



ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ПОСЛЕ ФАКОЗМУЛЬСИФИКАЦИИ

© С.Ю. Астахов¹, И.А. Рикс¹, С.С. Папанян¹, А.А. Каспаров², Евг.А. Каспарова², А.С. Павлюк³, К. Федотова¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБНУ НИИ глазных болезней, Москва;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва

Для цитирования: Астахов С.Ю., Рикс И.А., Папанян С.С., и др. Опыт клинического применения персонализированной клеточной терапии для лечения больных с первичной эндотелиальной дистрофией после факоэмульсификации // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10. – № 4. – С. 6–12. doi: 10.17816/OV1046-12

Поступила в редакцию: 26.10.2017

Принята к печати: 27.11.2017

✧ В статье представлены результаты лечения больных с ранней послеоперационной буллезной кератопатией, развившейся на глазах с предсуществующей первичной эндотелиальной дистрофией роговицы (ЭД) Фукса с помощью методики персонализированной клеточной терапии (ПКТ). Запатентованный метод ПКТ заключается в инкубации *in vitro* крови пациента со стимулятором (полиА : полиУ), сборе сыворотки со взвешенными в ней активированными лейкоцитами и введении полученного клеточного препарата в переднюю камеру глаза пациента. В работу вошли 12 пациентов с ЭД и артификацией. Срок наблюдения составил от 8 до 12 месяцев. Терапевтический эффект ПКТ был зафиксирован в 58,3 % случаев, что позволило избежать дальнейших хирургических вмешательств. Рекомендуется проведение нескольких сеансов ПКТ для достижения хорошего терапевтического эффекта. ПКТ является единственным эффективным на сегодняшний день методом терапевтического лечения ранних отёков роговицы после факоэмульсификации.

✧ **Ключевые слова:** роговица; эндотелиальная дистрофия (ЭД); эндотелиальные клетки; дистрофия роговицы Фукса; конфокальная микроскопия; клеточная терапия; буллезная кератопатия.

EXPERIENCE IN PERSONALIZED CELL THERAPY CLINICAL IMPLEMENTATION FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY ENDOTHELIAL DYSTROPHY AFTER PHACOEMULSIFICATION

© S.Yu. Astakhov¹, I.A. Riks¹, S.S. Papanyan¹, A.A. Kasparov², Evg.A. Kasparova², A.S. Pavlyuk³, K. Fedotova¹

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

²Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

For citation: Astakhov SYu, Riks IA, Papanyan SS, et al. Experience in personalized cell therapy clinical implementation for treatment of patients with primary endothelial dystrophy after phacoemulsification. *Ophthalmology Journal*. 2017;10(4):6-12. doi: 10.17816/OV1046-12

Received: 26.10.2017

Accepted: 27.11.2017

✧ The article presents treatment results of the personalized cell therapy (PCT) method in patients with early post-operative bullous keratopathy which developed in eyes with pre-existing primary Fuchs' corneal

endothelial dystrophy (ED). The patented PCT consists in incubating *in vitro* the patient's blood with the stimulator (polyA:polyU), collecting serum with activated leukocytes weighted in it, and introducing the obtained cell preparation in the anterior chamber of the patient's eye. The study included 12 patients with ED and pseudophakia. The observation period ranged from 8 to 12 months. The therapeutic effect of PCT was obtained in 58.3% of cases, allowing to avoid further surgical procedures. To achieve a good therapeutic effect, several PCT sessions are recommended. To date, PCT is the only effective therapeutic treatment method for early corneal edema after phacoemulsification.

✧ **Keywords:** cornea; epithelial and endothelial dystrophy; corneal endothelial cells; Fuchs' endothelial corneal dystrophy; confocal microscopy; cell therapy; bullous keratopathy.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с патологией роговицы является одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной офтальмологии. По данным ВОЗ, среди причин, приводящих к слепоте, заболевания роговицы занимают третье место в мире [3]. Каждый пятый больной, нуждающийся в офтальмологической помощи, имеет дистрофическое, воспалительное или травматическое поражение роговицы [5, 10]. Также всё чаще встречается эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса, которая в ряде случаев прогрессирует после внутриглазных хирургических вмешательств, например после факоэмульсификации (ФЭ). Поэтому возникает необходимость хирургического лечения — кератопластики. Известно, что эндотелиальная дистрофия Фукса служит одним из самых частых показаний (до 25 % от всех показаний) к проведению кератопластики в США и Европе [9, 11–14]. После кератопластики имеется риск развития отторжения трансплантата и отмечаются другие осложнения, вплоть до необходимости проведения повторных хирургических вмешательств. В настоящее время стало очевидным, что лечение дистрофий роговицы современными фармакологическими препаратами часто оказывается неэффективным и не приводит к восстановлению прозрачности роговицы. Поэтому поиск препаратов и методов для стимуляции метаболизма и пролиферации эндотелия роговицы остаётся актуальным.

С начала 2000-х гг. группа авторов (А.А. Каспаров, Евг.А. Каспарова, А.С. Павлюк) в ФГБНУ НИИГБ разработали и с успехом используют методику персонализированной клеточной терапии (ПКТ) для лечения ранней (то есть развившейся спустя 1–3 месяца после операции) послеоперационной буллезной кератопатии [1, 2, 4–8]. Метод ПКТ защищён двумя патентами: № 2165747 «Способ лечения поствоспалительной буллезной кератопатии» и № 2357743 «Средство для лечения, способ получения средства для лечения

и способ лечения отёка роговицы и других проявлений ранней буллезной кератопатии». Медицинская технология зарегистрирована в 2013 г. (протокол № 4 от 03.06.2013), получено разрешение этического комитета ФГБНУ НИИГБ. Кафедра офтальмологии нашего университета имеет одобрение от авторов на использование ПКТ, а также на основании указанных выше документов получено разрешение этического комитета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в апреле 2016 г.

Суть метода ПКТ состоит в том, что клеточные препараты аутологичных лейкоцитарных клеток периферической крови, активированных *in vitro* иммуномодулятором Полуданом (комплекс полиадениловой: полиуредиловой кислот), вводят в переднюю камеру. Необходимо отметить, что Полудан — это единственный иммуномодулирующий препарат, разрешённый к внутриглазному введению. ПКТ обеспечивает локальную продукцию цитокинов (интерферон- α , - β , - γ ; интерлейкин-2, -6, -8 (ИЛ); фактор некроза опухоли — α и др.). Выделившиеся в результате стимуляции поли А: У (полудан) провоспалительные цитокины с ИЛ-8 ослабляют межклеточные контакты, чем предположительно снимают контактное ингибирование митоза, позволяя эндотелиоцитам делиться или мигрировать. Антиапоптотическому эффекту способствует наличие факторов роста (TGF- β , PDGF, VEGF) в клеточном препарате, вводимом в переднюю камеру, концентрация которых в водянистой влаге в норме снижена [1]. Факторы роста, кроме того, усиливают синтез внеклеточного матрикса, что может дополнительно стабилизировать барьерную функцию эндотелия роговицы. Евг.А. Каспаровой и др. показано, что в клеточной взвеси, отбираемой из пробирки, на границе между эритроцитарным сгустком и сывороткой крови обнаруживаются лейкоцитарные клетки — в среднем $1,341 \pm 0,12 \cdot 10^6$ клеток/мл, из них 35 % составляют мононуклеары [2]. Также авторами метода ПКТ доказано, что выработка цитокинов и факторов роста, начавшись в про-

бирке, продолжается на протяжении длительного времени и может повышать их концентрацию *in vivo* в передней камере глаза [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 12 пациентов с ранней послеоперационной буллезной кератопатией, развившейся после ФЭ на глазах с предрасполагающей первичной эндотелиальной дистрофией (ЭД) Фукса. Все пациенты были обследованы и пролечены в клинике офтальмологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Среди больных преобладали женщины — 10 человек, мужчин было двое. Возраст пациентов варьировал от 48 до 83 лет (средний возраст — $69,5 \pm 11,6$ года). Необходимо отметить, что большая часть больных (83,3 %) была старше 61 года. Всем пациентам поставлен диагноз: первичная ЭД 1-й и 2-й стадий (по классификации В.В. Волкова, М.М. Дронова, 1978) и артификация. После операции по поводу катаракты (ФЭ) и имплантации интраокулярной линзы у 11 больных прошло 1–2 месяца, у одной больной — 5 месяцев.

Все больные поступали в клинику в плановом порядке после общесоматического обследования.

В офтальмологическое обследование больных входили: определение остроты зрения, биомикроскопия конъюнктивы, роговицы, переднего отрезка глазного яблока, непрямая офтальмоскопия (щелевая лампа Nidek, Япония). В том числе использовалась фото- и видеорегистрация патологических изменений конъюнктивы и роговицы. Всем больным проводились обследование на аппарате Confocan-4 (Nidek, Япония); ультразвуковое исследование глаза (А- и В-сканирование, биометрия глаза), пахиметрия ультразвуковая и с помощью аппарата Tomey — оптическая пахиметрия; тонометрия с помощью прибора i-sage или пневмотонометрия.

У больных с первой стадией ЭД (буллезная кератопатия) выявлялась *cornea guttata*, был изменён только эндотелиальный слой роговицы, толщина центральной зоны роговицы составляла 540–550 мкм. При конфосканировании определялись снижение плотности эндотелиальных клеток, умеренно выраженный полимегатизм, зоны отсутствия эндотелиальных клеток. Больные с первой стадией ЭД предъявляли жалобы на затуманивание зрения чаще всего в утренние часы, более не отмечали.

Больные со второй стадией ЭД имели стойкий выраженный отёк стромы, который выявлялся при биомикроскопии и конфосканировании, ино-

гда в связи с этим достоверно определить плотность эндотелиальных клеток было невозможно (у троих человек). Грубые складки десцеметовой мембраны захватывали более 70 % площади роговицы. Центральная толщина роговицы была больше 590 мкм. Снижение зрения было значительным, но более пациенты не отмечали.

Так как чаще всего имелся отёк роговицы, то рефрактометрию провести не удавалось. Средняя острота зрения составила 0,1 (максимальная острота зрения была 0,1; а минимальная — 0,01). У всех больных из анамнеза было известно, что изменений на глазном дне не было. Но во время обследования чаще всего достоверно оценить состояние глазного дна не представлялось возможным из-за изменений в роговице.

До проведения ПКТ плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) достоверно определили только у четырёх больных, в среднем она составила 1269 кл/мм^2 , при этом минимум — 912 кл/мм^2 . Толщина роговицы в центральной зоне в среднем составила 664 мкм, самая «толстая» роговица — 804 мкм, «тонкая» — 551 мкм.

Внутриглазное давление (ВГД) у всех 12 больных было в пределах нормы.

ПКТ проводили в условиях операционной. После эпibuльбарной анестезии через парацентез в переднюю камеру глаза медленно вводили сыворотку крови с активированными лейкоцитами. Процедуру провели 5 больным по 2 сеанса (через 7–10 дней), 7 больным — однократно. Сроки наблюдения составили от 8 месяцев до 1 года после ПКТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В раннем послеоперационном периоде (через несколько часов после ПКТ) у 2 больных появились боли в глазу и повысилось ВГД до 23 мм рт. ст. (p_0). Были назначены гипотензивные капли однократно. Остальные больные жалоб не предъявляли, отмечали незначительное чувство «распирания» в оперированном глазу в течение нескольких часов после ПКТ.

Через 3 месяца после ПКТ толщина роговицы в центральной зоне у всех пациентов уменьшилась и в среднем составила 598,4 мкм, при этом самая «толстая» роговица стала 750 мкм. Полное расправление складок и восстановление прозрачности роговицы отмечалось у 7 пациентов. После ПКТ средняя острота зрения повысилась до 0,27. У троих больных острота зрения повысилась до 0,4; 0,5 и 0,7. Данным больным проведено по два сеанса ПКТ.

Таблица 1

Клинические данные до процедуры персонализированной клеточной терапии и после неё

Table 1

Clinical data before and after personalized cell therapy

Номер случая	Острота зрения		Центральная толщина роговицы, мкм		Плотность эндотелиальных клеток, кл/мм ²		Срок наблюдения, месяцы
	до ПКТ	после ПКТ	до ПКТ	после ПКТ	до ПКТ	после ПКТ	
1	0,15	0,1	622	688	д/н*	д/н*	8
2	0,1	0,4	705	716	1548	1627	8
3	0,1	0,01	727	543**	1392	1640	9
4	0,2	0,05	551**	739	912	900	12
5	0,05	0,3	765**	760	1227	2300	12
6	0,1	0,02	784	550**	д/н	1667	12
7	0,01	0,7	552**	560	д/н	1612	10
8	0,15	0,5	560	600	д/н	1500	10
9	0,25	0,2	570	760	д/н	д/н	9
10	0,05	0,3	551**	580	д/н	1200	9
11	0,1	0,3	780	540	д/н	1350	10
12	0,1	0,4	804	600	д/н	1100	10

Примечание: *д/н — достоверно не определяется из-за состояния роговицы; **центральная толщина роговицы недостоверно определена, был значительный разброс цифр при проведении пахиметрии, указанные значения средние

К сожалению, не всем нашим больным удалось провести несколько сеансов ПКТ по разным причинам, в основном из-за того, что сами пациенты вовремя не приходили на осмотр. Рецидив отёка роговицы не был отмечен ни в одном случае.

Сводные данные по всем больным приведены в таблице 1, там же указаны сроки наблюдения.

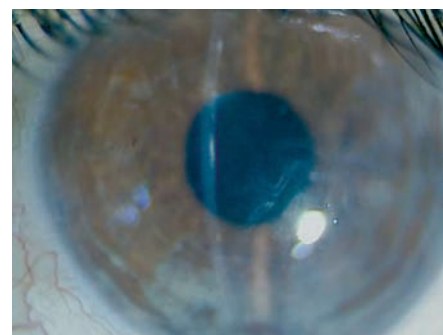
У семи больных была зафиксирована положительная динамика: резорбция отёка роговицы, уменьшение складок десцеметовой оболочки (ДО), а также вообще отсутствие складок ДО. У всех этих пациентов отмечено снижение ЦТР. При проведении конфокального сканирования роговицы после

ПКТ в состоянии эпителия и стромы не выявлено патологических изменений; определялись умеренно выраженный полимегацитизм и незначительное снижение плеоморфизма. Положительная динамика была зафиксирована через 10–14 дней после проведения ПКТ. Данные изменения сохранялись во время всего периода наблюдения. Фотографии глаз некоторых пациентов с хорошим терапевтическим эффектом процедуры ПКТ приводятся ниже (рис. 1–3).

В группе пациентов (где терапевтического эффекта не наблюдалось) у 5 больных острота зрения после процедуры ПКТ либо не менялась,



a



b

Рис. 1. Пациентка Г.: *a* — до персонализированной клеточной терапии — выраженный отёк стромы, грубые складки десцеметовой оболочки (ДО), плотность эндотелиальных клеток достоверно не определяется. Острота зрения — 0,1; *b* — через 7 дней после персонализированной клеточной терапии: уменьшение отёка стромы, восстановление прозрачности роговицы и уменьшение количества складок ДО (расправление ≈ 70 % складок ДО). Острота зрения — 0,3

Fig. 1. Patient G.: *a* — before personalized cell therapy — pronounced edema of stroma, coarse folds of DM, density of endothelial cells is not reliably determined. Visual acuity is 0.1; *b* — 7 days after personalized cell therapy: reduction of edema of the stroma, restoration of the transparency of the cornea and a decrease in the number of folds of the DM (expansion ≈ 70% of the folds of the DM). Visual acuity — 0.3

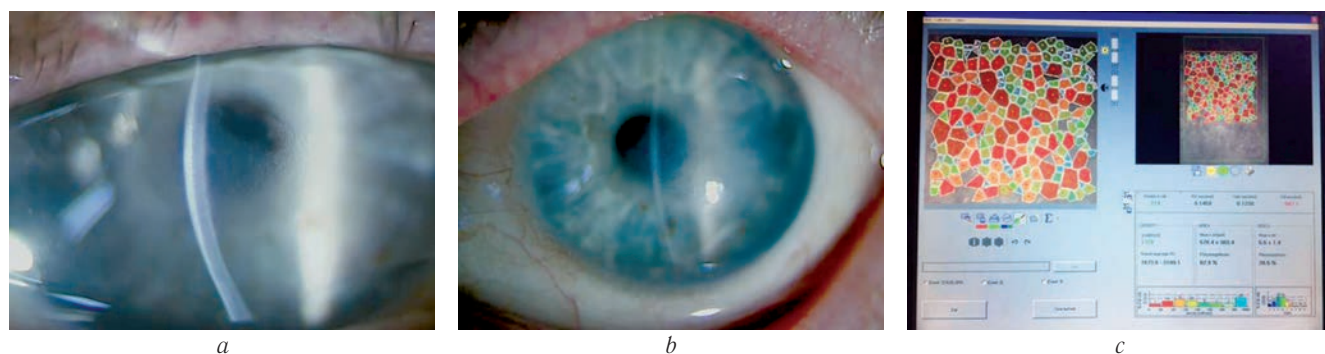


Рис. 2. Пациент Н.: *a* — до персонализированной клеточной терапии: выраженный диффузный отёк стромы в центре роговицы, единичные буллы, нежные складки ДО, плотность эндотелиальных клеток достоверно не определяется. Острота зрения — 0,1; *b* — через 7 дней после персонализированной клеточной терапии: резорбция отёка стромы в оптическом центре, но в парацентральной зоне сохраняется участок локального отёка стромы, восстановление прозрачности роговицы, складок ДО нет. Острота зрения — 0,4; *c* — эндотелиальная микроскопия. Плотность эндотелиальных клеток через 7 дней — 1729 кл/мм², полимегатизм — 62,8 %, плеоморфизм — 28,5 %

Fig. 2. Patient N.: *a* — before personalized cell therapy: pronounced diffuse edema of stroma in the center of the cornea, single bullae, tender folds of DM, endothelial cell density is not reliably determined. Visual acuity is 0.1; *b* — 7 days after personalized cell therapy: resorption of edema of the stroma in the optical center, but in the paracentral zone the site of the local edema of the stroma is preserved, the corneal transparency is restored, there are no folds. Visual acuity — 0,4; *c* — endothelial microscopy. The density of endothelial cells after 7 days is 1729 cells/mm², polymegatism — 62.8%, pleomorphism — 28.5%

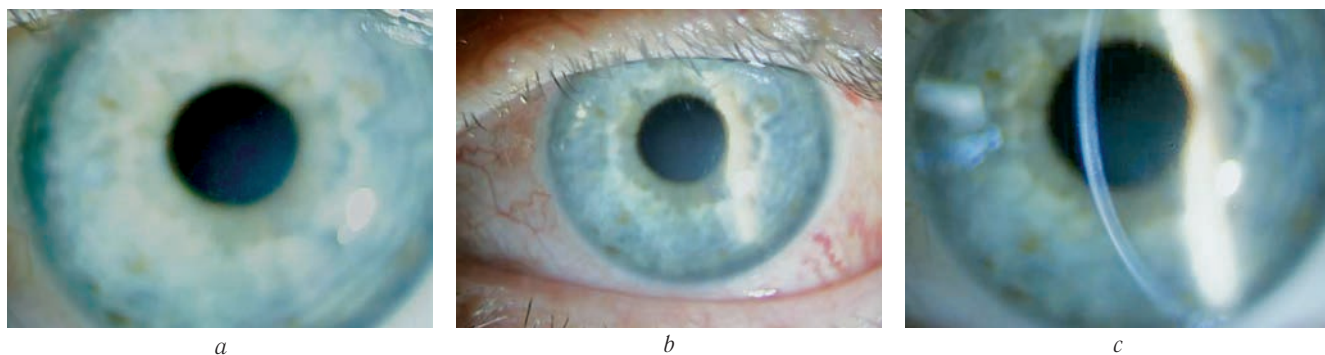


Рис. 3. Пациентка М.: *a* — до персонализированной клеточной терапии: умеренно выраженный отёк эндотелия. Плотность эндотелиальных клеток достоверно не определяется, острота зрения — 0,01; *b* — через 14 дней после персонализированной клеточной терапии: уменьшение отёка эндотелия, восстановление прозрачности роговицы, складок ДО нет. Острота зрения — 0,4, плотность эндотелиальных клеток — 1600 кл/мм²; *c* — через 4 месяца после 2-го сеанса персонализированной клеточной терапии: сохраняется лёгкий отёк эндотелия, острота зрения — 0,7, плотность эндотелиальных клеток — 1612 кл/мм²

Fig. 3. Patient M.: *a* — before personalized cell therapy: moderately pronounced edema of the endothelium. The density of endothelial cells is not reliably determined, visual acuity is 0.01; *b* — 14 days after personalized cell therapy: decrease edema of the endothelium, restore the transparency of the cornea, no folds DM. Visual acuity is 0.4, endothelial cell density is 1600 cells/mm²; *c* — 4 months after the 2nd session of personalized cell therapy: persistent edema of the endothelium, visual acuity — 0.7, density of endothelial cells — 1612 cells/mm²

либо снизилась. ЦТР в этих случаях чаще всего не менялась и оставалась больше 600 мкм. Как видно из таблицы 1, иногда нам не удавалось получить достоверных цифр толщины роговицы при проведении пахиметрии. Это было связано со значительными изменениями в эпителии в виде булл и неравномерного отёка стромы. Необходимо отметить, что всем этим пяти больным был проведён только один сеанс ПКТ. За время наблюдения положительной клинической динамики не наблюдалось. Через 8–10 месяцев при

конфосканировании были зафиксированы отёк всех слоёв роговицы, уплотнённая боуменова мембрана, выраженная извитость нервных волокон, выявлен фиброз в поверхностных слоях стромы роговицы. Также обнаружена гиперрефлексивность стромы роговицы, была нарушена ориентация коллагеновых фибрилл стромы, определялась их разнонаправленность. В некоторых случаях эндотелий достоверно не визуализировался, в остальных — выявлялся выраженный полимегатизм (до 70 %) и снижение гексагональ-

ности эндотелиальных клеток до 25–30 %. Учитывая все указанные выше изменения роговицы, было принято решение о проведении кератопластики у четырёх больных, а также десцеметорексиса у одного больного.

ВЫВОДЫ

1. ПКТ служит высокоэффективным методом лечения ранней буллезной кератопатии 1-й и 2-й стадий, развившейся после ФЭ на глазах с преобладающей ЭД Фукса.
2. Терапевтический эффект ПКТ был зафиксирован в 58,3 % случаев, что позволило избежать дальнейших хирургических вмешательств, таких как кератопластика.
3. ПКТ является единственным эффективным на сегодняшний день методом терапевтического лечения ранних отёков роговицы после ФЭ.
4. Рекомендуется проведение нескольких сеансов ПКТ для достижения хорошего терапевтического эффекта.
5. Метод ПКТ является хорошо воспроизводимым вмешательством, что важно для внедрения в клиническую практику любого офтальмохирургического стационара после получения необходимых разрешений, принятых в РФ.

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

Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов С.Э., Суббот А.М., Антохин А.И., и др. Персонализированная клеточная терапия в офтальмологии (II): цитокиновый профиль аутогенного клеточного продукта // Гены и клетки. – 2012. – Т. 7. – № 1. – С. 49–53. [Avetisov SJe, Subbot AM, Antohin AI, et al. Personalizirovannaja kletohnaja terapija v oftal'mologii (II): citokinovij profil' avtogennoego kletohnogo produkta. *Geny i kletki*. 2012;7(1):49-53. (In Russ.)]
2. Аветисов С.Э., Суббот А.М., Антохин А.И., и др. Персонализированная клеточная терапия в офтальмологии. I. Метод получения и цитофенотип аутологичного клеточного продукта. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011. – Т. 6. – № 2. – С. 38–42. [Avetisov SJe, Subbot AM, Antohin AI, et al. Personalizirovannaja kletohnaja terapija v oftal'mologii. I. Metod poluchenija i citofenotip autologichnogo kletohnogo produkta. *Kletohnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija*. 2011;6(2):38-42. (In Russ.)]
3. Информационный бюллетень ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2009, май, № 282. [Informatsionnyy byulleten' VOZ [Elektronnyy resurs]. – 2009, may, № 282. (In Russ.)]. <http://whodc.mednet.ru/bulletin>.
4. Каспаров А.А., Каспарова Евг.А., Фадеева Л.Л., и др. Персонализированная клеточная терапия ранней буллезной кератопатии (экспериментальное обоснование и клинические результаты) // Вестник офтальмологии. – 2013. – Т. 129. – № 5. – С. 52–61. [Kasparov AA, Kasparova EvgA, Fadeeva LL, et al. Personalizirovannaja kletohnaja terapija rannej bulleznoj keratopatii (jeksperimental'noe obosnovanie i klinicheskie rezul'taty). *Vestnik oftal'mologii*. 2013;129(5):52-61. (In Russ.)]
5. Каспаров А.А., Каспарова Евг.А., Павлюк А.С. Локальная экспресс-аутоцитокинотерапия (комплекс цитокинов) в лечении вирусных и невирусных поражений глаз // Вестник офтальмологии. – 2004. – Т. 120. – № 1. – С. 29–32. [Kasparov AA, Kasparova EvgA, Pavljuk AS. Lokal'naja jekspress-autocitokinoterapija (kompleks citokinov) v lechenii virusnyh i nevirusnyh porazhenij glaz. *Vestnik oftal'mologii*. 2004;120(1):29-32. (In Russ.)]
6. Каспарова Е.А. Локальная экспресс-аутоцитокинотерапия в лечении заболеваний переднего отдела глаза: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. [Kasparova EA. Lokal'naja jekspress-autocitokinoterapija v lechenii zabolevanij perednego otdela glaza [dissertation]. Moscow, 2001. (In Russ.)]
7. Каспарова Евг.А., Бородина Н.В., Суббот А.М. Прижизненная конфокальная микроскопия для оценки эффективности персонализированной клеточной терапии при лечении ранней послеоперационной буллезной кератопатии // Вестник офтальмологии. – 2012. – Т. 128. – № 1. – С. 26–33. [Kasparova EvgA, Borodina NV, Subbot AM. Prizhiznennaja konfokal'naja mikroskopija dlja ocenki jeffektivnosti personalizirovannoj kletohnoj terapii pri lechenii rannej posleoperacionnoj bulleznoj keratopatii. *Vestnik oftal'mologii*. 2012;128(1):26-33. (In Russ.)]
8. Каспарова Евг.А., Суббот А.М., Калинина Д.Б. Проллиферативный потенциал заднего эпителия роговицы человека // Вестник офтальмологии. – 2013. – Т. 129. – № 3. – С. 82–88. [Kasparova EvgA, Subbot AM, Kalinina DB. Proliferativnyj potencial zadnego jepitelija rogovicy cheloveka. *Vestnik oftal'mologii*. 2013;129(3):82-88. (In Russ.)]
9. Каспарова Евг.А., Суббот А.М., Антохин А.И., и др. Клиническая эффективность персонализированной клеточной терапии заболеваний эндотелия роговицы // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2011. – Т. 11. – № 2. – С. 45–49. [Kasparova EvgA, Subbot AM, Antohin AI, et al. Klinicheskaja jeffektivnost' personalizirovannoj kletohnoj terapii zabolevanij jendotelija rogovicy. *Kataraktal'naja i refrakc. hir.* 2011;11(2):45-49. (In Russ.)]
10. Мороз З.И., Тахчиди Х.П., Калинин Ю.Ю. и др. Современные аспекты кератопластики // Федоровские чтения: Сб. науч. Тр. – М., 2004. – С. 280–288 [Moroz ZI, Takhchidi KhP, Kalinnikov YuYu, et al. Sovremennye aspekty keratoplastiki. *Fedorovskie chteniya: Sb. nauch. Tr.* Moscow, 2004. P. 280-288. (In Russ.)]
11. Al-Yousuf N, Mavrikakis E, et al. Penetrating keratoplasty: indications over a 10 year period. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(8):998-1001.

12. Brady SE, Rapuano CJ, Arentsen JJ, et al. Clinical indications for and procedures associated with penetrating keratoplasty, 1983-1988. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(2):118-122. doi: 10.1016/0002-9394(89)90003-2.
13. Cursiefen C, Kuchle M, Naumann GO. Changing indications for penetrating keratoplasty: histopathology 1250 of corneal buttons. *Cornea.* 1998;17(5):468-470. doi: 10.1097/00003226-199809000-00002.
14. Dobbins KR, Price FW, Whitson WE. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the Midwestern United State. *Cornea.* 2000;19(6):813-816. doi: 10.1097/00003226-200011000-00010.
15. Kang PC, Klintworth GK, Kim T, et al. Trends in the indications for penetrating keratoplasty, 1980-2001. *Cornea.* 2005;24(7):801-803. doi: 10.1097/01.icc.0000157407.43699.22.
16. Lois N, Kowal VO, Cohen EJ. Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures 1989-1995. *Cornea.* 1997;16(6):623-629. doi: 10.1097/00003226-199711000-00004.

Сведения об авторах

Сергей Юрьевич Астахов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Инна Александровна Рикс — канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: riks0503@yandex.ru.

Санасар Сурикович Папаян — аспирант кафедры офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: dr.papanyan@yandex.ru.

Аркадий Александрович Каспаров — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом патологии роговицы. ФГБНУ НИИ глазных болезней, Москва. E-mail: kasparov17@mail.ru.

Евгения Аркадьевна Каспарова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии роговицы. ФГБНУ НИИ глазных болезней, Москва. E-mail: kasparova_jane@mail.ru.

Александр Сергеевич Павлюк — д-р мед. наук, профессор, кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва. E-mail: treg4@yandex.ru.

Каролина Федотова — аспирант кафедры офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: karo-luna@mail.ru.

Information about the authors

Sergey Yu. Astakhov — MD, PhD, DMedSc, professor, head of the department. Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia (St. Petersburg, Russia). E-mail: astakhov73@mail.ru.

Inna A. Riks — MD, PhD, assistant. Ophthalmology department. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: riks0503@yandex.ru.

Sanasar S. Papanyan — MD, aspirant. Ophthalmology department. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.papanyan@yandex.ru.

Arkadiy A. Kasparov — DMedSc, professor, head of corneal pathology department. Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia. E-mail: kasparov17@mail.ru.

Evgeniya A. Kasparova — PhD, senior research assistant. Corneal pathology department. Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia. E-mail: kasparova_jane@mail.ru.

Aleksandr S. Pavlyuk — DMedSc, professor. Immunology department. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: treg4@yandex.ru.

Karolina Fedotova — Aspirant. Ophthalmology department. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: karo-luna@mail.ru.