

УДК 616-089.843]-003.93-576.54

## ДОСЯГНЕННЯ, ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ РЕГЕНЕРАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ

*О. Л. Кухарчук, В. В. Радченко, В. М. Сірман, М. Р. Радченко, С. А. Діба*

Центр регенераційної медицини «KRS<sup>MT</sup>», Київ,  
Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, Київ,  
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,  
Головне медичне управління медичних закладів Державної адміністрації залізничного транспорту України, Київ

**Ключові слова:** регенерація, лікування, клітини, трансплантація, тканини.

Природа багатоклітинного організму людини характеризується складною ієрархічною організацією функцій органів і багаторівневою регуляцією діяльності їхніх структурно-функціональних одиниць. Водночас еволюція визначила тільки два можливі варіанти завершення хвороби — проліферацію або регенерацію, з яких лікарю до теперішнього часу майже завжди і незалежно від методів лікування вдавалося досягти лише першого. Проліферацію можна розглядати як своєрідну жертву, коли заповнення дефекту ушкодженої тканини відбувається за рахунок його заміщення сполучнотканинними елементами: зберігаючи структурну цілісність, організм частково втрачає функцію хворого органа, що визначає подальший розвиток компенсаторної реакції з гіпертрофією або гіперплазією структурно-функціональних елементів, які залишилися неушкодженими. Тривалість періоду компенсації залежить від структурних ушкоджень, спричинених хворобою, після чого в переважній більшості випадків настає декомпенсація, різке погіршення якості та скорочення тривалості життя людини.

Парадокс розвитку медичної науки полягає в тому, що офіційна й узаконена її частина екстенсивно вивчала питання прискорення саме проліфераційних процесів, а потім інтенсивно розв'язувала проблему, як запобігти наслідкам цього прискорення. Наочним прикладом є боротьба лікарів і фармацевтів з інфарктом міокарда: спазм (тромбоз) коронарних судин — некроз серцевого м'яза — вазодилататори — реперфузійний синдром — антиоксиданти — кардіосклероз з порушенням серцевого ритму — антиаритмічні препарати — хронічна серцева недостатність — глікозиди, β-адреноблокатори, сечогінні, кардіотропні засоби, «метаболичні» препарати — декомпенсація — смерть.

Поодинокі спроби ентузіастів, спрямовані на підсилення процесів регенерації, тобто на віднов-

лення ушкоджених структурно-функціональних елементів організму хворого, майже у всіх галузях медицини проводились за межами офіційності. Лише там, де регенераційні можливості органа або тканини явно лежали на поверхні (регенерація крові, шкіри, кісток і печінки), традиційна медицина досягла певного успіху. Усі спроби домогтися регенерації в інших, «заборонених» зонах організму людини відразу нарікалися знахарством або шарлатанством, а нерідко зазнавали нападів й осуду з боку церкви.

Одним з таких методів регенераційного лікування є клітинна терапія, яка ввійшла в історію медицини як спосіб омолодження організму, який старіє. Термін «клітинна терапія» належить доктору медицини і теології Паулю Ніхансу, який визначав її як «форму вибіркового впливу, метою якого є розвиток недорозвинутих органів або органів, що не здатні до самостійної регенерації». Роком народження клітинної терапії вважається 1931-й, коли Ніханс для врятування жінки з помилково видаленими прищитоподібними залозами успішно використав суспензію клітин паратиреоїдної залози вола. Незабаром Ніханс удосконалив методику лікування і використовував для терапії клітини внутрішніх органів ембріонів вівці, тобто застосовував ксенологічну клітинну трансплантацію. Серед найвідоміших пацієнтів Ніханса були Томас Манн, який прожив 80 років, Папа Пій XII — 82 роки, Сомерсет Моєм — 91 рік, Бернард Барух — 95 років. Сам Ніханс помер у віці 89 років [112].

Сучасний етап розвитку регенераційної медицини характеризується стрімким прогресом біотехнологій, що є наслідком, передусім, успіхів у дослідженні біологічних властивостей ембріональних стовбурових клітин (ЕСК) [108, 124]. На сьогодні вже відомі такі найважливіші характеристики клітин ембріона, як тоти-, плюри-, мульти- й поліпотентність. Властивість тотипо-

тентності, тобто здатність відтворювати генетично запрограмований організм у цілому, мають зигота, бластомери та ембріональні стовбурові клітини (клітини внутрішньої маси бластоцисти). Ще одна група тотипотентних клітин, які утворюються у пізніші терміни розвитку ембріона, — це первинні гермінативні клітини ембріональної статевої зони. Плюрипотентність — здатність диференціюватися у клітини, що створюють тканини будь-якого органа, — притаманна ембріональним клітинами трьох зародкових листків — екто-, мезо- й ентодерми. Ймовірно, що мультипотентність, тобто здатність утворювати будь-які клітини в межах однієї спеціалізованої тканини, властива лише двом типам клітин: так званім мезенхімальним стовбуровим клітинам, які утворюються у нервовому гребені і є попередниками всіх клітин сполучнотканинної основи організму, зокрема й клітин нейроглії, та кровотворним стовбуровим клітинам, які дають початок усім лініям клітин крові. Окрім того, виділяють бі- та уніпотентні стовбурові клітини, до яких деякі автори відносять клітини-попередники мієлоїдного, лімфоїдного, моноцитарного і мегакаріоцитарного кровотворних ростків. Наявність уніпотентних стовбурових клітин чітко доведена на прикладі гепатоцитів — втрата значної частини печінкової тканини компенсується за рахунок інтенсивного поділу диференційованих гепатоцитів, однак без утворення нових печінкових часточок [29, 32, 41, 42, 55, 65, 102, 115].

У літературі останніх років з'являється все більше повідомлень щодо пластичності стовбурових клітин, яку розглядають не лише як здатність останніх диференціюватися у різні типи клітин на різних етапах розвитку, а й зазнавати дедиференціювання (трансдиференціювання, ретроїдиференціювання). Тобто передбачається принципова можливість повернення соматичної диференційованої клітини на етап ембріонального розвитку з рекапітуляцією (поверненням) плюрипотентності та її реалізації в диференціювання з утворенням клітин іншого типу. Повідомляється, що кровотворні стовбурові клітини здатні трансдиференціюватися з утворенням гепатоцитів, кардіоміобластів та ендотеліоцитів [12, 14, 22, 43, 56, 109, 116, 119, 120, 126, 127].

Наукові дебати щодо чіткого розподілу стовбурових клітин за їхньою пластичністю тривають і досі, тобто термінологія і глосарій клітинної трансплантації перебувають у процесі становлення, що має безпосереднє практичне значення, оскільки саме на використанні пластичних властивостей і здатності стовбурових клітин до диференціювання у різні клітинні лінії засновано більшість методів регенераційної медицини (РМ).

Перша велика група методів РМ належить до *замісної клітинної трансплантації*, яка заснована на принципі попереднього розмноження ЕСК у культурі з подальшим диференціюванням їх у спеціалізовані клітини ураженого органа. Основна проблема, яка виникла на шляху розвитку цього напрямку РМ, полягала у виділенні чистих ліній ЕСК. Однак нині комплекс маркерів ЕСК вже визначений: Oct-4, SSEA-1, SSEA-3, SSEA-4, DA-PI, TRA1-60, ембріональна лужна фосфатаза. Для ідентифікації клітин раннього гемопоезу застосовують моноклональні антитіла проти CD133<sup>+</sup> (AC133<sup>+</sup>). Крім того, розроблено магнітні колонки, які дають змогу виділити чисту фракцію ранніх кровотворних клітин кісткового мозку (CD34<sup>-</sup>) без проведення додаткових аналізів [13, 15, 29, 34, 42, 107].

**Регенераційна медицина і захворювання нервової системи.** За принципом замісної клітинної трансплантації найбільших успіхів досягнуто в галузях нейрохірургії і неврології, зокрема в лікуванні хвороб Паркінсона, Гентингтона, Дауна, епілепсії, ішемії, інсультів, дитячого церебрального паралічу, травм головного та спинного мозку. Методичний підхід щодо замісної клітинної трансплантації передбачає локальне введення в зону ураження ЦНС недиференційованих нейрональних стовбурових клітин або ембріональної нервової тканини. За одним з таких методів, у разі травми ЦНС або геморагічного інсульту із зони ураження відсмоктують кров, а на її місце за допомогою стереотаксичного апарата вводять клітини, виділені з мозку ембріона або нейрональні стовбурові клітини. Передумовою ефективною клітинної трансплантації під час лікування уражень ЦНС є позабар'єрне розташування головного мозку, що певною мірою ізолює клітинний трансплантат від імунної системи реципієнта й запобігає реакції його відторгнення. У цьому разі низький ступінь диференціювання клітин і відсутність на їхній поверхні молекул головного комплексу гістосумісності істотно віддаляє початок імунної реакції на трансплантовані клітини. Проте гліальна запальна реакція на чужорідні клітини зберігається, що нерідко призводить до порушення ГЕБ, інфільтрації тканин головного мозку імунокомпетентними клітинами та до зруйнування трансплантованих нейронів за імунними механізмами. І все-таки відновлення функціонального дефекту ЦНС триває довго, після трансплантації алогенних попередників нейронів — від одного до трьох років [1, 8, 16, 18, 35, 45, 49, 53, 70, 76, 88, 95, 99, 101, 106, 114, 122].

Однак згодом диференціювання трансплантованих клітин у нейрони *in loco morbi* з експресією клітинних маркерів генетичної чужорідності все ж

провокує гліальну та імунну атаку з боку організму реципієнта. Тому активно ведуться клінічні випробування з використанням аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин. Останні зазвичай отримують із клубової кістки пацієнта. Виділені клітини диференціюють у культурі в фібробластоподібні та нейроноподібні клітини, які вводять хворим: у разі черепно-мозкової травми — у порожнину, що утворюється після відсмоктування гематоми, у разі інсульту — ендолюмбально, у разі мієлопатії — внутрішньовенно. Результати лікування хвороби Паркінсона за методом стереотаксичної трансплантації характеризуються спочатку підсиленням проявів хвороби, а через три місяці після операції настає значне клінічне поліпшення. Окрім того, для трансплантації використовують регіонарні стовбурові клітини, які виділяють із зони ольфакторного епітелію. Методи клітинної нейротрансплантації невпинно вдосконалюються, розроблено критерії оцінки її ефективності за допомогою гліофібрилярного астроцитарного протеїну (GFAP): якщо у крові хворого після трансплантації з'являється велика кількість GFAP — нейротрансплантація є невдачною, тобто в ЦНС утворюються не нейрони, а гліальні елементи. В експерименті доведена можливість використання нейрональних стовбурових клітин людини для лікування травм спинного мозку. За дозованої компресійної контузії у шурів, яка спричиняє крововиливи у спинний мозок, в останньому через 6–7 днів утворюються кісти. За допомогою барвника спинного мозку бісбензімідину виявлено, що нейрональні стовбурові клітини людини мігрують гліальним і нейральним трактами шурів та усувають атрофію травмованого спинного мозку. Дослідження міграції нейрональних стовбурових клітин у головному мозку свідчить про їхню високу міграційну здатність, що відкриває перспективи не тільки для замісної терапії, а й для лікування глибоко локалізованих пухлин ЦНС шляхом спрямованого транспортування PL-12, використовуючи при цьому нейрональні стовбурові клітини як вектор [3, 28, 36, 38, 52, 90–92, 103, 111, 113, 117, 118, 121, 123, 125].

Величезний внесок у розвиток вітчизняної нейротрансплантації зробила група фахівців під керівництвом професора В. І. Цимбалюка, роботи якого охоплюють широке коло проблем клітинної трансплантації — від експериментальних досліджень до клінічного впровадження нових оригінальних методів лікування тяжких уражень нервової системи [70–88].

На стику нейрохірургії та офтальмології за допомогою аlogenної клітинної трансплантації досягнуто успіхів у лікуванні низки очних хвороб (пігментної дистрофії сітківки, глаукоматозної

дистрофії зорового нерва та інших дегенеративних процесів). Встановлено, що введення нейрональних стовбурових клітин у підоболонковий простір кролям з лазерним ураженням сітківки відновлює гістологічну структуру останньої. Трансплантація ембріональної нервової тканини під оболонки *n. opticus* у разі метанолової інтоксикації відновлює у кролів ультраструктуру зорового нерва і значно поліпшує функціональний стан зорового аналізатора, що доведено за допомогою зорових викликаних потенціалів [9, 17, 30, 39, 46].

**Регенераційна медицина і патологія органів ендокринної системи.** Основним напрямком РМ в ендокринології є лікування цукрового діабету. Трансплантація стовбурових клітин після їхнього диференціювання *in vitro* в  $\beta$ -клітини підшлункової залози зумовлює зниження рівня цукру в крові внаслідок підвищення синтезу та інкреції інсуліну. Проте аlogenні острівці Лангерганса втрачають нормальний ритм секреції інсуліну, що створює серйозну загрозу гіпоглікемічних ускладнень. Є повідомлення, що з мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку можна отримати клітини, які виробляють інсулін, використовуючи для цього кондиційне середовище від клітин ембріональної підшлункової залози [7, 21, 24, 41–43].

В Україні чималих успіхів досягнуто в терапії захворювань щитоподібної залози, прищитоподібних залоз, сім'яників та інших ендокринопатій шляхом ксенотрансплантації клітин органних культур або ендокринних тканин [5, 11, 20, 31, 47]. Величезна заслуга в розвитку цього напрямку регенераційної медицини належить професору І. С. Турчину [20, 58–63].

**Регенераційна медицина і захворювання печінки.** Незважаючи на надзвичайно високу регенераційну здатність гепатоцитів, під час багатьох захворювань розвивається печінкова недостатність. Причому такі захворювання можуть бути як гострими (токсичні й вірусні гепатити), так і хронічними (автоімунний активний гепатит), а кількість випадків, що потребують трансплантації печінки на термінальних стадіях печінкової недостатності, прогресивно зростає. Розроблена методика пересадки печінки є досить успішною, але технічно надзвичайно тяжкою і потребує чималих коштів. Крім того, залишається відкритою проблема донора печінкової тканини. Альтернативою операції пересадки печінки є трансплантація гепатоцитів, причому існують три можливих її варіанти: автотрансплантація гепатоцитів, створених *in vitro* з власних стовбурових (кровотворних або мезенхімальних) клітин хворого, алотрансплантація донорських гепатоцитів та алотрансплантація стовбурових клітин донора. В останніх двох випадках залишається необхідність застосування програм

імунодепресивної терапії, але значно простіших, коли потрібні істотно нижчі дози та менша кількість імуносупресорів, аніж у разі трансплантації печінки. Інший напрямок РМ у гепатології передбачає використання уніпотентних стовбурових властивостей гепатоцитів через застосування не клітин, а екстракту ембріональної печінки, який стимулює поділ власних гепатоцитів хворого. Ефективність цього методу морфологічно й біохімічно доведена на прикладі експериментального цирозу печінки [4, 25, 37, 43, 51, 55, 64].

**Регенераційна медицина у разі патології серця і судин.** Клітинна трансплантація в кардіології почала свій шлях, як і в інших галузях медицини, з експериментальних досліджень. В одному з перших повідомлень про можливість диференціювання ЕСК у кардіоміоцити у разі експериментального інфаркту міокарда було доведено, що мічені зеленим флуоресцентним протеїном ЕСК донора вбудовуються в зону ішемічного ураження серцевого м'язу, де зазнають диференціювання в кардіоміоцити і заміщують некротизовану тканину серця. Цей ефект був неодноразово відтворений в інших лабораторіях світу і вже знайшов клінічне застосування у різних варіантах: введення ЕСК, авто- або аlogenних стовбурових клітин, попередньо диференційованих *in vitro* до кардіоміобластів, безпосередньо в зону некрозу серця, внутрішньовенно або через катетер в коронарні артерії. Зрозуміло, що перший і третій варіанти потребують реалізації протоколів імуносупресії. Проведено перші клінічні випробування лікування коронарного атеросклерозу в людини за допомогою аlogenних кровотворних стовбурових клітин: останні вводять безпосередньо в коронарні артерії, що сприяє активації васкулогенезу з утворенням нових судин, які забезпечують «шунтове» кровопостачання ішемізованого міокарда. Розробляються методи створення капілярної сітки, що самостійно розвивається: у клітинних культурах з ЕСК вирощують ендотеліоцити, потім отримані *in vitro* клітини ендотелію переносять на поверхню пористих мікротрубочок, які перфузують живильним середовищем. Створені таким чином автогенні капілярні сітки можна використовувати за наявності ішемічного ураження внутрішніх органів без використання імунодепресантів. Для лікування інфаркту міокарда у людини власні мезенхімальні стовбурові клітини хворого *in vitro* диференціюють у кардіоміоцити, які надалі вводять у коронарні артерії або в зону, що межує з некрозом серцевого м'язу. Ефект позитивної динаміки перфузії серця і регіональної кінематики за такої терапії доведений за допомогою проєкції радіограми серця, отриманої з <sup>201</sup>Tl-мічених клітин, на радіограму, отриману за допомогою тетрафосміну

Tc-90m, який висвічує весь міокард. Апробована методика, за якою моноцитарну фракцію клітин кісткового мозку хворого вводять через катетер безпосередньо в серце, перетискуючи кінцеві відділи коронарної артерії балончиком, що роздувається повітрям. Для запобігання ретрансплантаційним аритміям суспензію клітин вводять частинами, за 4–5 разів, але при одноразовій катетеризації. Є повідомлення, що введення G-KSF (нейпоген) мобілізує власні стовбурові клітини кісткового мозку, що сприяє неоваскуляризації серця і відновленню ушкоджених кардіоміоцитів. Ембріональні міобласти застосовують за наявності патології судин і вад серця. Доведене ефективне і позитивне ремоделювання серця за тяжкої вади у дітей — відгалуження лівої коронарної артерії від лівої легеневої артерії. Припускається, що дія клітинної трансплантації заснована на ангиогенімулювальному ефекті, оскільки наслідки лікування 30 хворих з патологією судин відповідають таким, які отримані із застосуванням ангиогенімуліну. Виявлено, що виділення клапанів із серця свині, їхня девіталізація з подальшим засіванням ендотеліальними або гладком'язовими клітинами, отриманими з автологічних кровотворних стовбурових клітин кісткового мозку, запобігає кальцинозу трансплантованих клапанів і значно зменшує інтенсивність реакції відторгнення трансплантата. В експерименті одноразова внутрішньовенна ін'єкція середніх доз ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин нормалізує системний артеріальний тиск у спонтанно гіпертензивних щурів упродовж 1 місяця [27, 29, 32, 33, 40–42, 54, 107, 108, 110].

**Регенераційна медицина у разі патології кісток і суглобів.** У травматології застосовують передусім мезенхімальні стовбурові клітини. Причому реконструкція кісток, зв'язок та хряща зазвичай (у 90 % випадків) не потребує імуносупресії, оскільки відтворення елементів скелетно-зв'язкового апарату або синовіально-хрящового комплексу виконується з використанням власних клітин хворого. Тривалий час вважали, що відтворити гіаліновий хрящ неможливо навіть із застосуванням клітинних технологій, але 2003 року вже знайдено умови для диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку в гіалінову хрящову тканину та проведено перші успішні реконструктивні операції на суглобах, результати яких переконливо підтвердила артроскопія. Вражають успіхи клітинної трансплантаційної хірургії у відновленні дефектів кісткової тканини за допомогою матричної клітинної реконструкції, яка теж має кілька методичних прийомів. У разі дефекту кісток черепно-лицевої зони застосовують пористі пластикові матриці, які точно

відтворюють форму та розміри втраченої кісткової ділянки. На таку матрицю «засівають» власні мезенхімальні стовбурові клітини, які під дією певного спектра ростових факторів і цитокінів утворюють кісткову тканину. У клініці пластичної реконструктивної медицини дефект щелепи заміщується пористим носієм мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку хворого, що завершується остеофікацією своєрідного «протеза». У разі складних переломів довгих кісток для заміщення дефектів застосовують трупну кістку, яка випалена від органіки в муфельній пічці або, навпаки, звільнена від мінерального матриксу шляхом обробки кислотами. На остов, що залишився (мінеральний або органічний), імплантуються мезенхімальні стовбурові клітини, які спрямовано диференціюються в клітинні елементи кісткової тканини та її сполучнотканинний матрикс. У кожному разі відторгнення таких імплантатів-трансплантатів не відбувається. Досить оригінально визначений остеогенний потенціал мезенхімальних стовбурових клітин. З однієї мезенхімальної клітини кісткового мозку вирощували колонію клітин, яка надалі зазнавала інкубації *in vivo* в дифузійній камері, тобто без прямих клітинних контактів. Встановлено, що з 500 мг таких клітин утворюється 3 кг кісткової тканини, а загальний життєвий остеогенний потенціал пулу мезенхімальних стовбурових клітин, резервованих у кістковому мозку, у тисячі разів перевищує реальні потреби організму людини, навіть за умови гіпотетичного щоденного перелому кісток [2, 10, 33, 54, 89, 94, 100].

**Регенераційна медицина і дефекти шкіри.** Як і в травматології, при трансплантації шкіри перевага надається власним стовбуровим клітинам пацієнта, що дає змогу усунути проблему відторгнення трансплантата. Останніми роками розроблено досить ефективні технології вирощування і пересаджування шкіри, засновані на реалізації плюрипотентного потенціалу мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку хворого. Отримані *in vitro* фібробласти фіксують на біополімерних матрицях, які розсмоктовуються, тоді як фібробласти під впливом природного мікрооточення в зоні ураження або дефекту шкіри зазнають диференціювання у кератиноцити. Розроблено методику виділення клітин базального шару шкіри людини. Виділені клітини вирощують до стадії трансформації у фібробласти. Мікроносієм фібробластів є колаген, на якому формується пласт дермальних кератиноцитів. Основним принципом цього методу є дестратизація (загибель усіх клітин, крім стовбурових базальних та локалізованих у волосяних мішечках і протоках сальних залоз) під час культивування шарів шкіри в середовищі без каль-

цію і мітогенів упродовж 21 доби. Після пересадження клітин на повне інкубаційне середовище протягом трьох діб клітини розмножуються, а наступне пересадження на свіже середовище з факторами росту через 1 тиждень зумовлює утворення кератиноцитів, які можна пересаджувати хворому з опіками. Отримані таким чином дермальний еквівалент (шар фібробластів на фібриновому гелі) та живий еквівалент шкіри, який складається з шару кератиноцитів, біологічно нестабільної сітки та шару фібробластів, з успіхом використовують для лікування поверхневих і глибоких опіків шкіри [8, 29, 32, 33, 54, 57].

Інший, принципово відмінний, напрямок регенераційної медицини передбачає застосування великих доз плюрипотентних прогеніторних клітин ембріона (ЕППК) і заснований на *ефекті пересталізації системи контролю антигенного гомеостазу дорослого організму* (ефект Кухарчука — Радченка — Сірмана) [26], що розв'язує один з найважливіших аспектів проблеми клітинної трансплантації — *відторгнення аlogenного клітинного матеріалу* [23, 48, 96, 98]. Явище тривалого клітинного кров'яного хімеризму після переливання крові, а також висока терапевтична ефективність великих доз стовбурових клітин [19, 93, 97, 104, 105], свідчать про наявність активної взаємодії трансплантованих клітин з кровотворною та імунною системами реципієнта, сутність якої полягає в індукції імунологічної толерантності. Механізм заміни імунної системи полягає у створенні нової бази імунокомпетентних клітин з одночасним перепрограмуванням системи контролю головного комплексу гістосумісності (ГКГС). Після введення великих доз ЕППК останні фіксуються в тканинах тимуса і кісткового мозку. У тимусі ЕППК диференціюються в дендритні, інтердигітатні та інші епітеліально-стромальні елементи. У процесі диференціювання ЕППК у тимусі, поряд із власними молекулами, експресуються молекули ГКГС, які генетично детерміновані в донорських клітинах, тобто встановлюється подвійний стандарт молекул ГКГС, за яким реалізується позитивна та негативна селекція Т-лімфоцитів. У кістковому мозку диференціювання ЕППК відбувається (відповідно мікрооточенню) у напрямку утворення кровотворних клітин-попередників і стромальних елементів. Заміна імунокомпетентних клітин реципієнта в процесі пересталізації системи контролю антигенного гомеостазу організму здійснюється не дискретно, а через етап імунного хімеризму з поступовим знищенням зрілих лімфоцитів, стовбурових і прогеніторних клітин організму-господаря за механізмом взаємного апоптозу. Таким чином, оновлення ефекторної ланки системи контролю антигенного

гомеостазу організму реципієнта відбувається за відомими механізмами позитивної і негативної селекції утворених *de novo* Т-лімфоцитів через подвійний стандарт молекул ГКГС реципієнта і донорських ЕППК [26].

Перепрограмування імунної системи за допомогою ЕППК не тільки дає змогу проводити клітинну трансплантацію без подальшого тривалого застосування імунодепресантів, а й відкриває зовсім нові перспективи в лікуванні автоімунних захворювань. За сучасними уявленнями, специфічність рецепторів Т- і В-лімфоцитів формується випадковим чином, що закономірно зумовлює утворення клітин з рецепторним полем, яке здатне реагувати з антигенами власного організму, тобто автореактивного пулу лімфоцитів, виникненню якого протидіють механізми аутологічної толерантності. Природна імунологічна толерантність, як центральна, так і периферійна, не створюється в ембріогенезі і не кодується генетично, як це вважали раніше, а повсякчас формується в онтогенезі. Саме тому частка автоімунних захворювань, за яких антитіла виробляються на змінені патологічним процесом власні антигени організму, виявилась дуже малою, тоді як на перший план у патогенезі автоімунної агресії вийшли антитіла, що виникають внаслідок порушень у системі індукції толерантності до власних антигенів організму, яка в даному разі «пропускає» через тимічний контрольний пункт негативної селекції автореактивні Т-лімфоцити. Наступний запуск механізмів автоімунної агресії нерідко провокується мікробною антигенною мімікрією або ад'ювантними впливами. Іншими словами, переважна більшість автоімунних захворювань не спричинені набутими змінами антигенного складу організму, а є наслідком порушень у самій імунній системі, яка має цей склад контролювати та зберігати [44].

Таким чином, заміна uszkodженої імунної системи на нову (перепрограмування системи контролю антигенного гомеостазу організму) за автоімунної патології є патогенетично обґрунтованою, оскільки усуває не наслідки, а причину захворювання, тобто клітинна трансплантація, спрямована на заміну uszkodженої імунної системи, у разі автоімунних захворювань має ефект патогенетичного лікування, альтернативи якому нині не існує.

Добре відомо, що автоімунна патологія, поряд з артеріальною гіпертензією і атеросклерозом, притаманна організму, що старіє. Вважається, що в основі розвитку зазначеної старечої тріади лежить вікова, так звана акцидентальна інволюція тимуса, що призводить до послаблення механізмів позитивної і негативної селекції Т-лімфоцитів з подальшою активацією автоагресивних клонів

імунокомпетентних клітин. У зв'язку з цим особливо увагу привертають повідомлення, які свідчать про ефект омолодження (за зовнішніми ознаками) і підсилення репродуктивної функції після експериментального або клінічного застосування стовбурових клітин [112].

Аналіз відомих теорій старіння свідчить, що однією з ключових проблем геронтології є питання про ідентичність механізмів старіння клітини і багатоклітинного організму [40, 50, 67]. Велика заслуга у розвитку теорії старіння належить академіку В. В. Фролькісу, дослідження якого охоплювали широке коло проблем — від питань еволюції тривалості життя таксонів, видів та індивідумів до вивчення вікових змін ДНК, РНК і регуляторних систем, від математичного моделювання процесів старіння до аналізу його механізмів і процесів вітаукта клітини та багатоклітинного організму [66]. Саме у працях В. В. Фролькіса ми знайшли опірну точку для розроблення нового погляду на процес старіння, розглядаючи такий з погляду *теорії виснаження стовбурових просторів організму*. Згідно з головним положенням цієї теорії, старіння являє собою перманентне скорочення розмірів стовбурових просторів організму. Під стовбуровим простором ми розуміємо пул регіонарних («дорослих») стовбурових клітин (мезенхімальні, нейрональні, кровотворні стовбурові клітини, прогеніторні клітини шкіри, шлунково-кишкового тракту, ендокринного епітелію, пігментні клітини циліарних складок та ін.), завдяки якому поповнюються клітинні втрати відповідної тканини у процесі ремоделювання організму. Ремодельовання організму — це оновлення клітинного складу всіх тканин і органів за рахунок клітин стовбурових просторів, яке має безперервний характер і триває впродовж усього життя багатоклітинного організму. Кількість клітин у стовбурових просторах є генетично запрограмованою, що визначає обмеженість розміру (проліферативного потенціалу) кожного стовбурового простору. Розміри стовбурових просторів визначають швидкість старіння окремих органів, тканин і систем організму. Після виснаження клітинних резервів стовбурових просторів інтенсивність і швидкість старіння багатоклітинного організму визначаються механізмами старіння соматичних диференційованих клітин у межах ліміту Хейфліка. Таким чином, на етапі післянатального онтогенезу розширення стовбурових просторів спроможне збільшити тривалість і підвищити якість життя. Розширити стовбурові простори можна введенням великих доз алогенних ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин за умови одночасного перепрограмування імунної системи реципієнта.

Отже, стовбуровий реципієнт є морфологічним еквівалентом вітаукта — це поняття ввів

В. В. Фролькіс для визначення процесу, який стабілізує життєздатність організму і подовжує тривалість життя [66, 67]. Слід зауважити, що основні положення теорії стовбурових просторів можуть істотно змінити нинішні уявлення не тільки про процеси старіння, а й про хворобу, а також про наслідки її сучасного лікування. Наводимо лише деякі: хвороба може розвиватися як наслідок патології клітин стовбурових просторів; виснаження стовбурового простору мезенхімальних стовбурових клітин порушує процеси ремоделювання сполучної тканини організму, що призводить до виникнення зовнішніх ознак старості; виснаження стовбурового резерву ендотеліальних клітин спричиняє розвиток артеріальної гіпертензії і атеросклерозу; малі розміри стовбурового простору тимуса визначають його прогресивну вікову інволюцію; передчасне старіння є наслідком малих розмірів усіх стовбурових просторів організму; медикаментозна і немедикаментозна стимуляція резерву стовбурових клітин підвищує якість життя за рахунок скорочення його тривалості, оскільки зменшує розміри стовбурових просторів; низька ефективність сучасних геропротекторів зумовлена їхнім захисним впливом на диференційовану соматичну клітину, яка старіє, а не на стовбурові простори організму.

Таким чином, на підставі викладеного можна сформулювати три основні принципи технології клітинної терапії із застосуванням великих доз ЕППК («KRS<sup>MT</sup>»):

1) для аlogenної клітинної трансплантації потрібно використовувати плюрипотентні прогеніторні клітини ембріона, а не ЕСК;

2) з двох популяцій клітин — «чистої» і гетерогенної — перевагу слід надавати гетерогенній суспензії клітин;

3) оптимальними для клітинної трансплантації є гострий і підгострий періоди захворювання, а також загострення хронічної хвороби, коли «відчинене терапевтичне вікно», тобто в зоні ураження експресовані адгезивні молекули, на яких фіксуються ембріональні плюрипотентні прогеніторні клітини.

Ми вважаємо за потрібне звернути особливу увагу на те, що клітинна трансплантація у разі он-

кологічних захворювань є непередбачуваною і дуже небезпечною, оскільки диференціювання трансплантованих клітин може відбуватися під дією факторів мікрооточення, які генерує пухлина, що створює реальну загрозу не тільки швидкого росту неоплазми, а й інтенсивного метастазування навіть тих пухлин, які характеризуються переважно інвазивним ростом.

Існує ще один варіант РМ — *тканинна терапія*, яка застосовує ефекти білкових молекул переживаючих або неживих тканин ало- або ксеногенного походження. На нашу думку, в основі її головного принципу лежить ефект зворотної дії пептидів на геном клітини. Відомо, що пептидні регуляторні молекули утворюються внаслідок обмеженого протеолізу і мають широкий спектр біологічної активності, координуючи процеси біосинтезу в клітинах шляхом впливу на експресію певних генів [68]. Зауважимо, що практично весь процес ембріогенезу побудований на послідовній дії пептидних регуляторів (фактори росту, цитокіни) на геном ембріональних клітин [69]. Доведено, що саме фактори мікрооточення визначають напрямки їхньої міграції і подальшого диференціювання [43]. Тому застосування тканинно-специфічних білків, частина з яких вже виділена в «чистому» вигляді або синтезована, виявляється ефективним у лікуванні таких хронічних захворювань, як бронхіальна астма, артрити, застійна серцева недостатність, облітеруючий ендартерит, трофічні виразки та ін. Встановлений геропротекторний ефект таких тканинно-специфічних білкових препаратів, як епіталамін, епіталон, тималін, вілон, кортексин, ретиноламін, простатилен, простамакс і ліваген та добре відома імунomodulatory дія вітчизняного препарату «Спленін» [6, 68, 69].

Таким чином, експериментально-теоретичний етап розвитку регенераційної медицини вже дав науковій підставі для виходу в практичну медицину, проте, реалізуючи величезний потенціал клітинної трансплантації і тканинної терапії, вкрай важливо взяти до уваги всі теоретичні досягнення та нагромаджений клінічний досвід для максимального зменшення ймовірності побічних ефектів і збільшення позитивних результатів лікування.

## ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. *Поведение и дифференцировка нейрональных стволовых клеток in vivo* / М. А. Александрова, И. Н. Сабурова, Л. И. Корочкин и др. // Изв. АН. Серия биол.— 2001.— № 6.— С. 656–665.
2. *Вплив керамічного гідроксилапатиту на активність остеогенних клітин-попередників in vitro* / В. С. Астахова, А. П. Кризь-Пугач, Л. М. Панченко, Р. В. Лучко // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 216–217.
3. *Трансплантація фрагментів ембріональної нервової тканини кори і гіпоталамуса, що зберігалися при +4 °С* / Г. О. Бабійчук, В. В. Ломако, О. В. Шило та ін. // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 258–260.
4. *Влияние трансплантации фетальных тканей на репаративные процессы при экспериментальном циррозе печени* / А. Н. Батанов, Л. Я. Эберт, П. Г. Димов, С. А. Пышкин // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 2002.— Т. 130, № 8.— С. 216–219.
5. *Трансплантація кріоконсервованої культури клітин адренкортикальної тканини новонароджених поросят* / Т. П. Бондаренко, Г. А. Божок, Є. І. Легат та ін. // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 177–178.
6. *Влияние пептидного фактора эпифиза на возрастные изменения функций иммунной и эндокринной систем (клинико-экспериментальное исследование)* / Г. М. Бутенко, О. В. Коркушко, И. Ф. Лабунец и др. // Журн. АМН України.— 2002.— Т. 8, № 3.— С. 457–471.
7. *Трансплантація культур ембріональних тканин у комплексному лікуванні ендокринопатій* / І. Є. Верхульський, А. Ф. Медведенко, О. О. Алексієнко та ін. // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 145–146.
8. *Викторов И. В. Стволовые клетки мозга млекопитающих: биология стволовых клеток in vivo и in vitro* // Изв. АН. Серия биол.— 2001.— № 6.— С. 646–655.
9. *Вітовська О. П. Ефективність застосування ембріональної нервової тканини в лікуванні пігментної дистрофії сітківки*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.18 / Ін-т очних хвороб і тканинної терапії ім. Філатова.— Одеса, 1998.— 18 с.
10. *Гайко Г. В. Досвід тканинної та органної трансплантації в ортопедії* / Г. В. Гайко, П. О. Скрипник, М. В. Дмитренко // Трансплантологія.— 2001.— Т. 2, № 1.— С. 74–81.
11. *Трансплантація підшлункових залоз ембріонів курей у лікуванні цукрового діабету* / С. М. Генік, О. І. Дельцова, А. В. Симчич та ін. // Трансплантологія.— 2002.— Т. 3, № 2.— С. 62–67.
12. *Грищенко В. І. Клітинна і тканинна терапія: сучасне і майбутнє* // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 15–17.
13. *Грищенко В. І. Трансплантація кріоконсервованих клітинних суспензій ембріонів і плодів людини* / В. І. Грищенко, О. Ю. Петренко, О. С. Снурніков // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 137–138.
14. *Демин Ю. А. Трансплантация клеток эмбриональной печени в лечении дистрофических заболеваний и повреждений роговицы* // Офтальмол. журн.— 2001.— № 3.— С. 48–51.
15. *Домарацкая Е. И. Эмбриональные источники дефинитивных кроветворных стволовых клеток* / Е. И. Домарацкая, В. И. Старостин, Н. Н. Буторина // Изв. АН. Серия биол.— 2001.— № 6.— С. 672–681.
16. *Влияние трансплантации эмбриональной нервной ткани на реорганизацию межнейронных взаимоотношений после механического повреждения коры большого мозга* / С. И. Еренев, В. А. Акулинин, С. С. Степанов и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 2001.— Т. 131, № 3.— С. 263–267.
17. *Можливість трансплантації тканин при лікуванні дистрофічних захворювань сітківки та зорового нерва* / Г. Д. Жабоедов, В. І. Цимбалюк, Г. С. Бондарева та ін. // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 180–181.
18. *Изменения церебрального метаболизма при экспериментальной черепно-мозговой травме под влиянием трансплантации эмбриональной нервной ткани* / Ю. А. Зозуля, В. И. Цымбалюк, И. Г. Васильева и др. // Журн. АМН України.— 1998.— Т. 4, № 4.— С. 597–608.
19. *Зотиков Е. А. Карл Ландштейнер и его наследие* // Гематология и трансфузиология.— 2001.— Т. 46, № 5.— С. 25–27.
20. *Імуногенність органної культури підшлункової залози новонароджених поросят* / Г. А. Зубкова, І. С. Турчин, Т. І. Давидова та ін. // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 239–240.
21. *Ковальська І. О. Цукровий діабет та трансплантація* // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 140–142.
22. *Корочкин Л. И. Стволовые клетки – один из путей регенерации нервной ткани* // Изв. АН. Серия биол.— 2001.— № 6.— С. 666–671.
23. *Клінічні аспекти диференційної діагностики криз відторгнення ендокринно-тканинних трансплантатів* / О. Г. Кот, О. В. Селеверстов // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 143–144.
24. *Перший досвід трансплантаційного лікування цукрового діабету, ускладненого гепатопатією* / О. Г. Кот, І. С. Турчин, В. К. Гусак та ін. // Трансплантологія.— 2002.— Т. 3, № 2.— С. 38–41.
25. *Котенко О. Г. Протокол иммуносупрессии при трансплантации печени института трансплантации Th. Starzl* // Трансплантологія.— 2002.— Т. 3, № 1.— С. 91.

26. Кухарчук О. Л. Експериментальне обґрунтування способу переінсталяції системи контролю антигенного гомеостазу організму ссавців (ефект Кухарчука – Радченка – Сірмана) / О. Л. Кухарчук, В. В. Радченко, В. М. Сірман // Трансплантологія.— 2002.— Т. 3, № 2.— С. 5–19.
27. Вплив алотрансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин на динаміку системного артеріального тиску у щурів зі спонтанною гіпертензією / О. Л. Кухарчук, В. В. Радченко, В. М. Сірман, В. Ф. Сагач // Фізіол. журн.— 2003.— Т. 49, № 4.— С. 67–70.
28. Лузан Б. М. Вплив аlogenної трансплантації ембріональної нервової тканини на регенерацію ушкоджених периферичних нервів: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.05 / Ін-т нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова.— Київ, 2001.— 21 с.
29. Лукаш Л. Л. Стволовые клетки млекопитающих in vitro как основа для создания современных биотехнологий / Л. Л. Лукаш, С. В. Васильовская // Біополімери і клітина.— 2001.— Т. 17, № 3.— С. 203–211.
30. Луценко Н. С. Використання трансплантації фетальних тканин людини в лікуванні глаукоматозної атрофії зорового нерва // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 181–182.
31. Луценко Н. С. Тканинна терапія в лікуванні жінок з гіпоестрогенією / Н. С. Луценко, І. В. Ломака, І. М. Кириченко // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 171–174.
32. Малайцев В. В. Современные представления о биологии стволовой клетки / В. В. Малайцев, И. М. Богданова, Г. Т. Сухих // Архив патологии.— 2002.— Т. 64, № 4.— С. 7–11.
33. Эмбриональные стволовые клетки: спонтанная и направленная дифференцировка / Е. С. Мануилова, О. Ф. Гордеева, И. А. Гривенников, Н. Д. Озернюк // Изв. АН. Серия биол.— 2001.— № 6.— С. 704–710.
34. Новик А. А. Принципы трансплантации костного мозга и стволовых кроветворных клеток периферической крови / А. А. Новик, А. Н. Богданов.— СПб.: ВМедА, 2001.— 168 с.
35. Отеллин В. А. Морфологическое обоснование клинического применения нейротрансплантации // Журн. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко.— 1999.— № 4.— С. 32–36.
36. Отеллин В. А. Структура переживающих трансплантатов эмбриональных фрагментов центральной нервной системы крыс / В. А. Отеллин, Е. С. Петрова // Морфология.— 1998.— Т. 113, № 2.— С. 39–43.
37. Вивчення можливостей використання трансплантації клітин фетальної печінки при лікуванні гострої печінкової недостатності / О. Ю. Петренко, С. П. Мазур, Н. М. Моїсєєва, О. В. Оченашко // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 276–277.
38. Петрова Е. С. Характеристики развития фрагментов эмбриональной коры и спинного мозга крысы, трансплантированных в дистальный конец рассеянного седалищного нерва взрослых животных / Е. С. Петрова, Е. И. Чумасов, В. А. Отеллин // Цитология.— 1999.— Т. 39, № 9.— С. 784–788.
39. Радченко М. Р. Вплив аlogenної трансплантації ембріональної нервової тканини на морфо-функціональний стан зорового аналізатора при отруєнні метиловим спиртом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.18 / Київська мед. академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика.— Київ, 2003.— 18 с.
40. Репин В. С. Стволовые клетки и старение: идеи и реальности // Клини. геронтология.— 2001.— № 12.— С. 29–36.
41. Репин В. С. Эмбриональная стволовая клетка (От фундаментальной биологии к медицине) // Успехи физиол. наук.— 2001.— Т. 32, № 1.— С. 3–18.
42. Репин В. С. Эмбриональная стволовая клетка: от фундаментальных исследований — в клинику // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 2001.— № 2.— С. 3–8.
43. Репин В. С. Медицинская клеточная биология / В. С. Репин, Г. Т. Сухих; Рос. АМН.— М.: БЭБиМ, 1998.— 200 с.
44. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл; Пер. с англ. В. И. Кандрора и др.— М.: Мир, 2000.— 592 с.
45. Руденко В. А. Иммунологические аспекты трансплантации эмбриональной нервной ткани у больных с патологией ЦНС // Бюл. Укр. асоц. нейрохірургів.— 1998.— Вип. 6.— С. 6.
46. Сергиенко Н. М. Трансплантация эмбриональной сетчатки в субретинальное пространство / Н. М. Сергиенко, Н. В. Пасечникова, Д. В. Варивончик // Офтальмол. журн.— 1998.— № 3.— С. 241–246.
47. Січінава Р. М. Гормональний статус в крові хворих з постадреналектомічним гіпокортицизмом після трансплантації органної культури кори надниркових залоз новонароджених поросят // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 153–156.
48. Дослідження впливу алотрансплантації культури фетальних клітин наднирників на стан деяких показників системи імунітету при ревматоїдному артриті в модельних експериментах / О. А. Слюсарев, О. А. Ракша-Слюсарєва, Ю. І. Ніколенко та ін. // Трансплантологія.— 2002.— Т. 3, № 2.— С. 92–96.
49. Сосунов А. А. Стволовая нервная клетка мозга / А. А. Сосунов, Ю. А. Чельшев // Успехи физиол. наук.— 2002.— Т. 33, № 1.— С. 17–28.
50. Старение мозга / Под общей ред. акад. АН УССР В. В. Фролькиса.— Л.: Наука, 1991.— 277 с.
51. Субота Н. П. Біохімічні та імунологічні механізми дії трансплантованих фетальних препаратів / Н. П. Субота, В. А. Питько, В. І. Грищенко // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 290–292.

52. *До питання про стан вільнорадикальної пероксидації ліпідів за пухлинного та травматичного ураження ЦНС і можливість його корекції трансплантатами ембріональної нервової тканини* / Д. А. Сутковой, В. І. Цимбалюк, А. М. Морозов та ін. // Укр. біохім. журн.— 2002.— Т. 74, № 4а (додаток).— С. 181–182.
53. *Сухих Г. Т. Нейральная стволовая клетка: биология и перспективы нейротрансплантации* / Г. Т. Сухих, В. В. Малайцев // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 2001.— Т. 131, № 3.— С. 244–255.
54. *Мезенхимальные стволовые клетки* / Г. Т. Сухих, В. В. Малайцев, И. М. Богданова, И. В. Дубровина // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 2002.— Т. 133, № 2.— С. 124–131.
55. *Сухих Г. Т. Трансплантация эмбриональных гепатоцитов: экспериментальное обоснование нового подхода к лечению недостаточности печени* / Г. Т. Сухих, А. А. Штиль // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 2002.— Т. 134, № 12.— С. 604–610.
56. *Культивируемые миобласты человека как стволовые клетки мышечной ткани в медико-биологических исследованиях* / С. М. Терехов, Т. Б. Крохина, С. С. Шишкин и др. // Изв. АН. Серия биол.— 2001.— № 6.— С. 745–752.
57. *Терских В. В. Стволовые клетки эпидермиса* / В. В. Терских, А. В. Васильев // Изв. АН. Серия биол.— 2001.— № 6.— С. 738–744.
58. *Турчин І. С. Морфологічна характеристика ксенотрансплантата щитоподібної залози шурів з пострадіаційним гіпотиреозом у динаміці його функціонування* / І. С. Турчин, І. І. Дроздович, Л. М. Сидоренко // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 234–235.
59. *Турчин І. С. Морфологічна характеристика органної культури прищитоподібних залоз новонароджених поросят при ксенотрансплантації* / І. С. Турчин, І. І. Дроздович, Л. М. Сидоренко // Трансплантологія.— 2001.— Т. 2, № 1.— С. 42–48.
60. *Проблеми ксенотрансплантації* / І. С. Турчин, Г. А. Зубкова, Т. І. Давидова та ін. // Трансплантологія.— 2002.— Т. 3, № 2.— С. 137–145.
61. *Вплив інсуліну на морфофункціональну характеристику ксенотрансплантата органної культури щитоподібної залози новонароджених поросят* / І. С. Турчин, О. С. Ларін, І. І. Дроздович та ін. // Трансплантологія.— 2002.— Т. 3, № 2.— С. 20–25.
62. *Морфофункціональна характеристика органної культури та ксенотрансплантатів сім'яників новонароджених поросят* / І. С. Турчин, Є. В. Лужицький, Є. М. Горбань та ін. // Трансплантологія.— 2002.— Т. 3, № 2.— С. 80–84.
63. *Ксенотрансплантація органної культури прищитоподібних залоз як метод лікування гіпаратиреозу* / І. С. Турчин, С. Й. Рибаків, Л. М. Сидоренко, О. В. Людкевич // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 166–169.
64. *Особенности подготовки хворих з цирозом печінки до ортотопічної трансплантації* / М. І. Тутченко, Г. Г. Рошин, А. А. Ткаченко та ін. // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 50–51.
65. *Урываева И. В. Репликативный потенциал гепатоцитов и стволовые клетки печени* // Изв. АН. Серия биол.— 2001.— № 6.— С. 728–737.
66. *Фролькис В. В. Биология старения – 40 лет спустя* // Проблемы старения и долголетия.— 1998.— Т. 7, № 3.— С. 207–214.
67. *Фролькис В. В. Старение, эволюция и продление жизни* / В. В. Фролькис, Х. К. Мурадян.— К.: Наук. думка, 1992.— 336 с.
68. *Хавинсон В. Х. Тканеспецифическое действие пептидов* // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 2001.— Т. 132, № 8.— С. 228–229.
69. *Хавинсон В. Х. Механизмы геропротекторного действия пептидов* / В. Х. Хавинсон, В. В. Малинин // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 2002.— Т. 133, № 1.— С. 4–10.
70. *Вплив трансплантатів фетальної нервової тканини на перекисно-окисний і енергетичний метаболізм в організмі та мозку шурів після експериментальної черепно-мозкової травми* / В. Цимбалюк, Д. Сутковий, А. Морозов та ін. // Ліки України.— 2002.— № 4.— С. 12–17.
71. *Вплив екстракту фетальної нервової тканини на вміст гаммааміномасляної кислоти у культурі нервових клітин* / В. В. Цимбалюк, І. Г. Васильєва, Н. П. Олексенко та ін. // Трансплантологія.— 2001.— Т. 2, № 1.— С. 70–73.
72. *Дослідження вмісту катехоламінів у півкулях головного мозку шурів при черепно-мозковій травмі та трансплантації ембріональної тканини* / В. В. Цимбалюк, І. Г. Васильєва, Н. Г. Чопик та ін. // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 265–267.
73. *Нейромедіатори головного мозку шурів у післятравматичному періоді та вплив на них трансплантації нервової тканини сенсомоторної кори 18-денних ембріонів* / В. В. Цимбалюк, І. Г. Васильєва, Н. Г. Чопик та ін. // Трансплантологія.— 2001.— Т. 2, № 1.— С. 49–53.
74. *Морфологічні та електрофізіологічні аспекти трансплантації ембріональної нервової тканини при важкій експериментальній черепно-мозковій травмі* / В. В. Цимбалюк, Л. Д. Пічкур, О. В. Гордієнко, І. М. Щерба // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 262–265.
75. *Цимбалюк В. І. Трансплантація ембріональної нервової тканини як метод лікування дитячого церебрального паралічу* / В. В. Цимбалюк, Л. Д. Пічкур // Праці VI конгресу Світової Федерації українських лікарських товариств (9–14 вересня 1996).— Одеса, 1996.— С. 88.

76. Цимбалюк В. І. Нейротрансплантація // Лікування та діагностика.— 2000.— № 3.— С. 15–19.
77. Ультраструктурна характеристика ушкодженого периферичного нерва при авто- і алотрансплантації / В. І. Цимбалюк, А. Т. Носов, Ю. В. Баюн, В. В. Васильович // Шпитальна хірургія.— 2001.— № 3.— С. 96–99.
78. Лікувально-відновний вплив експериментальної нейротрансплантації на ультраструктурні ураження тканини ішемізованого мозку / В. І. Цимбалюк, А. Т. Носов, Л. В. Боднар та ін. // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 260–262.
79. Цимбалюк В. І. Результати трансплантації у хворих на дитячий церебральний параліч / В. І. Цимбалюк, Л. Д. Пічкур, С. А. Вербовська // Укр. нейрохірургічний журн.— 2001.— № 2.— С. 90.
80. Клініко-імунологічні дослідження впливу нейротрансплантації при спастичних формах дитячого церебрального паралічу / В. І. Цимбалюк, Л. Д. Пічкур, В. А. Руденко, Н. О. Пічкур // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 156–157.
81. Цимбалюк В. І. Вивчення впливу трансплантації ембріональної нервової тканини на регенерацію ушкоджених периферичних нервів / В. І. Цимбалюк, М. М. Сулій, Б. М. Лузан // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 268–269.
82. Цимбалюк В. І. Вплив трансплантації фетальної нервової тканини на активність процесів перекисного окиснення ліпідів у віддалений період експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми / В. І. Цимбалюк, Д. А. Сутковий, О. І. Троян // Укр. нейрохірургічний журн.— 2001.— № 1.— С. 109–114.
83. Цимбалюк В. І. Порівняльний аналіз впливу ембріональної та фетальної мозкових тканин на активність процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в післятравматичний період / В. І. Цимбалюк, Д. А. Сутковий, О. І. Троян // Укр. мед. альманах.— 1999.— Т. 2, № 3 (додаток).— С. 134–137.
84. Цимбалюк В. І. Трансплантація ембріональної нервової тканини як метод відновлення функцій спинного мозку після травми в експерименті / В. І. Цимбалюк, Л. Л. Чеботарьова, Ю. Я. Ямінський // Укр. нейрохірургічний журн.— 2002.— № 1.— С. 69–76.
85. Содержание нейромедиаторов в субарахноидальном ликворе больных детским церебральным параличом и влияние на него трансплантиции ЭНТ / В. И. Цымбалюк, И. Г. Васильева, Л. Д. Пичкур и др. // Укр. нейрохірургічний журн.— 2001.— № 1.— С. 51–54.
86. Цымбалюк В. И. Нейротрансплантация в лечении апаллического синдрома / В. И. Цымбалюк, Л. Д. Пичкур, В. Ю. Мартынюк // Вопр. нейрохирургии.— 1998.— № 1.— С. 15–17.
87. Влияние нейротрансплантации на рефлекторную активность мышц и пассивные движения у больных со спастическими формами детского церебрального паралича / В. И. Цымбалюк, Л. Д. Пичкур, Н. А. Пичкур // Укр. нейрохірургічний журн.— 2000.— № 2.— С. 116–125.
88. Иммунологические аспекты трансплантации эмбриональной нервной ткани / В. И. Цымбалюк, Л. Д. Пичкур, В. А. Руденко и др. // Вопр. нейрохирургии.— 2001.— № 3.— С. 28–31.
89. Проллиферативные и дифференцировочные потенции индивидуальных клонов стромальных клеток-предшественников костного мозга / Р. К. Чайлахян, Ю. В. Герасимов, А. И. Куралесова и др. // Изв. АН. Серия биол.— 2001.— № 6.— С. 682–692.
90. Трансплантация эмбриональной нервной ткани в терапии паркинсонизма: современное состояние проблемы / В. П. Чехонин, В. П. Бахлаушев, В. В. Белопасов, Т. Б. Дмитриева // Журн. неврол. и психиатрии.— 1999.— № 11.— С. 60–66.
91. Сравнение эффективности клеточных препаратов из эмбрионального вентрального мезенцефалона различных сроков пренатального периода при интратриарной трансплантации крысам с 6-ОНДА-паркинсонизмом / В. П. Чехонин, С. В. Лебедев, Т. Б. Дмитриева и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 2002.— Т. 133, № 6.— С. 701–706.
92. Чумасов Е. И. Имплантация эмбриональных закладок неокортекса и спинного мозга в поврежденный седалищный нерв взрослой крысы // Бюл. эксперим. биол. и мед.— 1990.— Т. 121, № 8.— С. 198–201.
93. Шевченко Ю. Л. Безопасное переливание крови / Ю. Л. Шевченко, Е. Б. Жибурт.— СПб.: Питер, 2002.— 320 с.
94. Alan F. Human fetal tissue research: practice, prospects and policy // Cell Transplantation.— 1994.— Vol. 3, N 2.— P. 113–145.
95. Nestin-specific green fluorescent protein expression in embryonic stem cell-derived neural precursor cells used for transplantation / C. Anderssen, E. Stocker, F. J. Klinz et al. // Stem Cells.— 2001.— Vol. 19.— P. 419–424.
96. Askenasy N. Antigen barriers or available space do not restrict in situ adhesion of hemopoietic cells to bone marrow stroma / N. Askenasy, D. L. Farkas // Stem Cells.— 2002.— Vol. 20.— P. 301–310.
97. Transplanted hemotopoietic cells seed in clusters in recipient bone marrow in vivo / N. Askenasy, T. Zorina, D. L. Farkas, I. Shalit // Stem Cells.— 2002.— Vol. 20.— P. 301–310.
98. Immunological responses to injury and grafting in the central nervous system of nonhuman primates / R. A. Bakay, K. L. Boyer, C. R. Freed, A. A. Ansari // Cell. Transplant.— 1998.— Vol. 7, N 2.— P. 109–120.

99. *Fetal spinal cord tissue in mini-guidance channels promotes longitudinal axonal growth after grafting into hemisected adult rat spinal cords* / N. I. Bamber, H. Li, P. Aebischer, X. M. Xu // *Neural. Plast.*— 1999.— Vol. 6, N 4.— P. 103–121.
100. *Bone marrow stromal stem cells: nature, biology and potential applications* / P. Bianco, M. Riminucci, S. Gronthos, P. G. Robey // *Stem Cells.*— 2001.— Vol. 19.— P. 180–192.
101. *Cameron H. A. Stem cells and neurogenesis in the adult brain* / H. A. Cameron, R. D. G. McKay // *Cur. Opin. Neurobiol.*— 1998.— Vol. 8.— P. 677–680.
102. *Civin C. I. Human pluripotent stem cells: science fiction poses no immediate dangers* // *Stem Cells.*— 2000.— Vol. 18.— P. 4–5.
103. *Davies S. J. Embryonic tissue induces growth of adult axons from myelinated fiber tracts* / S. J. Davies, P. M. Field, G. Raisman // *Exp. Neurol.*— 1997.— Vol. 145, N 2 (Pt. 1).— P. 471–476.
104. *Down J. D. Reprogramming immune responses: enabling cellular therapies and regenerative medicine* / J. D. Down, M. E. White-Scharf // *Stem Cells.*— 2003.— Vol. 21, N 1.— P. 21–32.
105. *Fandrich F. Preimplantation-stage stem cells induce long-term allogeneic graft acceptance without supplementary host conditioning* / F. Fandrich, X. Lin, G. X. Chai // *Nat. Med.*— 2002.— Vol. 8.— P. 171–178.
106. *Differentiation and angiogenesis of central nervous system stem cells implanted with mesenchyme into ischemic rat brain* / A. Fukunaga, K. Uchida, K. Hara et al. // *Cell. Transplant.*— 1999.— Vol. 8, N 4.— P. 435–441.
107. *Gage F. H. Cell therapy* // *Nature.*— 1998.— Vol. 392, N 30.— P. 18–24.
108. *Gearhart J. New potential for human embryonic stem cells* // *Science.*— 1998.— Vol. 282, N 5391.— P. 1061–1062.
109. *Hawley R. G. New feature: stem cells in the news* / R. G. Hawley, D. A. Sobieski // *Stem Cells.*— 2002.— Vol. 20.— P. 103–104.
110. *Henon P. R. Peripheral blood stem cell transplantations: past, present and future* // *Stem cells.*— 1993.— Vol. 11, N 3.— P. 154–172.
111. *Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke* / D. Kondziolka, L. Wechtler, S. Goldstein et al. // *Neurology.*— 2000.— Vol. 55, N 4.— P. 565–569.
112. *Kurtzman J. No more dying: the conquest of aging and the extension of human life* / J. Kurtzman, Ph. Gordon.— Los Angeles: Tarcher Inc., 1976.— 215 p.
113. *Lendahl U. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein* / U. Lendahl, L. B. Zimmerman, R. D. G. McKay // *Cell.*— 1990.— Vol. 60, N 4.— P. 585–595.
114. *Neural stem cell biology to compensate for cerebral ischemic injury*, KI Parkstein / A. Marciniak, B. A. Tate, J. M. Ren et al. // *Am. Soc. Neural. Transplant. Repair.*— 2000.— Vol. 7.— P. 39.
115. *McKay R. Building animals from stem cells* // *Ann. NY Acad.*— 2002.— Vol. 961.— P. 44.
116. *Morrison S. J. Regulatory mechanisms in stem cell biology* / S. J. Morrison, N. M. Shah, D. J. Anderson // *Cell.*— 1997.— Vol. 88, N 3.— P. 287–298.
117. *Neural stem cells are uniquely suited for cell replacement and gene therapy in the CNS* / V. Ourednik, J. Ourednik, K. I. Park et al. // *Novartis Found Symp.*— 2000.— Vol. 231.— P. 242–262.
118. *Park K. I. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke* / K. I. Park, F. E. Jensen, E. Y. Snyder // *Soc. Neurosci.*— 1995.— Vol. 21.— P. 2–27.
119. *Global gene and cell replacement strategies via stem cells* / D. E. Redmond, J. Ourednik, V. Ourednik et al. // *Gene Ther.*— 2000.— Vol. 9, N 10.— P. 613–624.
120. *Schuldiner M. Effects of 8 growth factors on the differentiation of human embryonic stem cells* / M. Schuldiner, O. Yanuka, J. Itskovitz-Elder // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 2000.— Vol. 97.— P. 111307–11312.
121. *Transplantation and differentiation of neural «stem-like» cells: Possible insights into development and therapeutic potential* / E. Y. Snyder, J. D. Flax, B. D. Yandava et al. // *Research and Perspectives in Neuroscience: Isolation, Characterization, and Utilization of CNS stem cells* / F. H. Gage, Y. Christen (eds).— New York: Springer-Verlag., 1997.— P. 173–196.
122. *Snyder E. Y. Neural progenitor cell engraftment corrects lysosomal storage throughout the MPS VII mouse brain* / E. Y. Snyder, R. M. Taylor, J. H. Wolfe // *Nature.*— 1995.— Vol. 374.— P. 367–370.
123. *Temple S. Stem cells in the adult mammalian central nervous system* / S. Temple, A. Alvarez-Buylla // *Cur. Opin. Neurobiol.*— 1999.— Vol. 9, N 1.— P. 135–141.
124. *Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts* / J. A. Thomson, J. Itskovitz-Eldor, S. S. Shapiro et al. // *Science.*— 1998.— Vol. 282, N 5391.— P. 1145–1147.
125. *Engraftment of sorted human central nervous system stem cells from fetal brain* / N. Uchida, D. He, M. Reitsma et al. // *J. Neurosci. Res.*— 2002.— Vol. 69, N 6.— P. 976–986.
126. *Vescovi A. L. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo* // *Science.*— 1999.— Vol. 283.— P. 534.
127. *Reprogramming fibroblasts to express T-cell functions using cell extracts (05/02)* / L. R. Zhao, W. M. Duan, C. D. Keen et al. // *Nature Biotechnology.*— 2002.— Vol. 20, N 5.— P. 460.

## **ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РЕГЕНЕРАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ**

**А. Л. Кухарчук, В. В. Радченко, В. М. Сирман, М. Р. Радченко, С. А. Дыба**

В работе проведен анализ современных теоретических и практических зарубежных и отечественных достижений регенерационной медицины. Рассмотрены перспективы и проблемы клеточной трансплантации и тканевой терапии как основных методов регенерационной медицины. Приведены некоторые положения теории истощения стволовых пространств, раскрывающие основной механизм старения организма человека.

## **ADVANCES, PROBLEMS AND PERSPECTIVES OF DEVELOPMENT OF REGENERATIVE MEDICINE**

**O. L. Kukharchuk, V. V. Radchenko, V. M. Sirman, M. R. Radchenko, S. A. Dyba**

In the paper the analysis of modern theoretical and practical foreign and domestic advances in the regenerative is presented. The perspectives and problems of cellular transplantation and tissue therapy as main methods of regenerative medicine are reviewed. Some conceptions of the theory of stem space exhaustion are presented, which discloses the main mechanism of the human organism ageing.