЫШКИНА Л.А., научный сотрудник отдела глаукомы¹;
РЕЩИКОВА В.С., научный сотрудник отдела глаукомы¹.

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А;

²Криоцентр, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Опарина, 4.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

В статье проанализирован опыт применения клеточных технологий в лечении дегенеративных заболеваний сетчатки. В экспериментальных исследованиях доказана способность стволовых клеток к самообновлению, миграции, интеграции и последующей дифференцировке в большинство типов нервных клеток сетчатки, включая фоторецепторные. Описан опыт применения и осложнения, возникающие при применении следующих видов стволовых клеток: клеток пигментного эпителия, нейрональных стволовых клеток, мезенхимальных стволовых клеток, клеток костного мозга, стволовых клеток пуповинной крови, индуцированных

плюрипотентных стволовых клеток. Обсуждаются основные механизмы действия клеток, а именно: замещающая терапия и паракринный эффект. Отмечена роль стволовых клеток в индукции ангиогенеза, подавлении местной воспалительной реакции и апоптоза.

В заключении авторами описывается методика применения гемопоэтических клеток пуповинной крови человека для восстановления нарушений зрения при нормотензивной глаукоме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стволовые клетки, гемопоэтические клетки пуповинной крови, глаукома, паракринный эффект, ангиогенез.

ENGLISH

Cellular technology in treatment of retinal diseases

AVETISOV S.E., Academician of RAN, Director¹;
ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Deputy Director for Science¹;
RADAEV S.M., Deputy Head of Research²;
PANYUSHKINA L.A., Research Associate of Glaucoma Department¹;
RESHNIKOVA V.S., Research Associate of Glaucoma Department¹.

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

²CryoCenter, 4 Academica Oparina st., Moscow, Russian Federation, 117997.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Еричев Валерий Петрович, e-mail: postmaster@glaucomajournal.ru

Abstract

The article analyzes the experience of cellular technology application in the treatment of retinal degenerative diseases. Experimental studies proved the ability of stem cells for self-renewal, migration, integration and subsequent differentiation into most types of retinal nerve cells, including photoreceptors. The article describes the experience of application and complications arising from the application of the following types of stem cells: retinal pigment epithelium cells, neural stem cells, mesenchymal stem cells, bone marrow cells, cord blood stem cells, induced pluripotent stem cells. Main mechanisms of cells

action are discussed, namely replacement therapy and paracrine effect. The article marks the role of stem cells in the induction of angiogenesis, suppressing the local inflammatory response and apoptosis.

In conclusion, the author describes the use of hematopoietic stem cells of human umbilical cord blood for restoring visual impairment in patients with normotensive glaucoma.

KEYWORDS: stem cells, hematopoietic stem cells of human umbilical cord blood, glaucoma, paracrine effect, angiogenesis.

Первые упоминания о применении клеток, выделенных из различных тканей, для лечения некоторых заболеваний сетчатки относятся к середине прошлого века. Прежде всего, речь идет о разработке хирургических подходов к использованию клеточных трансплантатов для лечения дегенеративных заболеваний сетчатки. Еще в 1959 г. в остром эксперименте было доказано, что у грызунов при пересадке фетальной сетчатки в глаз взрослого животного последняя сохраняет свою жизнеспособность в течение нескольких месяцев [1]. При этом было отмечено значительное изменение поведенческой активности животных. Активным клеточным компонентом трансплантата рассматривались прогениторные клетки сетчатки, которые пролиферировали в нейроны, в том числе в клетки, морфологически подобные фоторецепторам и вырабатывающие родопсин, опсин и реCOVERIN [2].

При этом было отмечено восстановление клеток наружного слоя сетчатки с интеграцией донорских клеток во все слои сетчатки и появление новых синаптических связей. Первые клинические исследования с применением подобной стратегии начаты в США и Германии. Целью подобных исследований являлась пересадка клеток фоторецепторного слоя и клеток пигментного эпителия сетчатки. Доказана технологическая возможность выполнения подобного рода операций, но накопление клинических данных затруднено невозможностью получения необходимого объема донорской фетальной сетчатки. Кроме того, в отличие от низших млекопитающих, у человека после подобной пересадки необходимо применять иммуносупрессивную терапию [3-5].

В эксперименте на грызунах стволовые клетки сетчатки были выделены из периферических и задних отделов нейросенсорной ее части. Была доказана их способность к самообновлению, миграции, интеграции и последующей дифференцировке в большинство типов нервных клеток сетчатки, включая фоторецепторные [6-8]. Однако вследствие нерешенности вопросов с обеспечением необходимого объема донорского материала и его иммунологической совместимости с тканями «хозяина» клинических исследований данной стратегии лечения не проводили.

Клетки пигментного эпителия сетчатки одними из первых завершают все стадии дифференцировки в организме человека (на 4-6 неделях гестации). При этом большинство из них остаются дормантными (дремлющими) в течение всей жизни человека [9]. Столь раннее формирование клеток этого типа позволяет исследователям считать их близкими по природе к эмбриональным стволовым клеткам и рассматривать их как потенциальный источник материала для ауто- и аллогенной трансплантации [10, 11].

Согласно данным некоторых исследователей, культивация этих клеток при определенных условиях запускает процесс их самообновления и пролиферацию [12]. В эксперименте было показано, что клетки данного типа после их пересадки дифференцируются и встраиваются в слой пигментного эпителия сетчатки [13].

Нейрональные стволовые клетки, полученные из различных отделов нервной системы эмбрионов, а также путем дифференцировки эмбриональных стволовых клеток, использованы в ряде экспериментов для восстановления функции поврежденной сетчатки. Показана их интеграция в различные слои сетчатки с частичной экспрессией фенотипа клеток сетчатки [14, 15]. Интеграция нейрональных клеток происходила тем активнее, чем моложе был реципиент или чем меньше времени прошло с момента травмы сетчатки. Клинических исследований данной стратегии лечения также не проводилось.

Еще одним обсуждаемым методом является введение в различные структуры глаза мезенхимальных стволовых клеток, клеток костного мозга и стволовых клеток пуповинной крови. В ряде работ показано, что введение клеток, полученных из костного мозга, в структуры глаза улучшает циркуляцию в сетчатке и выживаемость внешних слоев нейронов, а также сохраняет зрение у экспериментальных животных как в ишемической, так и в неишемической моделях дегенерации сетчатки [16-19]. Результаты этих работ позволяют предположить, что нейротрофические эффекты, наблюдаемые в сетчатке, являются вторичными вследствие улучшения циркуляции. Кроме того, в экспериментах

показано, что введенные клетки встраиваются в сетчатку и частично дифференцируются в клетки сетчатки. В работе N. Chen et al., опубликованной в 2010 г., в поставленном *in vitro* эксперименте продемонстрирован мощный стимулирующий эффект моноклеарных клеток пуповинной крови на нейроны гиппокампа, полученные как от молодых взрослых животных, так и от старых животных [20]. В результате совместной культивации моноклеарных и нейрональных клеток отмечено улучшение выживаемости и пролиферации нейронов, повышение способности формировать цепочки из клеток, усиление ветвления дендритов, а также увеличение экспрессии нейрональных маркеров по сравнению с контролем, особенно при длительных сроках культивации. При этом только малое число моноклеарных клеток приобретало черты нейрональных клеток и включалось в первичные структуры клеток гиппокампа. Более того, несмотря на длительность и выраженность эффектов, общее число моноклеарных клеток пуповинной крови в культуре со временем снижалось. В зарубежной литературе опубликованы сообщения о клинических исследованиях на добровольцах с применением клеток костного мозга и клеток пуповинной крови (www.clinicaltrials.com, № NCT00458575 и NCT01068561). Последние вводили субретинально в дозе 475-470 тыс. клеток. Сообщается об ограниченном иммунном отторжении пересаженных клеток. В клиническом исследовании с введением аутологичных клеток костного мозга в настоящее время сообщается только о безопасности предложенного метода. Каких-либо систематизированных данных о применении мезенхимальных аллогенных клеток, несмотря на их широкое применение в «серой» медицине, в настоящее время нет.

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки представляются перспективным материалом для лечения дегенеративных процессов в сетчатке, поскольку изначально позволяют избежать иммунологических и инфекционных проблем при аутоприменении. Введение индуцированных клеток в эксперименте субретинально приводит к их соответствующей дифференцировке под действием микроокружения [21, 22]. Общий эффект в виде улучшения зрения продемонстрирован даже в случае ксенотрансплантации, несмотря на то что введенный материал был со временем полностью элиминирован [23]. Но до применения в клинике необходимо убедиться в отсутствии отсроченных побочных эффектов и решить вопрос с удешевлением технологии сбора и культивирования подобных клеток [24].

Приведенные выше результаты применения различных видов клеток требуют безусловного объяснения положительного эффекта во всех этих случаях. В настоящее время описаны и обсуждаются два основных механизма действия клеток *in vivo*

и *in vitro*: а) замещающая терапия — когда клетки, образующиеся в результате дифференцировки введенных стволовых клеток, включаются в восстанавливаемую ткань; б) «эффект стороннего наблюдателя» — когда вводимые стволовые клетки оказывают противовоспалительное, трофическое или иммуномодулирующее действие на восстанавливаемую ткань. В данном случае, очевидно, ведущую роль играет паракринный эффект, когда ростовые факторы, цитокины и прочие вещества, активно выбрасываемые в кровяное русло юными формами клеток, оказывают мощное стимулирующее влияние на собственные стволовые клетки организма-реципиента, расположенные в различных органах и тканях. И уже именно собственные регионарные стволовые клетки обеспечивают восстановление структуры и функции поврежденных органов [25]. Способностью оказывать паракринный эффект как местно, так и системно, по-видимому, обладают все виды незрелых клеток. Описаны основные компоненты паракринного эффекта: подавление микровоспаления в тканях сетчатки, усиление ангиогенеза, подавление апоптоза и активация регионарных стволовых клеток.

Все виды стволовых клеток вырабатывают факторы, которые усиливают ангиогенез и улучшают перфузию в хронически ишемизированной ткани. Описан ряд факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и основной фактор роста фибробластов (FGF2) [26, 27]. VEGF является мощным активатором ангиогенеза. HGF, изначально обнаруженный в клетках печени, также оказывает существенное влияние на неоваскулогенез и перестроение тканей. FGF-2 влияет на пролиферацию эндотелиальных клеток и рассматривается как более мощный фактор роста, чем VEGF. В ряде исследований *in vitro* и *in vivo* отмечено, что значительное повышение продукции факторов роста стволовыми клетками в конечном итоге ведет к улучшению функционирования органа за счет стимуляции ангиогенеза, усиления защиты клеток и их выживания [28-32].

Подавление воспаления на местном уровне ведет к уменьшению размеров повреждения как при острой травме или инфаркте, так и при хронических заболеваниях за счет повышения жизнеспособности клеток. При попадании в поврежденные ткани стволовые клетки выделяют противовоспалительные факторы, в первую очередь IL-10, играющий ключевую роль в регуляции взаимодействия клеток иммунной системы, и TGF- β , подавляющий деятельность Т-клеток, особенно в сочетании с HGF. Изменение уровня тканевых провоспалительных цитокинов под действием противовоспалительных факторов, выделяемых стволовыми клетками, играет важную роль в улучшении прогноза после применения клеточной терапии [19, 28-31].

Отмечено, что ряд факторов, вырабатываемых стволовыми и прогениторными клетками, вызывает подавление апоптоза посредством экспрессии генов, отвечающих за усиление репарации ДНК, активацию антиоксидантных ферментов и усиление деятельности систем детоксикации. Так, например, HGF ускоряет рост клеток и подавляет их апоптоз [33, 34].

Введение экзогенных стволовых клеток активирует регионарные стволовые клетки, найденные во многих тканях организма. Эти резидентные стволовые клетки обладают рецепторами к факторам роста, способны в ответ на активацию мигрировать в зону повреждения и там пролиферировать, тем самым обеспечивая как восстановление структуры ткани, так и ее функции [34-38].

Обеспечить гарантированное послойное замещение культивированными клетками поврежденных участков сетчатки при использовании практикуемых методов введения невозможно, что и подтверждается рядом экспериментальных работ [39-41]. Были предприняты попытки использовать для восстановления нарушений зрения при нормотензивной глаукоме второй механизм действия клеток — паракринный. Основанием для данной работы явились приведенные выше данные об эффективности применения клеток, преимущественно гемопоэтического ряда, полученных из костного мозга и пуповинной крови (т. е. из отличных от нервной ткани). Был предложен следующий подход к лечению дегенеративных заболеваний, в том числе заболеваний глаз: ввести в организм большое число легкодоступных и безопасных клеток, чтобы остановить дегенерацию сетчатки, а в идеале — восстановить ее. В современной литературе сформулированы требования к идеальной технологии восстановления сетчатки. Она должна быть эффективной, с низким процентом неудач и осложнений, быть воспроизводимой и не требовать иммуносупрессивной терапии. Кроме того, методики сбора, обработки и введения клеточного материала должны быть технически несложными, малозатратными и этически неконфликтными [12]. Этим требованиям лучше всего соответствовали гемопоэтические клетки пуповинной крови человека. Для пуповинной крови отработаны воспроизводимые и недорогие методики по сбору, обработке и хранению. Гемопоэтические клетки не требуют культивации, что снижает риск их опухолевого перерождения. Кроме того, кровь легко может быть проверена на известные гемотрансмиссивные инфекции (особенно учитывая возможность одновременно забрать кровь роженицы для повышения достоверности результатов обследования). Введение клеток осуществляется путем простой внутривенной инфузии, не требует подбора по системе гистосовместимости и последующей иммуносупрессивной терапии (кроме случаев применения этих клеток в онкогематологии, когда требуется

их пожизненное присутствие в организме реципиента). Эти клетки применяются в медицине с 1988 г., произведено более 30 тыс. трансплантаций по всему миру, доказана их безопасность (т. е., по сути, речь идет о расширении показаний к применению известного лечебного средства).

С учетом названных факторов было предложено применение гемопоэтических клеток пуповинной крови человека, совместимых по группе крови и резус-фактору (в соответствии с требованиями действующего законодательства). Клетки вводили внутривенно четырехкратно с интервалом в 14 дней в разовой дозе 250-260 млн клеток.

Концентрат ядродержащих клеток пуповинной/плацентарной крови человека, изготавливаемый ООО «КриоЦентр», применяют в настоящее время для лечения спастических форм детского церебрального паралича и последствий черепно-мозговых травм у взрослых и детей, а также для лечения больных, страдающих болезнью Паркинсона и болезнью Альцгеймера [42].

Литература/References

1. Royo P.E., Quay W.B. Retinal transplantation from fetal to maternal mammalian eye. *Growth* 1959; 23:313-336.
2. Klassen H.J., Ng T.F., Kurimoto Y., Kirov I. et al. Multipotent retinal progenitors express developmental markers, differentiate into retinal neurons, and preserve light-mediated behavior. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(11):4167-4173. doi:10.1167/iovs.04-0511.
3. Falkner-Radler C.I., Krebs I., Glittenberg C., Povazay B. et al. Human retinal pigment epithelium (RPE) transplantation: outcome after autologous RPE-choroid sheet and RPE cell-suspension in a randomised clinical study. *Brit J Ophthalmol* 2011; 95(3):370-375. doi:10.1136/bjo.2009.176305.
4. Radtke N.D., Aramant R.B., Petry H.M., Green P.T., Pidwell D.J., Seiler M.J. Vision improvement in retinal degeneration patients by implantation of retina together with retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(2):172-182. doi:10.1016/j.ajo.2008.04.009.
5. Zarbin M.A. Retinal pigment epithelium-retina transplantation for retinal degenerative disease. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(2):151-153. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.027.
6. Ahmad I., Tang L., Pham H. Identification of neural progenitors in the adult mammalian eye. *Biochemical and biophysical research communication* 2000; 270(2):517-521. doi:10.1006/bbrc.2000.2473.
7. Cicero S.A., Johnson D., Reyntjens S., Frase S. et al. Cells previously identified as retinal stem cells are pigmented ciliary epithelial cells. *Proceed National Academy Sci United States of America* 2009; 106(16):6685-6690. doi:10.1073/pnas.0901596106.
8. Tropepe V., Coles B.L., Chiasson B.J., Horsford D.J. et al. Retinal stem cells in the adult mammalian eye. *Science* 2000; 287(5460):2032-2036.
9. Mann I.C. On the development of the fissural and associated regions in the eye of the chick, with some observations on the mammal. *J Anatomy* 1921; 55(Pt 2-3):113-118.
10. Kawasaki H., Suemori H., Mizuseki K., Watanabe K. et al. Generation of dopaminergic neurons and pigmented epithelia from primate ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Proceed National Academy Sci United States of America* 2002; 99(3):1580-1585. doi:10.1073/pnas.032662199.

11. Klimanskaya I., Hipp J., Rezai K.A., West M., Atala A., Lanza R. Derivation and comparative assessment of retinal pigment epithelium from human embryonic stem cells using transcriptomics. *Cloning and stem cells* 2004; 6(3):217-245. doi:10.1089/clo.2004.6.217.
12. Stern J.H., Temple S. Stem cells for retinal replacement therapy. *Neurotherapeutics: J American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2011; 8(4):736-743. doi:10.1007/s13311-011-0077-6.
13. Lu B., Malcuit C., Wang S., Girman S. et al. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem cells* 2009; 27(9):2126-2135. doi:10.1002/stem.149.
14. Kurimoto Y., Shibuki H., Kaneko Y., Ichikawa M. et al. Transplantation of adult rat hippocampus-derived neural stem cells into retina injured by transient ischemia. *Neuroscience letters* 2001; 306(1-2):57-60.
15. Nishida A., Takahashi M., Tanihara H., Nakano I. et al. Incorporation and differentiation of hippocampus-derived neural stem cells transplanted in injured adult rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(13):4268-4274.
16. Lu B., Wang S., Girman S., McGill T., Ragaglia V., Lund R. Human adult bone marrow-derived somatic cells rescue vision in a rodent model of retinal degeneration. *Exper Eye Res* 2010; 91(3):449-455. doi:10.1016/j.exer.2010.06.024.
17. Marchetti V., Krohne T.U., Friedlander D.F., Friedlander M. Stemming vision loss with stem cells. *J Clin Invest* 2010; 120(9):3012-3021. doi:10.1172/JCI42951.
18. Otani A., Dorrell M.I., Kinder K., Moreno S.K. et al. Rescue of retinal degeneration by intravitreally injected adult bone marrow-derived lineage-negative hematopoietic stem cells. *J Clin Invest* 2004; 114(6):765-774. doi:10.1172/JCI21686.
19. Ritter M.R., Banin E., Moreno S.K., Aguilar E., Dorrell M.I., Friedlander M. Myeloid progenitors differentiate into microglia and promote vascular repair in a model of ischemic retinopathy. *J Clin Invest* 2006; 116(12):3266-3276. doi:10.1172/JCI29683.
20. Chen N., Newcomb J., Garbuzova-Davis S., Davis Sanberg C., Sanberg P.R., Willing A.E. human umbilical cord blood cells have trophic effects on young and aging hippocampal neurons in vitro. *Aging and disease* 2010; 1(3):173-190.
21. Eiraku M., Takata N., Ishibashi H., Kawada M. et al. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature* 2011; 472(7341):51-56. doi:10.1038/nature09941.
22. Lamba D.A., McUsic A., Hirata R.K., Wang P.R., Russell D., Reh T.A. Generation, purification and transplantation of photoreceptors derived from human induced pluripotent stem cells. *PloS one* 2010; 5(1):e8763. doi:10.1371/journal.pone.0008763.
23. Carr A.J., Vugler A.A., Hikita S.T., Lawrence J.M. et al. Protective effects of human iPS-derived retinal pigment epithelium cell transplantation in the retinal dystrophic rat. *PloS one* 2009; 4(12):e8152. doi:10.1371/journal.pone.0008152.
24. Kooreman N.G., Wu J.C. Tumorigenicity of pluripotent stem cells: biological insights from molecular imaging. *J Royal Society, Interface / the Royal Society* 2010; 7(6):753-763. doi:10.1098/rsif.2010.0353.focus.
25. Пальцев М.А., Смирнов В.Н., Романов Ю.А., Иванов А.А. Перспективы использования стволовых клеток в медицине. *Вестник РАН* 2006; 76(2):99-103. [Pal'tsev M.A., Smirnov V.N., Romanov Yu.A., Ivanov A.A. Prospects for the use of stem cells in medicine. *Vestnik RAN* 2006; 76(2):99-103 (In Russ.)].
26. Lanza R., Rosenthal N. The stem cell challenge. *Sci Am* 2004; 290(6):92-99.
27. Till J.E., Mc C.E. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiation Res* 1961; 14:213-222.
28. Gomei Y., Nakamura Y., Yoshihara H., Hosokawa K. et al. Functional differences between two Tie2 ligands, angiopoietin-1 and -2, in regulation of adult bone marrow hematopoietic stem cells. *Exper Hematol* 2010; 38(2):82-89. doi:10.1016/j.exphem.2009.11.007.
29. Li N., Li X.R., Yuan J.Q. Effects of bone-marrow mesenchymal stem cells transplanted into vitreous cavity of rat injured by ischemia/reperfusion. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247(4):503-514. doi:10.1007/s00417-008-1009-y.
30. Markel T.A., Wang Y., Herrmann J.L., Crisostomo P.R. et al. VEGF is critical for stem cell-mediated cardioprotection and a crucial paracrine factor for defining the age threshold in adult and neonatal stem cell function. *Am J Physiology Heart and Circulatory Physiology* 2008; 295(6):H2308-2314. doi:10.1152/ajpheart.00565.2008.
31. Oh J.Y., Kim M.K., Shin M.S., Lee H.J. et al. The anti-inflammatory and anti-angiogenic role of mesenchymal stem cells in corneal wound healing following chemical injury. *Stem Cells* 2008; 26(4):1047-1055. doi:10.1634/stemcells.2007-0737.
32. Vandervelde S., van Luyn M.J., Tio R.A., Harmsen M.C. Signaling factors in stem cell-mediated repair of infarcted myocardium. *J Molecular and Cellular Cardiology* 2005; 39(2):363-376. doi:10.1016/j.yjmcc.2005.05.012.
33. Saini V., Shoemaker R.H. Potential for therapeutic targeting of tumor stem cells. *Cancer Science* 2010; 101(1):16-21. doi:10.1111/j.1349-7006.2009.01371.x.
34. Zhang P., Li J., Liu Y., Chen X. et al. Human neural stem cell transplantation attenuates apoptosis and improves neurological functions after cerebral ischemia in rats. *Acta Anaesthesiologica Scand* 2009; 53(9):1184-1191. doi:10.1111/j.1399-6576.2009.02024.x.
35. Cheng A.S., Yau T.M. Paracrine effects of cell transplantation: strategies to augment the efficacy of cell therapies. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surg* 2008; 20(2):94-101. doi:10.1053/j.semtcvs.2008.04.003.
36. Harris J.R., Brown G.A., Jorgensen M., Kaushal S. et al. Bone marrow-derived cells home to and regenerate retinal pigment epithelium after injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(5):2108-2113. doi:10.1167/iovs.05-0928.
37. Wang M., Tsai B.M., Crisostomo P.R., Meldrum D.R. Pre-treatment with adult progenitor cells improves recovery and decreases native myocardial proinflammatory signaling after ischemia. *Shock* 2006; 25(5):454-459. doi:10.1097/01.shk.0000209536.68682.90.
38. Wu Y., Wang J., Scott P.G., Tredget E.E. Bone marrow-derived stem cells in wound healing: a review. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 2007; 15(1):18-26. doi:10.1111/j.1524-475X.2007.00221.x.
39. Tezel T.H., Del Priore L.V., Kaplan H.J. Reengineering of aged Bruch's membrane to enhance retinal pigment epithelium repopulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(9):3337-3348. doi:10.1167/iovs.04-0193.
40. Tsukahara I., Ninomiya S., Castellarin A., Yagi F., Sugino I.K., Zarbin M.A. Early attachment of uncultured retinal pigment epithelium from aged donors onto Bruch's membrane explants. *Exper Eye Res* 2002; 74(2):255-266. doi:10.1006/exer.2001.1123.
41. Vugler A., Carr A.J., Lawrence J., Chen L.L. et al. Elucidating the phenomenon of HESC-derived RPE: anatomy of cell genesis, expansion and retinal transplantation. *Exp Neurology* 2008; 214(2):347-361. doi:10.1016/j.expneurol.2008.09.007.
42. Прайс Д. Трансплантация гемопоэтических клеток. Патент на изобретение. RUS 2216336. 23.02.2000. [Prais D. Transplantation of hematopoietic cells. Patent. RUS 2216336. 23.02.2000. (In Russ.)].

Поступила 17.03.2015