

УДК 617.7–003.9:611.84+576.35

## Стовбурові клітини органа зору та їх участь у регенерації тканин очного яблука

Ю. Б. Чайковський<sup>1</sup>, д. мед. н., член-кореспондент НАМН України, проф.,  
О. І. Дельцова<sup>2</sup>, д. мед. н., професор, С. Б. Геращенко<sup>2</sup>, професор кафедри гістології,  
цитології та ембріології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,  
д. мед. н., професор

<sup>1</sup>Кафедра гістології та ембріології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ  
<sup>2</sup>Кафедра гістології, цитології та ембріології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ

*Обзор литературы посвящен анализу результатов современных исследований стволовых клеток разных отделов глазного яблока у взрослых. Рассматриваются источники, локализация стволовых ниш и маркеры стволовых клеток роговицы (эпителия и стромы), склеры, конъюнктивы, мейбомиевых и слезных желез, сосудистой оболочки, сетчатки, хрусталика. Высказывается мнение ученых о возможностях получения и использования стволовых клеток тканей глазного яблока для их трансплантации с целью лечения заболеваний органа зрения.*

**Ключевые слова:** глазное яблоко, стволовые клетки, регенерация

**Ключові слова:** очне яблуко, стовбурові клітини, регенерація

## Stem cells of the vision organ and their participation in regeneration of the eyeball tissues

Yu. B. Chaikovskiy, O. I. Deltsova, S. B. Gerashchenko

Kyev, Ivano-Frankowsk, Ukraine

*The review of literature is devoted to analysis of modern investigations of stem cells in different parts of eyeball in adults. Stem cells sources, localization of stem cell niches and markers of corneal (epithelium and stroma), scleral, conjunctival, Meibomian and lacrimal glands), choroideal (iris and ciliary body), retinal, lens stem cells. Opinion of scientists about possibilities of harvesting and use of eyeball tissues stem cells for their transplantation with aim of ocular pathology treatment is discussed.*

**Key words:** eyeball, stem cells, regeneration

Орган зору має складну будову — очне яблуко та допоміжні частини (повіки, м'язи очного яблука і слізний апарат). В очному яблуці розрізняють зовнішню (білкову), середню (судинну) та внутрішню (нервову, сітківку) оболонки. Джерелом розвитку клітинних структур сітківки і зорового нерва є нервова трубка, рогівки і кришталика — ектодерма, власної речовини рогівки, склери, судинної оболонки і склистого тіла — мезенхіма. У дорослої людини в різних частинах ока виявлено декілька ніш стовбурових клітин, зокрема в рогівці, кон'юнктиві і сітківці [69].

### Рогівка

Рогівка має 5 шарів: зовнішній (багатошаровий плоский незроговілий епітелій), передню пограничну пластинку (мембрану Боумена), власну речовину, задню пограничну пластинку (мембрану Десцемета) і задній епітелій (ендотелій) рогівки. У дорослому організмі відбувається постійне оновлення всіх його структур.

1. Епітелій рогівки у ссавців повністю оновлюється за 7–14 діб [61]. До цього часу вважали, що

---

© Ю. Б. Чайковський, О. І. Дельцова, С. Б. Геращенко, 2013

зовнішній (передній) епітелій рогівки є самодостатнім для самооновлення, маючи на увазі, що його стовбурові клітини знаходяться в базальному шарі. Останні дослідження показали, що стовбурові клітини переднього епітелію рогівки локалізуються в лімбальній зоні. Ця гіпотеза ґрунтується на тому, що клітини з цієї ділянки з маркером K3+(кератин) мають більшу здатність до проліферації, ніж у центральній частині рогівки [81].

Іншими поглядами на джерело стовбурових клітин для рогівки є твердження, що для відновлення епітелію рогівки стовбурові клітини мігрують з кон'юнктиви. Серед них ідентифікуються клітини на різних стадіях диференціації: корнеальні клітини-попередниці, проліферуючі, непроліферуючі та постмітотичні диференційовані клітини з маркерами K12+ і Mus5ac+ [63]. Але епітелій рогівки і кон'юнктиви має різні клітинні лінії і різні стовбурові ніші.

Більшість дослідників схиляється до думки, що нішею стовбурових клітин для переднього епітелію є рогівково-склеральне сполучення (кант рогівки, лімба) [36]. Експерименти на мишах показали ключову роль ендогенних сигналів Sonic hedgehog при тісній взаємодії з Pax6 у нормі і при регенерації епітелію рогівки [38]. Недостатність hedgehog-сигналізації є ознакою хвороб рогівки, які не можуть бути усунені фармакологічним шляхом — корекцією лігандами. Самооновлення в рогівці контролює NGF (фактор росту нервів — член родини нейротрофінів, найважливіший автокринний чи паракринний фактор підтримки стовбурових клітин у лімбальній ніші). Його рецептор TrkA є потенційним маркером клітин-попередниць у рогівці людини. До маркерів лімбальних стовбурових клітин також відносять p63, ABCG2, інтегрини [65].

На сьогодні відомо, що в ділянці лімба існують три стовбурові ніші, які чітко визначають просторову локалізацію різних стовбурових клітин у лімбаційній ділянці [39]. Автори зробили 2200 пошарових зрізів рогівково-лімбаційної ділянки ока людини, зрізи забарвили гематоксилином і еозинном, мікроскопічні зображення сфотографували при малому і великому збільшеннях, оцифрували і виконали реконструкцію з використанням інтерактивного 3D програмного забезпечення. Було визначено 8 ніш у лімбальних епітеліальних криптах (із них 7 у верхній ділянці), 25 ніш — у лімбальних криптах (19 — у верхній ділянці), 105 ніш у фокальних стромальних проєкціях (12 — у верхній ділянці) і поодинокі ніші — у носовій і скроневої ділянках лімба. Лімбальними криптами були названі «палісадні» структури, які склалися зі щільно упакованих шнурів клітин із кінцевими розширеннями, занурених у струму лімба з орієнтацією паралельно чи перпендикулярно до палісаду, їхні маркери CK14+ і ABCG2+ [21]. При порівнянні будови,

профілю експресії генів і фенотипу лімбальних епітеліальних клітин із різних ділянок лімба виявлено, що клітини не відрізняються за маркерами і в них ідентифікуються p63+, DeltaNp63+, ABCG2+, K19+, vimentin+, integrinβ1+, nestin(-), K3(-), E-cadherin+ [17].

Негативні впливи від навколишнього середовища, хімічне і термічне пошкодження та інші види дії на рогівку призводять до її помутніння, що потребує певних лікувальних заходів. Встановлено, що в патогенезі уражень рогівки велику роль відіграє саме недостатність лімбальних стовбурових клітин, дефіцит яких призводить до утворення стійких епітеліальних дефектів і проявів неоваскуляризації. Це спонукало вчених до дослідження можливості трансплантації стовбурових клітин як лікувальної стратегії за таких умов [85, 14]. P. Rama et al. [46] вивчили лімбальні стовбурові клітини людини в культурі і застосували їх для трансплантації при лікуванні опіків рогівки або її ятрогенного пошкодження на 112 пацієнтах. M. Notara et al. [36] показали, що лімбальні клітини з ділянки крипти лімба в людини і свині мають потужніші колонієутворюючі властивості, ніж із центральної ділянки рогівки, та експресують маркери p63alpha і integrin Ibeta. Автори апробували свій метод вирощування стовбурових клітин у культурі і при трансплантації на пошкоджену рогівку свині з позитивним результатом. G. Marchini et al. [47] трансплантували 16 пацієнтам із хімічними опіками і помутнінням рогівки автологічні лімбальні стовбурові клітини, вирощені на фібринових дисках, із винятково позитивним результатом відновлення зору.

2. Задній епітелій рогівки (ендотелій передньої камери ока) також має здатність до самовідновлення. У райдужно-рогівковому куті розташовується гребеняста зв'язка, яка складається зі сполучнотканинних трабекул, вкритих ендотелієм (трабекулярна, перекладкова сітка). Ця ділянка разом із стінкою венозної пазухи білкової оболонки забезпечує відплив рідини із передньої камери ока. Ендотелій рогівки має здатність до проліферації, але його клітини переважно знаходяться у G<sub>1</sub>-періоді клітинного циклу. Ніша для стовбурових ендотеліальних клітин міститься саме в куті ока — там, де не відбуваються процеси фільтрації водянистої вологи, звідси вони мігрують на задню поверхню рогівки і на трабекулярну сітку [69]. У нормі ендотеліальні стовбурові клітини рогівки експресують нестин, лужну фосфатазу і теломеразу. Водночас при пошкодженні рогівки в клітинах перекладкової сітки відбувається їхня активація і визначаються додаткові маркери — Oct3/4 і Wnt1 (стовбурових клітин) і Pax6 і Sox2 (диференціації) [80]. У перекладковій сітці виявлені й маркери мезенхімальних стовбурових клітин CD73, CD90 і CD105, геномні характеристики яких свідчать, що

вони найближчі до мезенхімальних стовбурових клітин інших органів [34].

Останнім часом широко вивчаються культуральні ознаки ендотелію рогівки, пересадка якого може бути альтернативним варіантом лікування захворювань ока [64]. При культивуванні клітин, взятих у молодих осіб, виявлялися більш потужні можливості проліферації [89]. J. Du et al. [55] виділили з перекладкової сітки стовбурові клітини, ізолювали їх у клональних культурах і встановили, що ці клітини експресують ABCDG2, Noth1, MGP, СНО3L1 і TIMP3. При пасеруванні 95 % клітин позитивні до CD73, CD90, CD166 і Vmi1. Ці клітини виявляють мультипотентні можливості до диференціації на різні типи з експресією нейронних (нейрофіламенти, бета-III-тубулін, гліальний фібрилярний білок), керато-специфічних (кератан-сульфат, кератосан) і адипоцитарних (ap2 і лептин) маркерів. Стовбурові клітини з перекладкової сітки легко диференціюються в перекладкові клітини з фагоцитарною функцією і експресією специфічних для них маркерів AQP1, СН13L1 і TIMP3. Клітини, які отримали з перекладкової сітки і поміщали в культуральне середовище з сироваткою крові, утворювали первинні «вільно плаваючі» сфери. Ці сфери далі розвивалися у вторинні і містили клітини—попередниці, схильні до диференціації в ендотеліальні (маркери — MGF і СН13L1, характерні для фенотипу перекладкових клітин), нервові (нестин, бета-III-тубулін, гліальний кислий фібрилярний білок) і гладком'язові клітини (альфа-актин) [13]. Ін'єкція таких вирощених клітин у рогівку може стати потужним інструментом для відновлення ендотелію рогівки.

3. Власна речовина (строма) рогівки містить кератоцити, відомі як фібробласти мезенхімального походження, що характеризуються складним фенотипом. Вчені вважають, що стромальні стовбурові клітини за експресією маркерів наближаються до кістковомозкових [50,51]. Але в дослідженні N. Pinnamameti, J. L. Funderburh [68] акцентується увага на доказах їхньої будови як мезенхімальних клітин нейронального походження: локалізація стромальних стовбурових клітин поблизу епітеліальних стовбурових клітин у передній частині лімбаїчної ділянки і їх знахідки в епітеліальних лімбаїчних нішах, де вони функціонують для підтримки епітеліальних клітин—попередниць. Кератоцити секретують спеціалізований позаклітинний матрикс, необхідний для прозорості рогівки. У спокої ці клітини мають обмежену здатність до самовідновлення. Близько лімба виявлені стромальні клітини з маркером ABCG2, який присутній у багатьох стовбурових клітинах. Автори сортували цю клітинну популяцію по забарвленню Hoechst 33342 і клонували, після чого визначили у клітинах Рахб (продукт гену homeobox), який не експресується

дорослими кератоцитами. Клоновані кератоцити культивували у середовищі з фактором росту фібробластів-2 і встановили, що вони втратили ABCG2, Рахб і молекулярні маркери кератоцитів [54]. При створенні відповідних умов клітини виявляють хондрогенні і нейрогенні потенції, тобто вони є мультипотентними. Незважаючи на проліферативні можливості, стовбурові клітини переважно стають фібробластами і втрачають здатність біосинтезу прозорого матриксу. Лише клітини з маркером Рахб є потенційними для збереження популяції кератоцитів рогівки [66]. У рогівці людини виявлено 5,3 % стовбурових клітин із маркером CD133+ і 3,6 % — із маркером CD34+, які характерні для соматичних стовбурових клітин різних тканин. CD34+ клітини мають кістковомозкове походження і експресують маркери гемопоетичних стовбурових клітин. Клітини CD133+ водночас експресують CD45+ і CD14+. До того ж у подальшому з використанням стандартного аналізу будови нормальної строми встановлено, що вони мають властивість утворювати колонії макрофагів і, ймовірно, можуть бути диференційовані в кератоцити, які секретують люмікан [1].

При відновленні рогівки після пошкодження важливим моментом є ступінь ураження базальної мембрани. Порушення цілості базальної мембрани призводить до смерті клітин строми, змін у системі металопротеїназ з активацією проліферації кератоцитів, що зумовлено сильно вираженими епітеліально-стромальними взаємодіями. При цьому трансформуючий фактор росту—бета викликає перетворення кератоцитів у міофібробласти, які виділяють екстрацелюлярний матрикс. При відновленні базальної мембрани відбувається пригнічення дії трансформуючого фактору росту—бета, міофібробласти не утворюються, строма відновлюється. Базальна мембрана відіграє роль у створенні унікального мікросередовища для стовбурових клітин/клітин-попередниць і відрізняється найбільшою гетерогенністю в лімбаїчній ділянці [11].

#### Склера

Із склери виділені мультипотентні стовбурові клітини з позитивними мезенхімальними маркерами (Sca-1, CD90.2+, CD44+, CD105+, CD73+) і негативними маркерами для гемопоетичних клітин (CD45, CD11b, Fik1, CD34 і CD117) [35]. Були вивчені культури фібробластів із рогівки, лімба і склери і встановлено, що темпи росту клітин однакові. В усіх трьох культурах клітини експресують CD90+ і віментин, тоді як CD34(-), CD45(-), CD141(-) і CD271(-). У склеральних клітинах забарвлення на  $\alpha$ -SMA позитивне, а в рогівці — негативне. Склеральні фібробласти характеризуються більш неправильною формою і проявляють високу здатність до утворення міофібробластів. Ці дані можуть бути корисними для пояснення клітинних механізмів захворювань склери (склерит) і короткозорості.

*Кон'юнктива*

Оскільки передній епітелій рогівки топографічно пов'язаний із кон'юнктивою, то виникає питання регенерації кон'юнктиви. Поширена думка про те, що стовбуровою нішею для епітелію кон'юнктиви є склепіння сполучної оболонки (fornix conjunctivae). Клітини склепіння експресують Sox2, Oct4, Nanog, Rex1, NES, ABCG2 [33]. Окрім стовбурових клітин у склепінні виявлені стовбурові клітини у вигляді окремих кластерів (K12+) [17] або розкидані в епітелії [Qi,2010]. Стовбурові клітини бульбарної кон'юнктиви експресують СК4+, СКf+, СК14+, СК15+,СК19+, але СК3(-), а в епітелії рогівки СК3+. Молекулярні маркери клітин схожі з маркерами рогівки, у тому числі ABCG2, p63, NGF із рецепторами тирозинкінази (TrkA). Стовбурові клітини бульбарної кон'юнктиви мають більше цитокератинове вираження і не експресують нестин, Е-кадгерин, інволукрин. У кон'юнктиві визначені також гени PLA(2) –IIA, lipocalin2, IGFBP3 [18]. Стовбурові клітини кон'юнктиви є біпотентними і з них диференціюються епітеліоцити і мукоцити (келихоподібні екзокриноцити). Мукоцити можуть також диференціюватися з лімбальних стовбурових клітин під впливом фактору росту нервів у культурі, при цьому кількість клітин із MUC–5AC+ збільшується [82]. Кон'юнктивальні епітеліальні клітини-попередниці при кріоконсервації протягом від 14 до 202 діб проходять понад 20 подвоєнь до свого старіння, зберігають свої властивості і при необхідності їх можна використати для трансплантації [21].

*Мейбомієві залози*

Кон'юнктива вкриває склеру і вистеляє повіки, які ззовні мають шкірну поверхню. По краю повіки розрізняють перехідну зону між слизовою оболонкою кон'юнктиви і шкірною поверхнею повіки. Епітелій краю повіки утворюється з двох різних популяцій епітеліоцитів зі специфічним, але перекриваючим розподілом клітин. Тут розташовуються отвори вивідних проток Мейбомієвих залоз і клітини-попередниці [83]. У цих перехідних зонах у мишей з боку слизової оболонки відсутні СК1, СК10 і філагрин, а з боку шкіри — СК4, СК6, СК13, а СК5, інволукрин і коннексин 43 позитивні [53]. Мейбомієві залози (сальні залози хряща повіки) є альвеолярними розгалуженими сальними залозами [44]. Їхні секреторні епітеліоцити мігрують від базальної мембрани до центра ацинуса зі швидкістю  $(0,62 \pm 0,11)$  мкм на добу, час регенерації клітин складає в середньому 4,1 доби. Ці клітини утворюються зі стовбурових клітин/ клітин-попередниць, які локалізуються в краю повіки. В ацинусах старих осіб їх ідентифікується менше, ніж у молодих, Кі67–ядер [5].

*Сльозові залози*

Сльозова залоза виділяє серозний секрет, який зволожує рогівку і кон'юнктиву очного яблука і по-

переджує їхню сухість, що може ускладнити перебіг багатьох захворювань цієї ділянки ока. Із сльозових ацинусів дорослих щурів у нормі виділили незрілі клітини з маркерами стовбурових клітин — нестин, Мусасі1 ABC2, Рах6, СНХ10, Ап р63 і Сокс2 у сполученні з SMA ( $\alpha$ -актин гладких міоцитів), які можуть бути диференційовані на кілька ліній [77]. Після травми кількість нестин+ клітин збільшується від 2-ї до 3-ї доби після пошкодження і деякі з цих клітин експресують Кі67+ (маркер клітинної проліферації) та  $\alpha$ -актин (маркер міоепітеліальних клітин). Зростає вміст BMP7, який може ідентифікуватися в нестин+ клітинах [49]. Автори роблять висновок, що в сльозовій залозі є стовбурові клітини/клітини-попередниці, здатні відновлювати її тканини після травми, ймовірно, за посередництва BMP7– транскрипційного шляху. S. You et al. [42] виявили в сльозових залозах мишей мезенхімальні стовбурові клітини, які відіграють визначну роль у відновленні її тканини. Вважають, що під час регенерації мезенхімальні стовбурові клітини активуються і регулюють епітеліально-мезенхімальні взаємодії для процесів формування епітелію ацинарних проток і утворення ацинусів.

*Судинна оболонка*

Судинна оболонка очного яблука складається з трьох частин: власне судинної оболонки, війкового тіла і райдужки. У формуванні судинної оболонки в ембріогенезі і відновленні в дорослих беруть участь CD44+ стовбурові клітини [75]. Автори повідомляють, що ці клітини можна диференціювати на CD44+/CD39+ клітини (ендотеліоцити) та CD44+, які експресують  $\alpha$ -SMA (гладкі міоцити, перицити), представляючи різні клітини судинної стінки. У стінці судин між гладкими міоцитами і перицитами та ендотеліоцитами існують тісні взаємини, які підтримують судинний гомеостаз. Проліферацію і міграцію гладких міоцитів регулюють TSP1 (тромбоспондин1) і PDGF-BB [78]. Із строми райдужки дорослих мишей були виділені мультипотентні стовбурові клітини з нейронними маркерами Sox10 і p75NTR (рецептори нейротрофіну), які в пробірці утворювали сфери. Ці клітини здатні диференціюватися в різні клони клітин, включаючи нейрони і гладкі міоцити [89, 57].

Останнім часом до відділів ока, в яких містяться стовбурові клітини, додалося війкове тіло [48]. В умовах клоногенної культури виявили, що серед нейросфер-похідних клітин циліарного епітелію — трапляються менш недиференційовані клітини в порівнянні з клітинами нейросфер-похідними переднього мозку, і вони спочатку експресують набір молекул генів Notch шляху, включаючи Notch1 та Delta1, HES–1 і HES–5, які частково втрачають свої властивості після пасажів культури [70,20]. У райдужці і циліарному тілі щурів ідентифікуються стовбурові клітини, які експресують Crx і Otx2 — го-

меобоксні гени, пов'язані з розвитком фоторецепторів [40]. Активація канонічної Wnt сигналізації є достатньою для сприяння розвитку нейронів [15]. Стовбурові клітини з війкового тіла мишей, щурів і людини в нейросферах мають приблизно однаковий діаметр. Кількість клітин у вирощеній нейросфері становить 1183 — у мишей, 5360 — у щурів і 685 — у людини. Ці клітини експресують нестин, Chx-10, віментин, кислий гліальний фібрилярний білок і Pax-6 [10].

Розроблені протоколи для культивування клітин циліарного епітелію мишей — спочатку в нейросферах, а пізніше в моношаровій культурі задля отримання нейронів для відновлення сітківки [41]. С. Abburi, A. Anand [2] наводять результати доклінічних досліджень про отримання стовбурових клітин із циліарного епітелію для використання в регенераційній терапії. Із стовбурових клітин райдужки, отриманих з очей трупів, за спеціальних умов можна створити нейросфери з клітинами, які експресують гени стовбурових клітин/клітин-попередниць, що в подальшому може стати джерелом донорських клітин для лікування дегенеративних захворювань сітківки [28].

#### Сітківка

Значний прогрес у регенеративній медицині в останні роки досягнутий у вивченні можливості використання стовбурових клітин в офтальмології, а саме в лікуванні захворювань сітківки [6]. Про регенерацію сітківки інформація менша, ніж про рогівку, і являє серйозну проблему [45]. На сьогодні розглядаються два кандидати на стовбурові клітини сітківки — клітини пігментного епітелію і променеві (радіальні) гліоцити (клітини Мюллера), яким присвячено багато досліджень [87].

У дорослої миші стовбурові клітини сітківки в незначній кількості локалізуються у війковій частині сітківки. Раніше повідомлялося, що епітелій війчастого тіла містить невелику популяцію клітин, які утворюють клоногенні пігментовані сфери в культурі з маркерами нестин і  $\beta$ -III-тубулін [8]. У людини, мишей і щурів серед клітин війкової частини сітківки виявили клітини-попередниці, які можуть утворювати нейросфери в культурі і на кінець першого тижня експресують нестин, CNX-10, віментин, кислий фібрилярний білок і Pax6 [10]. Ці клітини відновлювали маркери стовбурових клітин, такі як Oct4(POU5F1), Nanog, Pbx1, Muc1 і Pax6, що свідчить про можливість трансдиференціювання пігментоцитів на нейронні лінії сітківки [26]. Перепрограмування пігментоцитів у нейрони в природних умовах та *in vitro* може ініціювати Sox2 [73].

Детально поводження пігментоцитів сітківки в культурі вивчали С. Aruta et al. [37]. Автори показали, що в культурі пігментоцити сітківки не виявляють характеристик, типових для функціонуючого

пігментного епітелію — наявність пігментних гранул і експресія специфічних маркерів. Тому були створені умови для вирощування і диференціації стовбурових клітин у пігментоцити в нейросферах. Їх помістили на спеціальний матрикс, створили умови культивування і через 7–15 діб клітини виявили здатність до фагоцитозу. До 7-ої доби в клітинах спостерігали різні стадії меланогенезу, а на 15-у добу пігментоцити містили зрілі меланосоми. Пошкодження пігментного епітелію сітківки викликає дегенерацію фоторецепторів і втрату зору і у відповідь на пошкодження пігментоцитів у війковій частині сітківки в мишей збільшується кількість незрілих нейронів сітківки/клітин-попередниць [29].

Із лікувальною метою R. C. Sequeira [76] виконав трансплантацію аутологічних клітин пігментного епітелію при віковій макулярній дегенерації сітківки і отримав позитивний ефект. Але незважаючи на можливості цієї техніки, триває пошук клітин для лікування захворювань сітківки. R. C. Froen et al. [67] ізолювали пігментоцити при іридектомії і виростили у сфери. У клітинах сфер зберігаються фенотипові ознаки пігментоцитів дорослої людини. Після індукованої диференціації похідні цих клітин показали часткові ознаки нейронів і незрілих гліоцитів з маркерами  $\beta$ -III-тубулін, Map-2 і Rodopsin. Задля стимуляції перетворення пігментоцитів сітківки в нейрони S. Khera et al. [52] використали ретиноеву кислоту, епідермальний фактор росту, основний фактор росту фібробластів і фактор склистого тіла від померлої людини і встановили, що вони не поступаються своїми властивостями індукторам трансдиференціації. За результатами останніх досліджень I. Decimo et al. [58] показано, що при створенні відповідних умов можна виростити первинні сфери з пігментних клітин людини і вторинні — мультипотентні зі схильністю до самовідновлення, які здатні перетворитися на палички, біполярні нейрони і променеві гліоцити.

Не менш переконливими є докази потенційних можливостей променевих гліоцитів (клітин Мюллера) до диференціювання на нейрони сітківки. Багато авторів вважають, що променеві гліоцити виконують функції мультипотентних стовбурових клітин сітківки [56]. Променеві гліоцити, які мають регенераційний потенціал і експресують маркери стовбурових клітин, локалізуються в епітелії крайової зони війчастого тіла [23]. Після пошкодження променеві гліоцити активуються і переміщуються від гангліонарного до внутрішнього і зовнішнього ядерного шару. Гліоцити набувають ознак клітин-попередниць нейронів: вони втрачають кислий фібрилярний білок і експресують Pax6 і olig2 [12].

Стовбуровий потенціал сітківки, ймовірно, регулює сигнальний шлях Sonic hedgehog і забезпечує процес поширення клітин-попередниць і сприяє регенерації сітківки [86]. S. G. Gianelli et al. [4] ви-

ростили палички з променевих гліоцитів людини і мишей, трансплантували їх мишам з імунodefіцитом і палички вижили. Експериментально виконані спроби трансплантації клітин сітківки позитивні, але застосування пересадки клітин-попередниць сітківки в людини ще остаточно не розроблене в зв'язку зі складністю компонентів багатошарової архітектури сітківки [74]. Таким чином, як у нижчих, так і у вищих тварин, для регенерації сітківки існує дві стовбурові ніші — у пігментному епітелії і в променевих гліоцитах сітківки, за рахунок активності яких можна досягти відновлення сітківки після її травми чи будь-якого пошкодження при захворюваннях [87].

Суперечливими є результати порівняння вирощених у культурі пігментоцитів і непігментованих клітин сітківки. Встановлено, що ці клітини експресують маркери нейронних мультипотентних попередників, у тому числі Sox2, Pax6, CHX1 і Notch, але нестин-позитивними і з маркерами нейронів були лише променеві гліоцити. Тобто клітини-попередниці променевих гліоцитів можуть диференціюватися в нейрони [22].

Встановлено, що трансплантація ембріональних стовбурових клітин може відновити деякі зорові функції. Водночас триває розробка методів трансплантації ембріональних стовбурових клітин сітківки на експериментальних моделях, але як і при їхньому застосуванні в інших органах, існують етичні проблеми і можливість розвитку пухлин [62].

### *Кришталік*

Кришталік є прозорим, безсудинним утвором ока, який оточений капсулою і забезпечує функцію світлозаломлення і фокусування світла на сітківку. Під капсулою локалізується одношаровий плоский епітелій. У напрямку екватора епітеліоцити стають кубічними або циліндричними і утворюють росткову (гермінативну) зону кришталіка, від якої нові клітини мігрують на передню і задню поверхню кришталіка.

Регенерація кришталіка має місце у хребетних, завдяки процесам клітинної дедиференціації та трансдиференціації. Але незважаючи на досягнутий прогрес, на сьогодні є багато маловивчених аспектів [31]. Було встановлено, що після видалення кришталіка відновлення відбувається за рахунок пігментних епітеліоцитів дорсальної частини райдужки під впливом FGF2 і FGF4, тоді як вентральна частина не бере в цьому процесі участі [60]. Головним регулятором регенерації кришталіка визначено Pax6, Prox1 і Six3. На думку Т. Hayasi et al. [30], регенерація кришталіка має два етапи: I — FGF2-залежна проліферація пігментного епітелію райдужки і активація ранніх генів (Pax6, Sox2, Maf1B) по всьому периметру райдужки і II — активація канонічного Wnt шляху (включаючи Wnt2b і Frizzeld4), що призводить до локальної експресії

кінцевих (пізніх) генів (Prox1, Sox1,  $\beta$ -crystallin). Експресія Pax6 збігається з процесом проліферації і подальшої диференціації волокон кришталіка [85].

У гермінативній зоні серед епітеліоцитів містяться стовбурові клітини. Після виділення з епітелію на екваторі кришталіка виявили клітини, які експресують ABCG2 (ATP-binding cassette transporter G2), p75 NTR (p75 — neutrophin receptor), нестин, Bcl2 (B-cell lymphoma) і невелику кількість поверхневого антигену (Sca-1 mRNA), що дозволяє припустити наявність серед них стовбурових клітин [9]. Описані спроби виділення клітин із росткової зони кришталіка осіб із віковою катарактою, які мали маркери плюрипотентності — Oct4, Sox2, KLZ4. На наступному етапі провели три послідовні індукційні процедури і індуковані плюрипотентні стовбурові клітини диференціювали на велику кількість клітин-попередниць кришталіка з факторами Noggin, BMP і FGF-2. Ці клітини експресували маркери, специфічні для кришталіка — Pax6, Sox2, Six3, CRGAA, BESP1 і MIP. При цьому в індукованих стовбурових клітинах кришталіка зменшилась експресія маркерів епітеліально-мезенхімного переходу [24].

Для росту клітин-попередниць кришталіка та їхньої диференціації вирішальне значення має трансдукційний сигнал Notch, недостатність чи надлишок якого призводить до дисгенії кришталіка в зв'язку з втратою функції і схильністю до постнатальної дегенерації [60, 44]. Диференціація волокон кришталіка відбувається під впливом рецептора 1 фактора росту фібробластів (Egfr1) [27]. Велику роль також відіграють фактори теплового шоку (HSF), а недостатність HSF-4b призводить до порушення їхнього дозрівання і розвитку катаракти [79].

Важливим є насичення кришталікових волокон специфічними білками — кристалінами. Регенерація кришталіка починається з периферії капсули до центру протягом 1–2 тижнів після його видалення. Протеомний аналіз у кролів показав, що експресія кристаліна подібна до нативних умов (без оперативного втручання) [71]. Диференціація волокон кришталіка повторює їх ембріональний розвиток із проліферацією епітеліоцитів по периметру капсули, видовження задніх епітеліоцитів і перетворення на волокна кришталіка. Відновлений кришталік містить білки і транскрипційні фактори, подібні до таких у нормальному кришталіку [32].

Рання диференціація первинних волокон кришталіка регулюється балансом BMP і FGF-сигналів. Завдяки перехресним взаємодіям між BMP і FGF-сигналами, BMP2,4 і 7 можуть індукувати експресію маркерів диференціації кришталікового волокна [7]. Але для повної диференціації окрім FGF-сигналів потрібна експресія нової секреторної молекули Equagin, яка спостерігається винятково

во в районі екватора [25]. Підтримання цілісності кришталикових волокон забезпечують позаклітинні протеїнази, які опосередковують клітинні взаємодії і клітинну сигналізацію за допомогою модуляції адгезії і розщеплення білків клітинної поверхні і молекул позаклітинного матриксу. Для цього в нативних непошкоджених кришталіках експресуються ADAM (desintegrin + металопротеї-

нази) і ADAMATS (desintegrin + металопротеїнази + тромбосподин-подібні мотиви) — позаклітинні протеїнази [3]. Таким чином, більшість дослідників вважає, що стовбурові клітини кришталіка локалізуються в ніші на екваторі кришталіка, хоча S. G. Remington, R. A. Meyer [72] висловили гіпотезу, що стовбурові клітини містяться не всередині кришталіка, а в епітелії війкового тіла.

### Література

1. A novel population of repair cells identified in the stroma of the human cornea / N. Till, K. Schlanger, S. Altenahr [et al.] // *Stem Cells*. — 2007. — Vol. 16(5). — P. 733–745.
2. **Abhuri C.** Ciliary epithelium: an undervalued target for therapeutic regeneration // *C. Abhuri, A. Anand* // *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* — 2012. — Vol. 22(2). — P. 87–95.
3. ADAM and ADAMTS gene expression in native and wound healing human lens epithelial cells / L. M. Hodgkinson, L. Wang, G. Duncan [et al.] // *Mol. Vis.* — 2010. — Vol. 16. — P. 2765–2776.
4. Adult human Muller glia cells are a highly efficient source of rod photoreceptors / S. G. Gianelli, G. C. Demontis, G. Pertile [et al.] // *Stem Cells*. — 2011. — Vol. 29(2). — P. 344–356.
5. Age-related changes in the meibomian gland / C. J. Nien, J. R. Paugh, S. Massei [et al.] // *Exp. Eye Res.* — 2009. — Vol. 89(6). — P. 1021–1027.
6. **Baillios B. G.** Biology and therapeutic potential of adult retinal stem cells / B. G. Baillios, D. van der Kooy // *Can. J. Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 45(4). — P. 342–351.
7. **Boswell B. A.** Essential role of BMPs in FGF-induced secondary lens fiber differentiation / B. A. Boswell, P. A. Overbeek, L. S. Musil // *Dev. Biol.* — 2008. — Vol. 324(2). — P. 202–212.
8. Cells previously identified as retinal stem cells are pigment ciliary epithelial cells / S. A. Cicero, D. Johnson, S. Reyntjens S. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 2009. — Vol. 106(16). — P. 6685–6690.
9. Characterization and localization of side population cells in the lens / M. Oka, C. Toyoda, Y. Kaneko [et al.] // *Mol. Vis.* — 2010. — Vol. 18. — P. 945–953.
10. Characteristics of progenitor cells derived from adult ciliary body in mouse, rat, and human eyes // H. Xu, D. D. Sta Iglesia, J. L. Kielczewski [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2007. — Vol. 48(4). — P. 1674–1682.
11. Characterization of extracellular matrix components in the limbal epithelial stem cell compartment / U. Schlotzer-Schrehardt, T. Dietrich, K. Saito [et al.] // *Exp. Eye Res.* — 2007. — Vol. 85(6). — P. 845–860.
12. Characterization of Muller glia and neuronal progenitors during adult zebrafish retinal regeneration / R. Thummel, S. C. Kassen, J. M. Enright [et al.] // *Exp. Eye Res.* — 2008. — Vol. 87(5). — P. 433–434.
13. Characterization of free-floating spheres from human trabecular meshwork (HTM) cell culture in vivo / P. Gonzales, D. L. Epstein, C. Luna [et al.] // *Exp. Eye Res.* — 2006. — Vol. 82(6). — P. 959–967.
14. Characterization of the limbal epithelial stem cell niche: novel targeted biopsy of limbal epithelial stem cells / A. J. Shortt, G. A. Secker, P. M. Munro [et al.] // *Stem Cells*. — 2007. — Vol. 25(6). — P. 1402–1409.
15. Characteristics of progenitor cells derived from adult ciliary body in mouse, rat, and human eyes // H. Xu, D. D. Sta Iglesia, J. L. Kielczewski [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2007. — Vol. 48(4). — P. 1674–1682.
16. Ciliary margin transdifferentiation from neural retina is controlled by canonical Wnt signaling / H. Liu, S. Xu, Y. Wang [et al.] // *Dev. Biol.* — 2007. — Vol. 308(1). — P. 54–67.
17. Clusters of corneal epithelial cells reside ectopically in human conjunctival epithelium / S. Kawasaki, H. Tanioka, K. Yamasaki [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2006. — Vol. 47(4). — P. 1359–1367.
18. Comparison of the histology, gene expression profile, and phenotype of cultured human limbal epithelial cells from different limbal regions / T. P. Uthheim, Raeder S., O. K. Ostald [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2009. — Vol. 50(11). — P. 5165–5172.
19. Comparative analysis of human conjunctival and corneal epithelial gene expression with oligonucleotide microarrays / H. C. Turner, M. T. Budak, M. A. Akincu [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2007. — Vol. 48(5). — P. 2050–2061.
20. Comparative analysis of progenitor cells isolated from the iris, pars plana, and ciliary body of the adult porcine eye / A. MacNeil, R. A. Pearson, R. E. MacLaren [et al.] // *Stem Cells*. — 2007. — Vol. 25(10). — P. 2430–2438.
21. Comparative transcriptional profiling of the limbal epithelial crypt demonstrates its putative stem cell niche characteristics / B. B. Kulkarni, P. J. Tighe, I. Mohammed [et al.] // *BMC Genomics*. — 2010. — Vol. 11. — P. 526.
22. Conjunctival epithelial cells maintain stem cell properties after long-term culture and cryopreservation / S. Schradler, M. Notara, M. Beaconsfield [et al.] // *Regen. Med.* — 2009. — Vol. 4(5). — P. 677–687.
23. Differences between the neurogenic and proliferative abilities of Muller glia with stem cell characteristics and the ciliary epithelium from the adult human eye / B. Bhatia, H. Jayaram, S. Singhal [et al.] // *Exp. Eye Res.* — 2011. — Vol. 93(6). — P. 852–861.
24. Distribution of Muller stem cell within the neural retina: evidence for the existence of a ciliary margin-like zone in the adult human eye / B. Bhatia, S. Singal, J. M. Laurence [et al.] // *Exp. Eye Res.* — 2010. — Vol. 89(3). — P. 373–382.
25. Efficient generation of lens progenitor cells from cataract patient-specific induced pluripotent stem cells / X. Qiu, J. Yang, T. Lin [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7(3). — P. e32612.
26. Equarin is involved as an FGF signaling modulator in chick lens differentiation / X. Song, Y. Sato, A. Felembau [et al.] // *Dev. Biol.* — 2012. — Vol. 368(1). — P. 109–117.
27. Expression of multipotent and retinal markers in pigment epithelium of adult human in vitro / L. A. Milijushina,

- B. I. Verdiev, A. V. Kuznetsova [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2012. — Vol. 153(1). — P. 157–162.
28. Fibroblast growth factor receptors is essential for lens fiber cell differentiation / H. Zhao, T. Yang, B. P. Madakashira [et al.] // *Dev. Biol.* — 2008. — Vol. 318(2). — P. 276–288.
29. Gene expression profiles and retinal potential of stem/progenitor cells derived from human iris and ciliary pigment epithelium / S. Jasty, P. Srinivasan, G. Pasricha [et al.] // *Stem Cell Rev.* — 2012. — Vol. 8(4). — P. 1163–1177.
30. Generation of immature retinal neurons from proliferating cells in the pars plana after retinal histogenesis in mice with retinal degeneration / K. M. Nishiguchi, H. Kaneko, M. Nakamura [et al.] // *Mol. Vis.* — 2009. — Vol. 15. — P. 187–199.
31. **Hayashi T.** Determinate roles of FGF and Wnt signals in iris-derived lens regeneration in newt eye / T. Hayashi, N. Mizuno, H. Kondoh // *Dev. Growth Differ.* — 2008. — Vol. 50(4). — P. 279–287.
32. **Henri J. J.** Molecular and cellular aspects of amphibian lens regeneration / J. J. Henri, P. A. Tsonis // *Prog. Retin. Eye Res.* — 2010. — Vol. 29(6). — P. 543–555.
33. **Huang Y.** Expression of transcription factors and crystallin proteins during rat lens regeneration / Y. Huang, L. Xie // *Mol. Vis.* — 2010. — Vol. 16. — P. 341–352.
34. Human forniceal region is the stem-rich zone of the conjunctival epithelium / M. H. Harun, S. N. Sepian, K. H. Chua [et al.] // *Hum. Cell.* — 2011. Режим доступа до журн.: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748521](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748521).
35. Identification and characterization of mesenchymal stem cells derived from the trabecular meshwork of the human eye / C. Y. Tay, P. Sathiyathan, S. W. Chu [et al.] // *Stem Cells Dev.* — 2012. — Vol. 21(9). — P. 1381–1390.
36. Identification of multipotent stem/progenitor cells in murine sclera / C. L. Tsai, P. C. Wu, M. E. Wini [et al.] // *Invest. Ophthalmol.* — Vol. 52(8). — P. 5481–5487.
37. In sickness and in health: Corneal epithelial stem cell biology, pathology and therapy / M. Notara, A. Alatzia, J. Gillfillan [et al.] // *Exp. Eye Res.* — 2010. — Vol. 90(2). — P. 188–195.
38. In vitro differentiation of retinal pigment epithelium from adult retinal stem cells / C. Aruta, F. Giordano, A. De Marzo [et al.] // *Pigment Cell Melanoma Res.* — 2011. — Vol. 24(1). — P. 233–240.
39. Interaction between hedgehog signalling and PAX6 dosage mediators maintenance and regeneration of the corneal epithelium / R. Kucerova, N. Dora, R. L. Mort [et al.] // *Mol. Vis.* — 2012. — Vol. 18. — P. 139–150.
40. Interactive 3D computer model of the human corneolimbal region: crypts, projections and stem cells / R. K. Molvaer, A. Andreasen, S. Heegard [et al.] // *Acta Ophthalmol.* — 2012. — Режим доступа до журн.: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682073](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682073).
41. Iris-derived cells from adult rodents and primates adopt photoreceptor-specific phenotypes / T. Akagi, J. Akita, M. Haruta [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2005. — Vol. 46(9). — P. 3411–3419.
42. Isolation and culture of adult ciliary epithelial cells, previously identified as retinal stem cells, and retinal progenitor cells // S. Gualdoni, M. Baron, J. Lakowski [et al.] // *Curr. Protoc. Stem Cell Biol.* — 2011. — Chapter 1(Unit 1). — P. 4.
43. Isolation and propagation of mesenchymal stem cells from the lacrimal gland / S. You, C. L. Kublin, O. Avidan [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2011. — Vol. 52(5). — P. 2087–2094.
44. **Knop N.** Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the Meibomian glands / N. Knop, E. Knop // *Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 108(10). — P. 872–883.
45. **Le T. T.** Jagged 1 is necessary for normal lens formation / T. T. Le, K. W. Conley, N. L. Brown // *Dev. Biol.* — 2009. — Vol. 328(1). — P. 118–26.
46. **Limb G. A.** Ocular regeneration by stem cells: present status and future prospects / G. A. Limb, J. T. Daniels // *Br. Med. Bull.* — 2008. — Vol. 85. — P. 47–61.
47. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration / P. Rama, S. Matuska, G. Paganoni [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363(2). — P. 209–225.
48. Long-term effectiveness of autologous cultured limbal stem cell grafts in patients with limbal stem cell deficiency due to chemical burns / G. Marchini, E. Pedrotti, M. Pedrotti [et al.] // *Clin. Experiment Ophthalmol.* — 2012. — Vol. 40(3). — P. 255–267.
49. **Lord-Grignon J.** Identification of genes expressed in retinal progenitor/stem cell colonies isolated from the ocular ciliary body of adult mice / J. Lord-Grignon, M. Abdouh, G. Bernier // *Gene Expr. Patterns.* — 2006. — Vol. 6(8). — P. 992–999.
50. Mechanisms of murine lacrimal gland repair after experimentally induced inflammation / D. Zoukri, A. Fix, J. Alroy [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2008. — Vol. 49(10). — P. 4399–4406.
51. Mesenchymal cells from limbal stroma of human eye / N. Polisetti, A. Fatima, S. L. Madhira [et al.] // *Mol. Vis.* — 2008. — Vol. 14. — P. 431–442.
52. Mesenchymal Stem Cells in the Human Corneal Limbal Stroma / M. J. Branch, K. Hashmani, P. Dhillon [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2012. Режим доступа до журн.: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736610](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736610).
53. Molecular and Morphological Evidence for Cadaver Vitreous-Stimulated Transphormation of Differentiation-competent Retinal Pigment Epithelial Cells into Neuron-like Cells / S. Khera, A. Tiwari, R. Srinivasan [et al.] // *Curr. Eye Res.* — 2012. — Vol. 37(7). — P. 606–616.
54. Mucocutaneous junction of eyelid and lip: a study of the transitional zone using epithelial cell markers / A. K. Piay, B. A. Barathi, R. W. Beurman [et al.] // *Curr. Eye Res.* — 2008. — Vol. 33(11). — P. 912–922.
55. Multipotent stem cells in human corneal stroma / Y. Du, M. L. Funderburg, M. M. Mann [et al.] // *Stem Cells.* — 2005. — Vol. 23(9). — P. 1266–1275.
56. Multipotent stem cells from trabecular meshwork become phagocytic TM cells / Y. Du, D. S. Roh, M. M. Mann [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2012. — Vol. 53(3). — P. 1566–1575.
57. **Nelson C. M.** Muller glia as a source of neuronal progenitor cells to regenerative the damaged zebrafish retina / C. M. Nelson, D. R. Hyde // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2012. — Vol. 723. — P. 425–430.
58. Neural crest-derived multipotent cells in the adult mouse iris stroma / M. Kikuchi, R. Hayashi, S. Kanakubo [et al.] // *Genes Cells.* — 2011. — Vol. 16(3). — P. 273–281.
59. Neural stem niches in health and diseases / I. Decimo, F. Bifari, M. Krampera [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* — 2012. — Vol. 18(13). — P. 1755–1783.
60. Newt's eye of lens regeneration / P. A. Tsonis, M. Madhavan, E. E. Tancous [et al.] // *Int. J. Dev. Biol.* — 2004. — Vol. 48(8–9). — P. 975–980.



61. Notch signaling regulates growth and differentiation in the mammalian lens / S. Rowan, K. W. Conley, T. T. Le [et al.] // *Dev. Biol.* — 2008. — Vol. 321(1). — P. 111–122.
62. Oligopotent stem cells are distributed throughout the mammalian ocular surface / F. Maio, A. Rochat, M. Nicolas [et al.] // *Nature.* — 2008. — Vol. 456(7219). — P. 250–254.
63. **Ong J. M.** A review and update on the current status of stem cell therapy and the retina / J. M. Ong, L. da Cruz // *Br. Med. Bull.* — 2012. — Vol. 102. — P. 133–146.
64. **Pajoohesh-Ganji A.** Corneal Goblet Cells and Their Niche: Implications for Режим доступа до журн. : *Stem Cells.* — 2012. Jul.2012. DOI:10,1002 (stem) 0,1176.
65. **Pan F.** Proliferative capacity of the corneal endothelium / F. Pan, Y. F. Yao // *Prog. Retin. Eye Res.* — 2011. — Vol. 22(3). — P. 359–389.
66. **Pang K.** Identification, purification and culture of limbal epithelial stem cells / K. Pang, X. Wu // *Cheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Xhi.* — 2009. — Vol. 26(2). — P. 452–456.
67. Pax6 expression identifies progenitor cells for corneal keratocytes / M. L. Funderburg, Y. Du, M. M. Mann [et al.] // *FASEB J.* — 2005. — Vol. 19(10). — P. 1371–1373.
68. Pigment epithelial cells isolated from human peripheral iridectomies have limited properties of retinal stem cells / R. C. Froen, E. O. Johnsen, G. Petrovski [et al.] // *Acta Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 89(8). — P. E635–644.
69. **Pinnamameti N.** Concise review: Stem cells in the corneal stroma / N. Pinnamameti, J. L. Funderburgh // *Stem Cells.* — 2012/ — Vol. 30(6). — P. 1059–1063.
70. Progenitors for the corneal endothelium and trabecular meshwork: a potential source for personalized stem cell therapy in glaucoma / W. Y. Yu, C. Sheridan, I. Grierson [et al.] // *J. Biomed. Biotechnol.* — 2011:2011:412743. Режим доступа до журн. : [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187525](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187525).
71. Properties of growth and molecular profiles of rat progenitor cells from ciliary epithelium / Y. Yanagi, Y. Inoue, Y. Kawase [et al.] // *Exp. Eye Res.* — 2006. — Vol. 82(3). — P. 471–478.
72. Proteomic analysis of regenerated rabbit lenses reveal crystallin expression characteristic of adult rabbits / X. Liu, M. Zhang, Y. Liu [et al.] // *Mol. Vis.* — 2008. — Vol. 14. — P. 2404–2412.
73. **Remington S. G.** Lens stem cells may reside outside the lens capsule: an hypothesis / S. G. Remington, R. A. Meyer // *Theor. Biol. Med. Model.* — 2007. — Vol. 4. — P. 22.
74. Reprogramming retinal pigment epithelium to differentiate toward retinal neurons with Sox2 / V. Ma, R. T. Yan, X. Li [et al.] // *Stem Cells.* — 2009. — Vol. 27(6). — P. 1376–1387.
75. **Rodríguez F. D.** Stem cell plasticity, neuroprotection and regeneration in human eye diseases / F. D. Rodríguez, E. Vecino // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* — 2011. — Vol. 6(1). — P. 73–81.
76. Role of CD44+ stem cells in mural cell formation in the human choroid: evidence of vascular instability due to limited pericyte ensheathment / T. Chan-Ling, M. E. Koina, J. R. McColm [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2011. — Vol. 52(1). — P. 399–410.
77. **Sequeira R. C.** Autologous transplantation of retinal pigment epithelium in age related macular degeneration / R. C. Sequeira // *Arq. Bras. Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 72(1). — P. 123–130.
78. **Shatos M. A.** Isolation and characterization of progenitor cells in uninjured, adult rat lacrimal gland / M. A. Shatos, L. Haugaard-Kedstrom, R. R. Hodges // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2012. — Vol. 53(6). — P. 2749–2759.
79. **Scheef E. A.** Attenuation of proliferation and migration of retinal pericytes in the absence of thrombospondin-1 / E. A. Scheef, C. M. Sorenson, N. Sheibani // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2009. — Vol. 296(4). — P. C724–C734.
80. SKAP2, a novel target of HSF-4b, associates with NCK2/F-actin at membrane ruffles and regulates actin reorganization in lens cell / L. Zhou, Z. Zhang, Y. Zheng [et al.] // *J. Cell Mol. Med.* — 2011. — Vol. 15(4). — P. 783–795.
81. Stem cells markers in the human posterior limbus and corneal endothelium of unwounded and wounded corneas / S. L. McGowen, H. F. Edelhauser, R. R. Pfister [et al.] // *Mol. Vis.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1984–2000.
82. **Sun T. T.** Location of corneal epithelial stem cells / T. T. Sun, S. C. Tseng, R. M. Lavker // *Nature.* — 2010. — Vol. 463(7284). — P. E10–11.
83. The effect of nerve growth factor on differentiation of corneal limbal epithelial cells to conjunctival goblet cells in vitro / W. Li, X. Sun, Z. Wang [et al.] // *Mol. Vis.* — 2010. — Vol. 16. — P. 2739–2744.
84. The eyelid margin: a transitional zone for 2 epithelial phenotypes / S. Liu, J. Li, D. T. Tan [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 125(4). — P. 523–532.
85. The porcine limbal epithelial stem cell niche as a new model for the study of transplanted tissue-engineering human limbal epithelial cells / M. Notara, S. Schrader, J. T. Daniels // *Tissue Eng. Part A.* — 2011. — Vol. 17(5–6). — P. 741–750.
86. The role of Pax-6 in lens regeneration / M. Madhavan, T. L. Haynes, N. C. Frisch [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103(40). — P. 14848–14853.
87. **Wallace V. A.** Stem cells: a source for neuron repair in retinal disease / V. A. Wallace // *Can. J. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 42(3). — P. 442–446.
88. **Wohl S. G.** Neurogenic potential of stem/progenitor-like cells in the adult mammalian eye / S. G. Wohl, C. W. Schmeer, S. Isemann // *Prog. Retin. Eye Res.* — 2012. — Vol. 31(3). — P. 213–242.
89. **Yamamoto N.** Basic study of retinal stem/progenitor cell separation from mouse iris tissue / N. Yamamoto, A. Tanikawa, M. Horiguchi // *Med. Mol. Morphol.* — 2010. — Vol. 43(3). — P. 139–144.
90. **Zhu C.** Proliferative response of corneal endothelial cells from young and older donors / C. Zhu, N. C. Joyce // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2004. — Vol. 45(6). — P. 1743–1751.

Поступила 05.04.2013.