

UOT: 617.7:611.013

Hacıyeva K.T.

KÖK HÜCEYRƏLƏR: OFTALMOLOGİYADA KLİNİKİ TƏTBİQİNİN MÜMKÜNLÜYÜ, SON NƏALİYYƏTLƏR, QAÇILMAZ UĞURSUZLUQLAR (ƏDƏBİYYAT İCMALI)*Lökbatan Tibb Mərkəzi PHŞ, Bakı şəh., Azərbaycan***XÜLASƏ**

Kök hüceyrələrin (KH) oftalmologiyada klinik istifadəsinə dair ədəbiyyatın icmalı təqdim olunur, son nailiyyətlər vurğulanır və meydana çıxan uğursuzluqlar açıqlanır. KH orqanizmin differensasiya olunmamış hissəcikləri olub, öz-özünə artmaq, bölünmək xüsusiyyəti və bütün həyatı boyu müxtəlif toxuma və hüceyrəyə çevrilə bilmək, hətta istənilən orqan və toxumanın funksiyasını qəbul etmək qabiliyyəti ilə kliniki istifadədə perspektivlərinin sonsuzluğu ilə fərqlənir. Regenerativ tibb sahəsində KH-lərin çoxşaxəli istifadəsi onların altı qızıl xassələri

ilə əlaqələndirilir - bunlar asimmetrik bölünən qeyri-ixtisaslaşdırılmış hüceyrələrdir, potensial, parakrin, plastik və "homing" effektinə malikdirlər.

Son 20 ildə aparılmış tədqiqatların nəticələrinə əsasən kök hüceyrə transplantasiyası effektiv və təhlükəsiz metod olmaqla bir çox göz xəstəliklərinin müalicəsində geniş istifadə olunmaqdadır. Əsas qiymətli olan da metodun sadəliyi, texnikanın təkrarlana bilən olmasıdır ki, bu da gündəlik tibbi praktikada hüceyrə texnologiyasının davamlı həyata keçirilməsini təmin edir.

Açar sözlər: *kök hüceyrələr, oftalmologiya*

Гаджиева К.Т.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ: ВОЗМОЖНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ, ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ, НЕИЗБЕЖНЫЕ НЕУДАЧИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**РЕЗЮМЕ**

Представлен обзор литературы по клиническому применению стволовых клеток (СК) в офтальмологии, освещены последние достижения, раскрыты возникшие неудачи. СК представляют собой недифференцированные частицы организма, обладающие способностью расти и делиться сами по себе, а также трансформироваться в различные ткани и клетки на протяжении всей своей жизни и даже принимать функцию любого органа и ткани. СК отличаются безграничными перспективами клинического применения.

Многогранное использование СК в области регенеративной медицины связано с их шестью золотыми свойствами – это неспециализирован-

ные клетки, которые делятся асимметрично, потенциалны, паракринны, пластичны и обладают эффектом «самонаведения».

По результатам исследований, проведенных за последние 20 лет, трансплантация стволовых клеток является эффективным и безопасным методом и широко применяется при лечении многих глазных заболеваний. Главной ценностью является простота метода, воспроизводимость методики, что обеспечивает постоянное внедрение клеточных технологий в повседневную медицинскую практику.

Ключевые слова: *стволовые клетки, офтальмология*

Hajiyeva K.T.

STEM CELLS, POSSIBILITY OF CLINICAL APPLICATION IN OPHTHALMOLOGY, RECENT ADVANCES, INEVITABLE FAILURES (LITERATURE REVIEW)

SUMMARY

A review of the literature on the clinical use of stem cells (SC) in ophthalmology is presented, recent achievements are highlighted, and failures that have arisen are disclosed. SCs are undifferentiated particles of the body that have the ability to grow and divide on their own, as well as be able to transform into various tissues and cells throughout their lives and even take on the function of any organ and tissue. They are distinguished by unlimited prospects for clinical use.

The multifaceted use of SCs in the field of regenerative medicine is related to their six golden properties. These are non-specialized cells, they divide asymmetrically, they are potential, paracrine, plastic and have a "homing" effect.

Key words: *stem cells, ophthalmology*

XXI əsrdə elm və texnikanın sürətlə inkişaf etdiyi bir dövrdə kök hüceyrələrin tibbdə geniş tətbiqi bir sıra sağalmaz xəstəliklərin müalicəsində müvəffəqiyyətlə istifadə olunmaqdadır. Kök hüceyrələr (KH) orqanizmin differensasiya olunmamış hissəcikləri olub, öz-özünə artmaq, bölünmək xüsusiyyəti və bütün həyatı boyu müxtəlif toxuma və hüceyrəyə çevrilə bilmək, hətta istənilən orqan və toxumanın funksiyasını qəbul etmək qabiliyyəti ilə kliniki istifadədə perspektivlərinin sonsuzluğu ilə fərqlənir. Bətdaxili inkişaf dövründə bütün daxili orqanlar, damarlar, dəri, digər toxumalar kök hüceyrələrdən formalaşaraq doğuma qədər sürətlə differensasiya edir, doğum zamanı daha çox KH göbək ciyəsi qanında, göbək toxumasında və plasentada rast gəlinir [1].

Hüceyrə texnologiyası və toxuma mühəndisliyinin kardiologiya, travmatologiya, pulmonologiya, ortopediya, oftalmologiya, endokrinologiya, kosmetologiya və tibbin digər sahələrində geniş tətbiqi xəstəliklərin korreksiyasında uğurla istifadə olunmaqla ön cərgədədir.

The article contains research on the clinical use of stem cells in ophthalmology, highlights the latest achievements, and reveals the failures that have arisen.

According to the results of studies conducted over the past 20 years, stem cell transplantation is an effective and safe method and is widely used in the treatment of many eye diseases. The main value is the simplicity of the method, the reproducibility of the technique, which ensures the continuous introduction of cellular technologies into everyday medical practice.

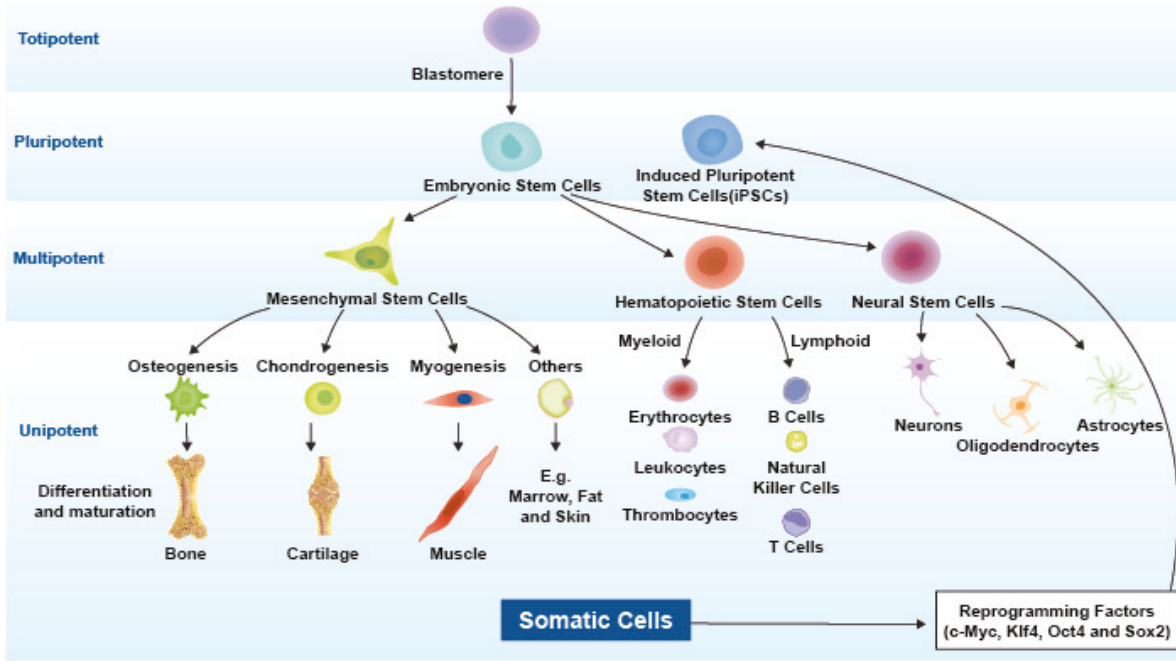
KH-in klassifikasiyası əvvəllər onların differensasiya potensialına uyğun aparılaraq aşağıdakı kimi təsnif olunurdu:

1) Totipotent hüceyrələr – bütün embrional və ekstraembrional hüceyrələri (300-ə yaxın növ) formalaşdırır. Mayalanmış oositlər və 2-8 hüceyrə blastomerləri bu tip hüceyrələrə aid edilir.

2) Plüriopotent hüceyrələr - embrionun bütün hüceyrə tiplərini formalaşdırma bilmək qabiliyyətinə malikdirlər. Embrional KH-i, embrional karsinoma hüceyrələri bu qəbildəndirlər.

3) KH-in digər tipləri (postnatal, hemopoetik, mezenximal, toxumaspesifik, unipotent və göbək ciyəsi qanındakı KH-lər) formalaşmış yetkin orqanizmdə məskunlaşırlar (Adult Stem CELLS), yaşlı, regionar və ya toxuma kök hüceyrələri adlanırlar [2, 3].

Lakin müasir təsəvvürlərə əsasən KH-lər daha çox onların xaric olunmuş mənbəyinə görə təsnif edilərək embrional, fetal (abort materialından xaric olunan) və yaşlı orqanizmin kök hüceyrələri kimi klassifikasiya olunurlar (şək. 1).



Şək. 1. Kök hüceyrələrin növləri və differensiasiyası

KH-lərin regenerativ tibb sahəsində çoxşaxəli istifadəsi onların 6 qızıl xüsusiyyəti ilə əlaqədardır. Qeyri-ixtisaslaşmış hüceyrələrdir (orqanizmdə heç bir xüsusi iş görmürlər, ehtiyat halında qalmaqla kifayətlənirlər), asimetrik bölünürlər, potentsirlər (240-dan artıq tip hüceyrənin əcdadlarıdır), parakrin, plastik (köçürüldüyü toxumanın fenotipini asanlıqla qəbul edir) və “Houminq” effektinə (toxuma spesifikliyi qabiliyyəti var, zədələnmiş nahiyəni tapıb fiksasiya olunurlar) malikdirlər [1, 2, 3].

KH-in regenerativ təbabətdə geniş spektrdə istifadəsinin mümkünlüyü onların unikal asimetrik bölünmə xüsusiyyəti ilə əlaqədardır. Belə ki, KH bölünərkən iki qız hüceyrəyə başlanğıc verir: onlardan biri ana KH-in bütün xüsusiyyətini daşıyır, digəri isə ixtisaslaşaraq orqanizmin lazımı hüceyrəsinə differensasiya etməklə orqanın qocalmış hüceyrə tərkibini yeniləyir. Kök hüceyrənin asimetrik bölünməsinə cavabdeh olan genlərdə (raps, mira, pros, numb) mutasiya baş verərsə, proses düzgün getmir və hüceyrənin hiperproliferasiyası törəmənin əmələ gəlməsi ilə nəticələnir [4]. Aparılmış tədqiqatlarda müəyyən olunmuşdur ki, KH orqanizmə xüsusi bioloji aktiv maddələr çatdıraraq zədələnmiş orqanın kök hüceyrəsinə aktivləşdirir, həmçinin immun sistemin işini tənzimləyir (parakrin effekti) [5, 6].

Kök hüceyrələrin həyat fəaliyyətinə gəldikdə sübut olunmuşdur ki, toxumalardan əldə edilmiş bu hissəciklər təklikdə yaşaya bilmir, öz statuslarını olduqca tez itirib, funksiyalarını yerinə yetirə

bilmirlər. Onların yaşaması və həyat fəaliyyəti üçün hüceyrəarası kontakt, matrikslə əlaqə, fiksə edən həll olmayan adqeziv zülalın olması vacibdir. Yaxşı olar bu hüceyrələr imtiyazlı mikromühitlərdə saxlanılsın, yalnız bu halda onların ixtisaslaşması proqramlaşdırılır, xüsusiyyəti in vitro, in vivo şəraitində uzun müddət qorunur. Nəticə etibarilə, embrional inkişaf dövründə toxumaların formalaşmasını nəzarətdə saxlamaq üçün biomaterialın səthi və həcmi spesifik kimyəvi struktur informasiyası daşmalıdır [7, 8]. KH-lərin müvəffəqiyyətlə istifadəsi üçün hüceyrələrin 3D paylanması təmin edən müvafiq biomühəndislik karkası və toxumaspesifik ekstrasellülar membrana uyğun molekul olmalıdır.

Hal-hazırda KH-lərin tibbdə istifadəsi iki əsas kliniki istiqamətdə aparılır:

1. Hüceyrə terapiyası – toxumaların regenerasiya və reperasiyasının stimulyasiyası üçün orqanizmə kök və ixtisaslaşmış somatik hüceyrələrin yeridilməsi;

2. Biomühəndisləşdirilmiş hüceyrə - toxuma konstruksiyasının transplantasiyası – üzərinə KH əkilmiş üçölçülü bipolimer matrislərdən hazırlanmış implantın zədələnmiş orqanın tam və ya hissəvi bərpası üçün toxumaya köçürülməsi.

Tədqiqatçıların fikrincə biomühəndislik konstruksiyasının köməyiylə köçürülmüş süni buynuz qişada təkə sonuncunun şəffaflığı deyil, həm də müəyyənləşdirilmiş refraksiyanın alınması, görmə

itiliyinin artması mümkündür. Bu metodda təhlükəli infeksiyanın donordan resipientə keçmə riski azalır, immunosuppressiv terapiya minimuma enir [9].

Ədəbiyyat mənbələrində bir çox göz xəstəliklərinin müalicəsində KH transplantasiyasına dair eksperimentlərə tez - tez rast gəlinir [10, 11, 12, 13].

Yetkin orqanizmdə bütün toxumalar kimi göz toxumasının da yenilənmə və bərpası somatik KH-dən asılıdır. Tədqiqatlarda müəyyən olunmuşdur ki, buynuz qişanın skleraya keçən hissəsində, yəni limb nahiyəsində progenitor hüceyrələr vardır ki, məhz onlar göz xəstəliklərinin hüceyrə terapiyasında geniş imkanlar açır [12]. Limbal KH-lər normal fizioloji şəraitdə epitelial hemostazı tənzimləyir, immunomodulyator təsir göstərir, buynuz qişa zədələndikdə isə epitelini regenerasiya edərək fəthəssaslığın bərpasını təmin edir [10,13].

2003-cü ildə T. Nakamura və onun komandasının böyük kəşfi sıçrayışa səbəb oldu. Onlar sübut etdilər ki, ağızın selikli qişasından əldə edilmiş KH-lərin dovşanın buynuz qişa epitelinə avtotransfer olaraq köçürülməsi limbal kök hüceyrə çatışmamazlığını kompensasiya edir və immunomodulyator təsir göstərir [14]. 2015-ci ilə qədər 250 nəfər bu müalicə üsulundan yararlanmış (xəstənin öz ağızının selikli qişasından götürülmüş KH – lər buynuz qişaya köçürülmüşdür) 75 % pasientdə müalicə uğurla nəticələnmiş, xəstələrin görmə itiliyi bərpa olunmuş, ağrı sindromu tamamilə yoxa çıxmışdır [15]. Bu metodun davamı olaraq tədqiqatlar indiki dövrə qədər davam etdirilir [16].

Ontario Health Technology Assessment Series təşkilatının alimləri buynuz qişanın zədələnmiş nahiyəsinə limbal KH-ləri köçürmüş və nəticəni 9 il müddətində kontrolda saxlamışlar. Müəyyən etmişlər ki, 8 xəstədə görmə itiliyi nəzərəcarpacaq dərəcədə artmış, buynuz qişanın reepitelizasiyası təmin olunmuşdur [13].

2010-cu ildə Şimal-Şərqi İstitutunun britan alimləri Nyu-Kastl Universitetinin oftalmoloqları ilə birgə tədqiqat aparmışlar. Sağlam gözün limb nahiyəsindən minimal invaziv biopsiyanın köməyiylə əldə edilmiş limbal KH-lər ex vivo olaraq zədələnmiş gözə köçürülmüşdür. Dəyişikliklər ağrı sindromu, retinal qüsurların olması, buynuz qişanın aktiv vaskulyarizasiyası və görmə itiliyi kriteriləri üzrə qiymətləndirilmişdir Limbal KH defisitli 8 xəstədə 12 – 30 ay müddətində müşahidədə uğurlu

nəticə əldə olunmuş, 100% hallarda buynuz qişanın regenerasiyası müsbət dinamikada irəliləmiş, 5 xəstədə görmə itiliyi artmışdır [17].

Piterburq tibb məktəbinin alimləri ağıl diş toxumasının KH-sinin buynuz qişa keratositinə transformasiya olunmasını sübuta yetirmişlər. Müəlliflər əmindirlər ki, vaxt gələcək diş toxumasından alınmış kök hüceyrələr cornea xəstəliklərində buynuz qişa üçün donor rolunu oynayıb korluğun başlıca müalicə üsulu olacaq [18].

Yaponiyada KH-in oftalmologiyada istifadəsi dövlət səviyyəsində həll olunur, belə ki, hökumət bu sahədə aparılan tədqiqatları dəstəkləyir. 2007-ci ildə Tokio universitetinin alimləri korneanın kənarından götürülmüş yalnız bir kök hüceyrədən 4 həftə ərzində diametri 2 sm olan yeni buynuz qişa yetişdirmişlər. 100-lərlə xəstənin görmə itiliyi bu metodun köməyiylə bərpa olunmuşdur [19].

Limbal KH-lərin oftalmologiyada tətbiqi ilə bağlı çox geniş miqyaslı işi italyan alimləri aparmış, bu hüceyrələrin klinikada istifadəsinin effektivliyini, təhlükəsizliyini sübut etmişlər. Belə ki, göz toxumasının zədələnməmiş fraqmenti modifikasiya olunmuş fibrin substratında əkilmiş və gözə transplantasiya edilmişdir. Transplantasiya üçün hazırlanmış toxuma fraqmenti 3000-ə qədər KH ehtiva etmiş, bu üsulla 76 % xəstədə görmə itiliyi bərpa olunmuşdur [20].

Azərbaycanda da oftalmologiya sahəsində artıq KH-lərin tətbiqi ilə əməliyyatlara başlanılıb. İlk dəfə olaraq, 2019-cu ildə Azərbaycan Tibb Universitetinin göz xəstəlikləri kafedrasının müdiri, professor P. Musayev Qəlbinur belə bir əməliyyat aparıb. Əməliyyatın bəzi fraqmentləri uzun illər Amerikada, Kanadada, İsraildə və Rusiyada professor və onun əməkdaşları tərəfindən işlənib. Beləliklə, sağ gözünü tamamilə itirmək üzrə olan 33 yaşlı pasient bir neçə dəfə müxtəlif klinikalarda uğursuz keratoplastika əməliyyatı keçirmiş, buynuz qişanın bulanması, katarakta və qlaukoma diaqnozları ilə müraciət etmiş, xəstənin gözünə 1-ci dərəcəli qohumundan (bacısından) götürülmüş KH transplantasiya edilmiş, xəstədə görmə itiliyi qanəedici həddə çatmış, buynuz qişa şəffaflaşmışdı. Sonrakı mərhələdə qlaukoma və katarakta əməliyyatları icra olunmuşdur. Çox sevindirici haldır ki, əməliyyatın gedişi, nəticəsi və uzaq müşahidələri əlavə təsirsiz, ağırlaşmasız ötüşüb və bu yeniliyin uğurlu nəticələri 2022-ci ildə bir çox məqalələrdə işıqlandırılıb [21, 22, 23, 24].

İran və Hindistan tədqiqatçıları strukturu corneadan fərqlənməyən biomühəndisləşmiş buynuz qısa implantı istehsal etmişlər. Materialı hazırlamaq üçün xüsusi şəraitdə donuz dərisindən alınmış kollagen molekulundan istifadə olunmuş, kollagenin sərbəst radikalları sabitləşməyə məruz qalaraq, şəffaf, cərrahi müdaxiləyə davamlı material əldə edilmişdir. Tədqiqatçılar həmçinin, keratokonusun müalicəsində yeni minimal invaziv texnika təklif etmiş, biomühəndisləşmiş implantı buynuz qısa qatları arasında femtosaniyə lazerin köməyi ilə açılmış cibə yerləşdirmişlər. 20 ağır keratokonuslu xəstə bu metoddan yararlanmış, buynuz qısa toxuması qısa zaman çərçivəsində bərpa olunmuş, corneanın qalınlığı və əyrilik radiusu normaya çatmış, görmə itiliyi 14 xəstədə 20 / 36, 4 xəstədə 20/20-yə qədər artmışdır. 2 il ərzində pasientlər nəzarətə götürülmüş və imlantla bağlı heç bir problem yaşanmamışdır [25].

Mezenximal kök hüceyrələrinin (MKH) müxtəlif bioloji toxumalara (piy, sümük, qığırdaq, hətta, orqanizmin spesifik hüceyrələrinə hepatositlərə, kardiomyositlərə) başlanğıc verməsi tibb sahəsində çalışan tədqiqatçıların marağına səbəb olmuşdur. MKH neyrona oxşar hüceyrələrə, tor qişanın qanqlionar hüceyrələrinə, qlial hüceyrələrə və fotoreseptorlara differensasiya etmək potensialına, neyrotrofik faktor (beyin neyrotrofik faktor zülalı (BDNF), neyronların artım faktoru (NGF)) ifraz etmək qabiliyyətinə malik olmaqla tor qişanın degenerasiyasının müalicəsində yeni nailiyyətlərə imkan yaradır [26]. Sübut olunmuşdur ki, MKH orqanizmin bütün orqan və toxumalarında mövcuddur [12, 27]. Ən geniş istifadə olunan və ən əlçatanlığı ilə seçilən toxumalar sümük ilişi və piy toxumasıdır [27]. Uzaq şərq mütəxəssisləri korneanın qalınlığı və şəffaflığını təmin etmək üçün sümük iliyindən alınmış MKH-lərini jelatin membrana əkməmiş və buynuz qişanın arxa səthinə transplantasiya etmişlər [28, 29]. İspan alimləri isə piy toxumasından əldə etdikləri MKH-ləri eksperimental olaraq laborator heyvanların gözünə tətbiq edərək quru göz sindromunu müalicə etmişlər [30]. Koliforniya və Sun Yatsen Universitetlərinin mütəxəssisləri katarakta əməliyyatı icra edərkən epitelial KH-ləri zədələnmədən qorumaq üçün bülürun yalnız bulanmış hissəsini xarici kapsulu saxlamaq şərti ilə çox kiçik kəsikdən çıxarmağı məqsəduyğun hesab etmişlər. Yalnız belə halda epitelial KH-lər toxunulmaz qalır, bülür kök hüceyrələrin transformasiyası nəticəsində

tək başına bərpa olunur. Məlumdur ki, bülürun əsas kütləsi kristallın zülalından ibarətdir, onun da yenilənməsi lensin epitelial kök hüceyrələrinin hesabına. Katarakta zamanı kristallın molekulu denaturasiyaya uğradığından bülürun cərrahi üsulla xaric olunması göstərişdir. Əməliyyat bülür kapsulunun zədələnməsi ilə müşayiət olunduğundan epitelial KH-lərin bir qismi məhv olur, yerdə qalanlar isə proliferasiya olunaraq nizamsız böyüyüb bülürun strukturunu pozur [31].

Yaponiya və Kanada tədqiqatçıları terminal stadiyalı retinal degenerasiyalı laborator heyvanların torlu qişasına kök hüceyrə köçürməklə uğurla nəticələnmiş eksperimentlərini elmi məqalələrdə işıqlandırmışlar. Sübut olunmuşdur ki, transplantasiya olunmuş kök hüceyrələr torlu qişanın xarici qatını bərpa edir, fotoreseptorların yenidən əmələ gəlməsini təchiz edir, bu da müalicəyə çətin tabe olan piqmentli retinit, makulyar degenerasiya kimi xəstəliklərdə görmə itiliyinin artmasını təmin edir [31, 32]. Rusiyada aparılan tədqiqat ədəbiyyat mənbələrinin nəticələrinə əsaslanmışdır. Belə ki, professor Şeludçenko və əməkdaşları 2014-201-cu illəri əhatə edən 88 elmi məqaləni araşdıraraq KH transplantasiyası aparılmış 25 piqment retinitli xəstənin (müayinə üsulları: görmə itiliyi və elektoretinoqramma, kontrol analiz nöqtələri: əsas, 3 və 12 ay sonra) müayinə nəticələrini təhlil etmişlər. 15 korluğu olan xəstədə heç bir müsbət dinamika izlənməmiş, qalan 10 xəstənin görmə itiliyi 0,1-dən 0,4-ə qədər artmış, ERQ parametrləri güclənmiş, bu müsbət dinamika yalnız 3 ay davam etmişdir. 12 – ci ayın nəticələri transplantasiyadan əvvəlki ilkin müayinə nəticələri ilə eyni olmuşdur. Bu vəziyyət KH transplantasiyasının xəstədə dəfələrlə təkrar aparılmasına əsas verir [33]. Helmholtz adına Elmi-Tədqiqat Göz xəstəlikləri İnstitutunun rəhbəri professor V.V.Neroyevin əməkdaşları ilə birgə 2022-ci ildə apardığı eksperimental tədqiqatda yeni Zellandiya cinsindən olan 10 dovşanın 20 gözünün retinasının piqment epitelinin atrofiyası və torlu qişasının degenerasiyası modelləşdirildikdən 1 ay sonra subretinal olaraq hüceyrə suspenziyasının (piqment epitelinin induksiya olunmuş plüriopotent KH-ləri) transplantasiyası aparılmışdır. Dovşanların gözləri əməliyyatdan sonra spektral OCT və autofluoresensiya müayinəsindən keçirilmiş və müəyyən olunmuşdur ki, KH-lərin tətbiqi retinal defekti bağlamaqla köçürülmüş suspenziyanın şüşəyabənzər cismə axmasının qarşısını alır, bu da

əmaliyyat zamanı və əməliyyat sonrası ağırlaşmanı minimuma endirir. Morfoloj və immunohistoloji müayinələrdəki dəyişiklikləri izləmək üçün dovşanların gözləri enukleasiya edilmiş, nəticələr KH-lərin düzgün inteqrasiya və əməliyyat zonasındakı damarlı qişaya adgeziya olunduğunu və piqment epitelində KH – lərin həyat qabiliyyətli olmasını təsdiqləmişdi. Həmçinin, eksperimental olaraq KH-lərin intravitreal, retrobulbar və supraxoroidal transplantasiyasının təhlükəsizliyi və effektivliyi sübut olunmuşdur [34, 35].

Ədəbiyyat mənbələrinin təhlili zamanı aydın olur ki, kök hüceyrə texnologiyasının sürətlə inkişaf etdiyi bir dövrdə əldə olunmuş nəaliyyətlər nə qədər sevindirici olsa da, sağalmaz oftalmoloji xəstəliklərin müalicəsində nə qədər prespektivlər açılrsa da, bəzi tədqiqatçıların müşahidələrində rast gəlinən uğursuzluqların, ağırlaşmaların qaçılmaz olması bu sahəni dayanmadan tədqiq etməyi tələb edir [36, 37, 38]. Bu ağırlaşmaların rastgəlmə tezliyinin aşağı olması, uğursuzluqların az qisim pasientlərdə müşahidə olunması ümidverici bir haldır.

Mirqorodskaya öz namizədlik dissertasiyasında belə fikir yürütmüşdür: hüceyrə terapiyasının effektivliyi tor qişa patologiyalarının müalicəsində xeyli aşağı düşür, səbəb isə transplantasiya olunmuş hüceyrənin homing effekti ilə əlaqədardır: belə ki, köçürülmüş KH-lər yeridilmə zonasından adət etdikləri mikromühitə – əldə olunduqları orqana miqrasiya edirlər [36]. Makulyar degenerasiyalı 80 yaşlı xəstəyə retrobulbar inyeksiya şəklində allogən KH-ləri yeridildikdən sonra orbitada qoz böyüklüyündə törəmə əmələ gəlmişdir. Histoloji və immunohistokimyəvi müayinədə ikincili olaraq absəsləşmiş qranulamatöz iltihab aşkarlanmış və törəmə cərrahi üsulla xaric olunmuşdur. Məqalədə qeyd edilir ki, pasientə əvvəllər də bu prosedur icra olunmuş, ağırlaşma izlənilməmişdir [37]. Bu kliniki müşahidə KH transplantasiyası zamanı ağırlaşmaların (autoimmun reaksiya, irinli iltihab, bədxassəli törəmə) yaranması riskini nəzərə almağın vacibliyini xatırladır [38].

Torlu qişanın degenerasiyasında intravitreal olaraq mezenximal KH-lərinin inyeksiyası degenerativ dəyişikliklərin proqressivliyini ləngitsə də, effekt subretinal inyeksiya ilə müqayisədə daha az nəzərə çarpan və qısamüddətliyi ilə fərqlənmişdir. Həmçinin, intravitreal köçürülmüş mezenximal KH-lər şüşəyabənzər cisimdə yığılaraq birləşmiş kütlə əmələ gətirirmişlər. İntravitreal inyeksiyadan sonra

qoruyucu effekti (NGF və qanqlioz hüceyrələrin itirilmə dərəcəsinə təsirinə görə) cəmi 4 həftə müddətində müşahidə etmişlər [39]. Meors (Meurs et al) əməkdaşları ilə birgə makulyar distrofiyalı 7 xəstəyə periferik piqment epiteli autotransplantasiya etmiş və əməliyyatdan sonrakı 1 il müşahidə dövründə görmə itiliyində heç bir artım qeydə almamışdı. 2 pasient görmənin daha da pisləşməsinə, 3 xəstə əksinə, öz görmələrini müsbət qiymətləndirmişlər. Müəlliflərin fikrincə, bu vəziyyət əməliyyatdan sonrakı dövrdə torlu qişanın qopması, proliferativ vitreoretinopatiya ilə əlaqəli ola bilər [40].

Falkner-Redler (Falkner-Radler et al.) tədqiqatında autotransplantatların effektivliyini (piqment epiteli – xoroid loskutla piqment epiteli suspenziyasının subretinal inyeksiyasını) müqayisəli tədqiq etmişdir. Hər qrupda 7 pasient olmaqla 24 aylıq müşahidədə maksimal korreksiya olunan görmə itiliyində heç bir dəyişiklik olmamışdır [41].

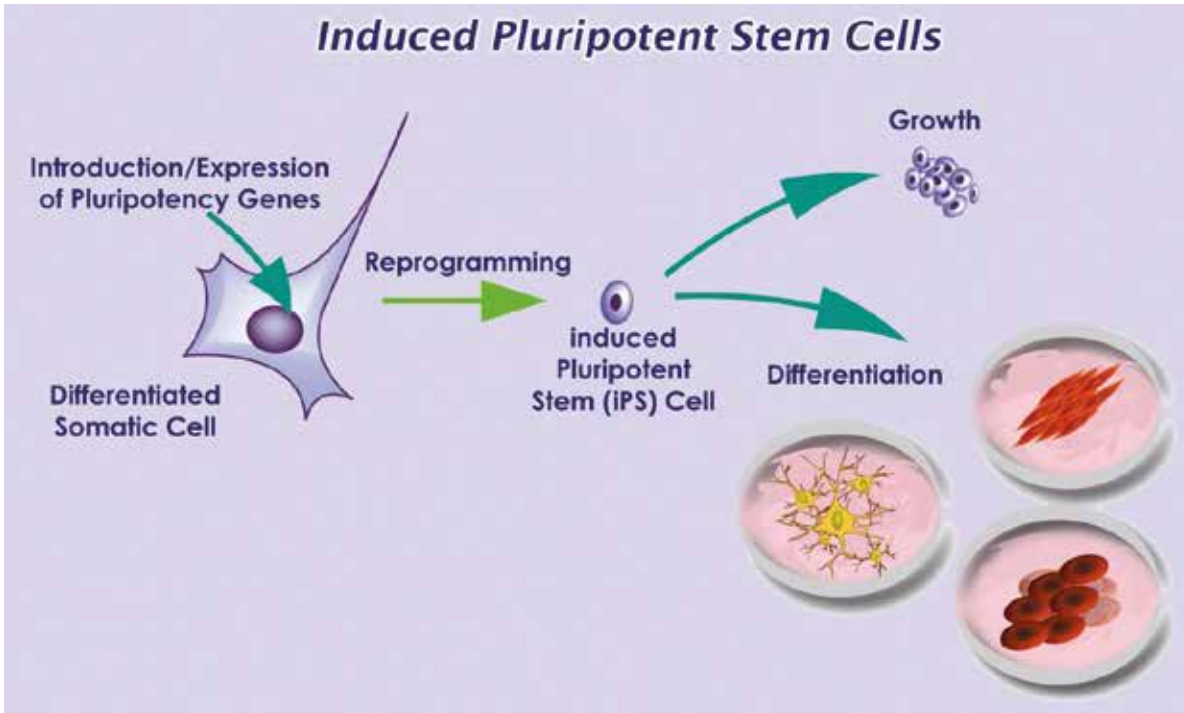
Yekun: Tibb elminin məqsədi insan orqanizmində baş verən fizioloji və patoloji proseslərin nəzəri əsaslarını, bu proseslərə təsir edən faktorları və vasitələri öyrənmək, ədlə olunan nəticələri sağlamlığın qorunması, xəstəliklərin diaqnostikası, müalicəsi və proqnozlaşdırılması üçün tətbiq etməkdir. Regenerativ təbabət çoxaltma vasitələrinin köməyi ilə hüceyrələrin, toxumaların və ya orqanların istehsalı və tibbi məqsədlə istifadəsi nəzərdə tutulan dünya tibb elminin prioritet istiqaməti kimi görünməkdədir. Çoxaltma vasitələrinə a) kök hüceyrələr, b) ekstrasellular matriks, c) genetik manipulyasiya və d) böyümə faktorları aid edilir [42]. Bu vasitələrin köməyi ilə hüceyrə papulyasiyaları, eksosomlar, skafold, toxumalar, orqanoidlər və orqanlar istehsal oluna bilər. KH-lər normal halda funksiya göstərməyən ehtiyat hüceyrələr olub, zərurət olduqda asimmetrik bölünərək fizioloji və patoloji proseslərə təsir göstərirlər. Ekstrasellular matriks (toxuma skeleti və ya scaffold) birləşdirici liflərdən və hüceyrəarası maddədən təşkil olunmaqla hüceyrənin qidalanması və mübadiləsi üçün şərait yaratmaqla bərabər skelet – çatı rolu oynayaraq hüceyrələrin düzülüşünü, toxumanın quruluşunu təşkil etməyə vasitəçi olurlar. Gen manipulyasiyası hüceyrə bölünməsinə təkan verən genləri aktivləşdirərək toxuma regenerasiyasını təmin edir. Böyümə faktorlarının əksəriyyəti zülal təbiətli maddələrdir, spesifik reseptorlara bağlandıqda hüceyrənin bölünmə prosesinə start verirlər [42].

Ümumiyyətlə, kök hüceyrələr qeyri-ixtisaslaşmış hüceyrələrdir və daha çox ixtisaslaşmış hüceyrəyə çevrilmək üçün özünü çoxalda bilirlər (şək. 1). KH-lərin üç əsas növü var:

1. Embrional kök hüceyrələr (sperma və yumurta hüceyrə birləşərək ziqot əmələ gətirir. Daha sonra ziqot davamlı olaraq içi boş hüceyrə topu olan blastosistə bölünür. Bu boş hüceyrə yığnında hüceyrələrin daxili kütləsi embrional KH-lərdir. Bu hüceyrələr pluripotentdir, yəni plasentanı təşkil edən hüceyrələr istisna olmaqla, bədəni təşkil edən bütün növ hüceyrələri yarada bilirlər. Yalnız totipotent KH-lər plasenta hüceyrələrini yarada bilər ki, sonuncular da təkə ziqot mərhələsində olur).

2. Somatik kök hüceyrələr (Bu hüceyrələrin əsas məqsədi bərpa sistemi kimi fəaliyyət göstərmək və dəyişdirilməsi lazım olan toxumaları yeniləməkdir. Məsələn, dərinin üst qatının hüceyrələrini daima təzələyən epidermal KH-lər ömür boyu fəaliyyət göstərərək yalnız bir hüceyrə tipinə ixtisaslaşa bilər, yəni unipotentdirlər. Sümük iliyində olan hematopoetik KH-lər isə multipotendirlər, yəni onlar ixtisaslaşaraq qırmızı, ağ qan hüceyrələrinə, qan lövhəciklərinə çevrilə bilirlər) [1, 3].

3. İnduksiya olunmuş pluripotent KH-lər (Bu hüceyrələr xəstə insanların mutasiyaya uğramış hüceyrələrini yığıb, effektiv şəkildə bərpa edərək həmin hüceyrələri mutasiya edilməmiş formada yenidən proqramlaşdırmaqla xəstə orqanizmə qaytararaq müalicə etmək imkanı verir) (şək. 2).



Şək. 2. İnduksiya olunmuş KH – lər və proqramlaşma prosesi

Regenerativ təbabətin vasitələri və məhsullarının geniş tətbiqi sayəsində bir çox sağalmayan və ya sağlması çətin olan patologiyaları müalicə etməkdə yeni üfqlər açılmışdır. Hüceyrə terapiyası və regenerativ təbabətin texnologiyalarının təkmilləşdirilməsinə yönəlmiş tədqiqatların nəticələrini əks etdirən elmi ədəbiyyatların təhlili, təəssüf ki, ölkəmizdə və keçmiş sovet məkanlarında oftalmologiya praktikasında regenerativ təbabətin inkişafının beynəlxalq analoqlardan geridə qaldığını göstərir. Bu da zənnimcə, zəruri qanunvericilik bazasının yaradılmaması ilə, Azərbaycan Səhiyyə

Nazirliyi tərəfindən regenerativ təbabətin tətbiqinin təsdiqini almaması ilə və bu prosedurun maddi baxımdan hamı üçün əlçatan olmamağı ilə bağlıdır. Yaxşı olar, kök hüceyrə texnologiyasını inkişaf etdirmək, bu sahədə elmi araşdırmaların aparılması dövlət səviyyəsində həll olunsun və əhalinin daha çox hissəsinin bu texnologiyadan yararlanması üçün yaxın gələcəkdə xidmət olaraq İcbari Tibbi Sığorta üzrə Xidmətlər Zərfinə əlavə edilsin. Uğurlu və məhsuldar KH tədqiqatları, eləcə də sağalmaz xəstəliklərin yayılmasının sürətlə artması bu problemin həllinin vacibliyini göstərir.

ƏDƏBİYYAT:

1. Adewumi, O. Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative // *J. Nat. Biotechnol.*, – 2007. 25, – p.803-816.
2. Kimbrel, E.A. Pluripotent stem cells: The last 10 years / E.A.Kimbrel, R.Lanza // *J. Reg. Medicine.*, – 2016. 11, – p.831-847.
3. Kuroda, Y. Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations / Y. Kuroda [et. al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, – 2010. 107, – p.8639-8643.
4. Yukiko, M.Y. Hunt A Polarity in Stem Cell Division: Asymmetric Stem Cell division in Tissue Homeostasis / M.Y.Yukiko, H.Yuan, J.Cheng [et al.] // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, – 2010. 2(1).
5. Ma, S. Immunobiology of mesenchymal stem cells / S.Ma, N.Xie, W.Li [et al.] // *Cell Death and Differentiation*, – 2014. 21, – p.216-225.
6. Рубцов, Ю.П. Регуляция иммунитета мультипотентными мезенхимными стромальными клетками / Ю.П.Рубцов, Ю.Г.Суздальцева, К.В.Горюнов [и др.] // *Acta. Naturae*, – 2011. №1(4), (12), – с.24-33.
7. Ratner, B.D. Biomaterials Science: an introduction to Materials in Medicine. 2 nd ed. San Diego / B.D.Ratner, A.S.Hoffman, F.J.Schoen [et al.] // Elsevier Academic Press, – 2004. – p.864.
8. Huang, J.I. Orthopaedic applications of stem cells. In: Blau H., Melton D., Moore M. Eds. Handbook of stem cells / J.I.Huang, J.U.Yoo, V.M.Goldberg // V. 2. New York: Elsevier Inc., – 2004. – p.773-784. DOI: 10. 1016/ B 978 – 012436643 – 5/ 50160 – 7.
9. Борзенко, С.А. Методологические и технические проблемы конструирования искусственной роговицы на базе 3 Д – клеточного культивирования / С.А.Борзенко [и др] // *Офтальмохирургия*, – 2012. №4, – с.9-12.
10. Holan, V. A comparative study of the therapeutic potential of mesenchymal stem cells and limbal epithelial stem cells for ocular surface reconstruction / V.Holan, P.Trosan, C.Cejka [et al.] // *Stem Cells Trans Med.*, – 2015. Epubahead of print.
11. Junyi, L. Mesenchymal stem cells secrete brain – derived neurotrophic factor and promote retinal ganglion cell survival after traumatic optic neuropathy / L.Junyi, L.Na, J.Yan // *Craniofac Surg.*, – 2015. 26(2), – p.548-552.
12. Boulton, M., Albon J. Stem cells in the eye // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, – 2004. 36(4), – p.643-657.
13. Limbal Stem Cell Transplantation // *Ontario Health Technology Assessment Series*, – 2008. 8(7), – p.1-28.
14. Nakamura, T. The successful culture and autologous transplantation of rabbit oral mucosal epithelial cells on amniotic membrane / T.Nakamura, K.Endo, L.Cooper // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, – 2003. 44, – p.106-116.
15. NCT02149732. Clinical Trial on the Effect of Autologous Oral mucosal Epithelial Sheet Transplantation // URL: <http://www.clinicaltrials.gov> (дата обращения 28. 08. 2015).
16. Целяя, Т.В. Трансплантация клеток слизистой оболочки полости рта при лечении лимбально – клеточной недостаточности / Т.В.Целяя, Е.В.Ченцова, Н.В.Боровкова // *Трансплантология*, – 2022. 14(1), – с.68-78. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-68-78>.
17. Kolli, S. Successful Clinical Implementation of Corneal Epithelial Stem Cell Therapy for Treatment of Unilateral Limbal Stem Cell Deficiency / S.Kolli, S.Ahmad, M.Lako // *Stem Cells*, – 2009. 28, – p.597-610.

18. Медицинский портал. Мед. новости 1998 – 2015. Стволовые клетки из зубов перепрограммировали в роговицу глаза // URL: medportal. ru/ mednovosti/ news/ 2015/ 02/ 28/ 672 cornea (дата обращения 14. 06. 2015).
19. Японцам удалось вырастить роговицу глаза из одной клетки // URL: http: // izvestia. ru / news / 395390 (дата обращения 13. 07. 2007).
20. Rama, P. Limbal Stem - Cells Therapy and Long – Term Corneal Regeneration / P. Rama [et. al.] // N. Eng. J. Med., – 2010. 363, – p.147-155.
21. Musayev, P., Qəlbinur A. Keratoprotez əməliyyatına göstəriş olan gözlərdə kök hüceyrə transplantasiyası. // Cərrahiyyə elmi - praktik jurnal (xüsusi buraxılış), – 2022. №4(2), – s.72.
22. Musayev, P., Qəlbinur A. "Buynuz qişanın sağalmayan xoralarında kök hüceyrə transplantasiyası." Cərrahiyyə elmi – praktik jurnal (xüsusi buraxılış), – 2022. №4(3), – s.97.
23. Musayev P. Təkrari keratoplastikalardan sonrakı bulanmalarda kök hüceyrə müalicəsinin tətbiqi // I Beynəlxalq Tibbi Forum, – Naxçıvan: – Azərbaycan: 2022. 18-21 iyun.
24. Musayev, P., Qəlbinur A. Buynuz qişanın təkrari köçürülməsindən sonrakı bulanmalarda kök hüceyrə transplantasiyası // Azərbaycan xalqının Ümummilli lideri Heydər Əliyevi anadan olmasının 99-cu ildönümünə həsr olunan rezidentlərin 10-cu elmi-təcrübi konfransın materialları, Aturek -10. Bakı: – 2022. 5-6 may; – s.215.
25. Rafat, M. Bioengineered corneal tissue for minimally invasive vision restoration in advanced keratoconus in two clinical cohorts / M.Rafat, M.Jabbarvand, N.Sharma [et al.] // Nat. Biotechnol., – 2022. doi: 10. 1038/ s41587 – 022 – 01408 – w.
26. Kong, J. A comparative study on the transplantation of different concentrations of human umbilical mesenchymal cells into diabetic rats / J.Kong, D.Zheng, S.A.Chen // Int. J. Ophthalmol., – 2015. 8(2), – p.257-262.
27. Katz, A. Emerging approaches to the tissue engineering of fat / A.Katz, R.Llull, M.Hedrick // Clin. Plast. Surg., – 1999. 26, – p.587.
28. Wu, X. Safety evaluation of intracameral and subconjunctival injection of a novel mucoadhesive polysaccharide isolated from *Bletilla striata* in rabbit eye / X.Wu, X.Yang, H. Jiang // J. Ocul. Pharmacol. Ther., – 2012. 28, – p.369-380.
29. Николенко, Е.С. Перспективы применения стволовых клеток в терапии глазных болезней // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области, – 2018. №3(22), 2, – с.40-44.
30. Villatora, A. Mesenchymal Stem Cells in Keratoconjunctivitis Sicca in a Canine Model / A.Villatora, V.Fernandez, S.Claros // BioMed research International, – 2015.
31. Stern Jeffrey, H. Regenerating Eye Tissues to Preserve and Restore Vision / H.Stern Jeffrey [et. al.] // Cell Stem Cell, – 2018. №13(5), – p.834-849.
32. Ke, Y. Polysaccharide Hydrogel Combined with Mezenchymal Stem Cell Promotes the Healing of Corneal Alkali Burn in Rats / Y.Ke, Y.Wu, X.Cui // PLOS ONE, – 2015. 19, – p.1-18.
33. Шелудченко, В.М. Эффективность новых технологий интраокулярного введения стволовых клеток в лечении пигментного ретинита / В.М.Шелудченко, М.В.Будзинская, И.А.Ронзина [и др.] // Вестник офтальмологии, – 2019. 135(5), – с.267-271.
34. Нероева, Н.В. Заместительная трансплантация стволовыми клетками при атрофии ретинального пигментного эпителия в эксперименте / Н.В.Нероева, В.В.Нероев, Л.А.Катаргина [и др.] // Вестник офтальмология, – 2022. 138(3), – с.7-15.

35. Нероева Н.В. Способ субретинальной трансплантации клеток ретинального пигментного эпителия (РПЭ), дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека, при атрофии ретинального пигментного эпителия / Н.В.Нероева В.В.Нероев, Л.А.Катаргина // Патент РФ на изобретение №2730937, – 26.08.2020. Бюлл. №24.
36. Миргородская, С.А. Разработка технологии фиксации изолированных клеток при субретинальной трансплантации // Дис. канд. мед. Наук, – М.: – 2014.
37. Шептулин, В.А. Гранулематозное воспаление орбиты как осложнение интраорбитальной инъекции стволовых клеток (клиническое наблюдение) / В.А.Шептулин, А.А.Федоров, А.М.Ковригина [и др.] // Вестник офтальмологии, – 2021. 137(6), – с.94-98.
38. Musial – Wysocka, A. The Pros and Cons of Mesenchymal Stem Cell – Based Therapies / A.Musial – Wysocka, M.Kot, M.Majka // Cell Transplant, – 2019. 28(7), – p.801-812. [https://doi.org/ 10. 1177/0963689719837897](https://doi.org/10.1177/0963689719837897).
39. Tzameret, A. Transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cells as a thin subretinal layer ameliorates retinal degeneration in a rat model of retinal dystrophy / A.Tzameret, I.Sher, M.Belkin [et al.] // Exp. Eye Res., – 2014. 118, – p.135-144.
40. Van Meurs, J.C. Autologous peripheral retinal pigment epithelium translocation in patients with subfoveal neovascular membranes / J.C.Van Meurs, E.ter Averst, L.J.Hofland [et al.] // British J. Ophthalmol., – 2004. 88, №1, – p.110-113.
41. Falkner – Radler, C.I. Human retinal pigment epithelium (RPE) transplantation: outcome after autologous RPE-choroid sheet and RPE cell-suspension in a randomised clinical study / C.I.Falkner – Radler, I.Krebs, C.Glittenberg [et al.] // British J. Ophthalmol., – 2011. 95, – p.370-375.
42. [https:// www. researchgate. net/ publication/ 342711035_Tibbi_tədqiqatların_piroritət_istişamətləri_və_sahələri](https://www.researchgate.net/publication/342711035_Tibbi_tədqiqatların_piroritət_istişamətləri_və_sahələri) [accessed Feb 10 2021]. //DOI: 10. 25045/ k. nurubay. pirist – 1.

Müəllif münaqişələrin (maliyyə, şəxsi, peşəkar və digər maraqları) olmamasını təsdiqləyir

Korrespondensiya üçün:

Насиёва Кəмалə Тофиқ қızı, Лөкбатан Тибб Мəркəзи ПНŞ-in həkim-oftalmoloqu

Email: optimist80@mail.ru