

Трансплантація стовбурових клітин: Від визначення до можливостей клінічного застосування

С. В. Видиборець¹, Ю. Ю. Дерпак^{1,2}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Медичний центр ТОВ «КРС – медичні технології», м. Київ

Прогресивний розвиток ембріології, біології та гематології в галузі експериментальних досліджень біології стовбурової клітини (СК) сприяють розвитку нових методів і підходів клітинної і тканинної терапії для лікування патологічних станів і низки різноманітних захворювань.

Проаналізовано інформацію про біологію стовбурової клітини (СК), яка розкрила великі можливості використання її в якості клітинної, генної терапії із застосуванням як ембріональних стовбурових клітин (ЕСК), так і СК дорослого організму. Застосування ЕСК потребує подальшого вивчення клінічних можливостей застосування в клінічній практиці, що напевно буде залежати від меж толерантності у правовому та етичному аспектах щодо роботи з ембріональними тканинами, розроблення відповідної законодавчої бази цієї галузі медицини.

Матеріалами опрацювання стали оприлюднені інформаційні джерела, публікації наукових досліджень. Були використані методи системного та структурного-логічного аналізу, бібліосемантичний метод.

Перспективним є впровадження досліджень щодо доцільності використання ауто- та алоготрансплантатів СК гемопоетичної тканини, отриманих з альтернативних джерел, зокрема пуповинної крові, ембріональної печінки, кісткового мозку в клінічній трансплантації, розроблення нових трансплантаційних технологій із застосуванням немієлоаблативних режимів кондиціонування, очищення трансплантата, застосування гемопоетичних факторів росту нової генерації, вакцинації дендритними клітинами тощо.

Розглядаючи загальні аспекти стовбурової клітини (самовідновлення, диференціювання, пластичність, асиметричний поділ, ніша, стромальна підтримка), відкриваються можливості використання ЕСК у регенеративній медицині та клітинній терапії. Рішенням проблеми трансплантації СК дає шанс хворим на одужання та подовження життя.

Ключові слова: стовбурова клітина, ембріональна стовбурова клітина, постнатальна стовбурова клітина, регенеративна медицина, клітинна терапія.

Transplantation stem cells: from definition to opportunities of clinical application

S. V. Vydiborech, Yu. Yu. Derpak

The progressive development of embryology, biology, and hematology in the field of experimental research on the biology of SC contribute to the development of new methods and approaches of cellular and tissue therapy for the treatment of pathological conditions and a number of various diseases.

To analyze the information about stem cell (SC) biology, which revealed great possibilities of its use as cellular, gene therapy using both embryonic stem cells (ESC) and SC of an adult organism. The application of ESC requires further study of the clinical possibilities of application in clinical practice, which will directly depend on the limits of tolerance in legal and ethical aspects regarding work with embryonic tissues, the development of an appropriate legislative framework for this field of medicine.

The materials for processing were published information sources, publications of scientific research. Used methods of systematic and structural-logical analysis, bibliosemantic.

It is promising to carry out research on the feasibility of using auto- and allografts of SC hematopoietic tissue obtained from alternative sources, in particular, umbilical cord blood, embryonic liver, bone marrow in clinical transplantation, the development of new transplantation technologies with the use of non-myeloablative modes of conditioning, transplant purification, the use of hematopoietic factors growth of a new generation, vaccination with dendritic cells, etc.

Considering the general aspects of the stem cell (self-renewal, differentiation, plasticity, asymmetric division, niche, stromal support), the possibilities of using embryonic stem cells in regenerative medicine and cell therapy open up. The solution to the problem of SC transplantation gives patients a chance for cure and life extension.

Keywords: stem cells, embryonic stem cell, mesenchymal stem cell, regenerative medicine, stem cell therapy.

За даними літератури, останнім часом увага багатьох дослідників різних країн світу прикута до вивчення біології стовбурової клітини (СК). Ключовим моментом у відкритті СК стало розшифрування людського геному, яке в подальшому привело до вивчення

залежності генної експресії в СК. В основі відкриття СК лежить її подвійний статус – самовідновлення і диференціація. Важливим є те, що весь потенціал оздоровлення закладений в людському організмі із самого початку розвитку плода і триває протягом всього жит-

тя, забезпечуючи відновлення пошкоджених клітин і тканин, замінюючи новими старі і відмираючі клітини людського організму.

Концепція стовбурової клітини: властивості, класифікація

Стовбурова клітина – недиференційована, неспеціалізована клітина, яка здатна до самовідновлення, підтримання популяції СК в організмі, зберігає незмінним фенотип після поділу. Звичайна СК – це невелика клітина, яка нагадує лімфоцит без морфологічних особливостей [1, 2]. Єдиною можливістю ідентифікації СК є наявність рецепторів, які відповідають за адгезію до екстраклітинного матриксу, що гальмує пуск реакцій термінальної диференціації.

СК головним чином залежить від сигналів мікрооточення різних тканин. Вважається, що поширення сигналу від оточуючих клітин і міжклітинного матриксу регулюють клітинний цикл, диференціювання і виживання СК.

Існує два напрямки організації цього процесу:

- 1) ніша спокою і самовідновлення, основною метою якого є пригнічення процесу диференціації клітин,
- 2) стромальна підтримка, що впливає на всі види клітин і сприяє процесу диференціації клітин, які зуміли уникнути впливу ніші [3, 7].

Після поділу СК одна дочірня клітина зберігає статус цієї клітини. Така властивість називається самовідновленням. Симетричні поділи збільшують в кількісному відношенні кількість СК, на відміну від асиметричного поділу, при якому зберігається потенціал СК в одній із дочірніх клітин, а інші в подальшому диференціюються. Поділи, генеруючі покоління двох диференційованих дочірніх клітин, знищують потенціал СК. На різних стадіях онтогенезу і при різному мікрооточенні варіює можливість як симетричного, так і асиметричного поділу СК, навіть повна диференціація [4, 17].

На сьогодні залишається відкритим питання впливу мікрооточення СК через міжклітинні контакти, цитокіни, хемокіни та їх рецептори на тип поділу і потенціал диференціації [5]. Процес самовідновлення СК визначається рівновагою між існуючими в клітині системами трансдукції сигналу (STAT-активація і ERK-активація), яка активується димеризацією рецептора. Лігандом у даному випадку слугують цитокіни LIF (leukemia inhibitor factor family) [6, 17].

В організмі людини СК ідентифіковані в ембріобласті (внутрішній клітинній масі ембріонів різних термінів гестації), у тканинах плода, в пуповині, плаценті, а також в органах дорослого організму.

Розвиток людського організму починається з однієї стовбурової клітини зиготи, яка в процесі ембріогенезу формує дорослий організм. Внутрішньоутробний розвиток зародка людини можна поділити на три стадії розвитку:

- 1) період передембріону (передембріогенезу) – від запліднення і до початку імплантації (1-й тиждень),
- 2) ембріональний період (зародковий) – завершується імплантацією і триває до кінця 8-го тижня,
- 3) фетальний період (плідний) – з початку 9-го тижня і до народження дитини.

Відповідно до цих періодів розрізняють ембріональні СК, фетальні СК і постнатальні (СК дорослого організму).

У дорослому організмі СК можуть диференціюватися в клітинні види певної тканини, в яких вони перебувають у стані спокою, проявляючи основну властивість СК – пластичність. Водночас у дорослому організмі СК можуть дати початок тільки одному спеціалізованому клітинному типу, наприклад, нервові СК дають початок трьом клітинним типам – нейронам, гліандним клітинам і астроцитам.

Класи стовбурових клітин

Залежно від стадії розвитку людського організму, ступеня диференціації і потенціалу до гістогенезу, розрізняють:

- тотіпотентні клітини – перші вісім клітин зиготи, які виникли в результаті перших трьох поділів, кожна із яких здатна повністю розвинути в людський організм (перші 4 доби),
- плюріпотентні клітини – загалом клітини ембріобласта (5-та доба) на ранніх стадіях ембріону і клітини пуповинної крові, які здатні дати початок більш ніж 200 клітинним типам трьох зародкових листків ембріону,
- мультипотентні клітини – виникають на пізніх стадіях розвитку ембріону, тканин дорослого організму і пуповинної крові, які здатні дати початок специфічним клітинним типам, наприклад, мезенхімальні клітини кісткового мозку,
- уніпотентні клітини – можуть диференціюватися лише в один єдиний клітинний тип, наприклад, овальні клітин печінки диференціюються лише в гепатоцити,
- спеціалізовані клітини – повністю функціонально диференційовані і досягнули зрілості клітин тканин дорослого організму [2, 7, 23, 32].

Ембріональні стовбурові клітини (ЕСК, embryonic stem cells) виділяють з ембріонів ранніх стадій розвитку. На стадії бластоцисти зародок складається із 70 трофобластних клітин і близько 30 клітин внутрішньої клітинної маси бластули – ембріобласта, які є плюріпотентними і дають початок розвитку всім клітинним типам основних зародкових листків ембріону: ектодермі, мезодермі та ентодермі.

ЕСК людини вперше успішно було вирощено в лабораторії TOMSON у 1998 р. [8, 15, 26]. За певних умов культивування вони проявляють велику здатність до тривалого самовідновлення, що проявляється в продукуванні собі подібних плюріпотентних клітин, мають великий ступінь проліферації до 300–400 циклів подвоєння популяції. Проте ці клітини можуть генерувати в тератоми [8, 19].

Підтримувати ЕСК людини в недиференційованому стані можливо на фідерному шарі, інактивованих мишиних ембріональних фібробластах, в середовищі з ембріональною телячою сироваткою. При ізоляції ЕСК із фідера і переносу їх у суспензійну культуру ЕСК людини формують щільні шароподібні скупчення клітин – «ембріональні тільця (embryoid body)», які здатні давати початок розвитку множинній кількості

клітинних типів трьох зародкових листків [6, 8, 9, 33] і є невичерпним джерелом клітин, здатних диференціювати *in vitro* в нервову систему, підшлункову залозу, печінку, серце тощо.

Якщо отримані з ЕСК людини гемопоетичні СК ввести в кровоносну систему реципієнта, то в подальшому трансплантація тканин чи органів, індукованих із тієї самої ЕСК, теоретично не будуть відторгнені, позаяк продуковані гемопоетичними клітинами імуніцити в крові реципієнта будуть сприймати пересажені органи як «свої». Проте експериментально це не доведено, тому механізми репресії диференціації ЕСК фідерними клітинами не розкриті.

Тканинні культури ЕСК дають початок гетерогенній суміші клітинних типів, тому клітинно-матриксні і міжклітинні взаємодії відіграють важливу роль у функціонуванні трансплантата. Постає питання: чи в правильному напрямку будуть розвиватися і функціонувати пересажені клітини після трансплантації? Отримання ЕСК людини в культурі потребує відмови від вирощування на фідерному шарі [10, 21]. Водночас не розкриті механізми репресії диференціації ЕСК фідерними клітинами з метою нівелювання передачі вірусів тваринного походження від фідера до ЕСК [10, 35].

У клінічній практиці значущими ризиками використання ЕСК є утворення пухлин і імунне відторгнення [2, 30].

Постнатальні стовбурові клітини

Організм дорослої людини містить наступні підтипи СК (adult stem cells):

- гемопоетичні СК: джерело – кістковий мозок, клітинні типи, що продукують клітини крові, ендотеліоцити, овальні клітини печінки, міозити;
- нервові СК: джерело – мозок, клітинні типи, що продукують нейрони, астроцити, олігодендроцити;
- епітеліальні СК: джерело – кишечник, епідерміс, клітинні типи, що продукують всі клітини епітеліальних крипт, всі клітини епідермального шару;
- мезенхімальні СК: джерело – кістковий мозок, клітинні типи, що продукують остеобласти, хондроцити, тенорити, адипоцити, міозити, кістково мозкова строма, нервові клітини [2, 38].

Деякі СК мають виражені мультипотентні властивості. Наприклад, скелетні м'язи, епітеліальні клітини можна розглядати як СК, проте строго комітовані епідермальній диференціації [11, 40]. Незважаючи на те, що СК мають виражений проліферативний потенціал, вони можуть перебувати у стані спокою протягом тривалого часу до моменту пошкодження тканини чи її деградації, що в подальшому служить для них регенеративним сигналом. Клітини, комітовані до певної лінії, належать до комітованих транзиторних клітин. Ці клітини можуть мати схильність до подальшої експансії як бластні клітини, або можуть проліферувати як мультипотентні клітини.

Отже, для кожної клітинної чи тканинної системи взаємовідносини між експансією через проліферацію і функціональне направлення важливо для характеристики рівня активності СК. Одним із ключових чинників сучасної біології СК є розуміння молекулярних основ

диференціації клітинних ліній, коли клітини стають незворотно комітованими до термінального фенотипу, незважаючи на незмінну повноту геному [24].

Сьогодні підлягає критиці тривале існуюче твердження, що СК, персистуючі після ранніх ембріональних стадій розвитку, обмежені здатністю формувати тільки той клітинний тип, який характерний для тканин, до якої вони належать. Так, існують дні, що клітини-попередники олігодендроцитів можуть знову набувати статус нервових СК [12]. Залежно від умов, яким вони підлягають, нервові СК зберігають більш широкий спектр [12, 13]. Гемопоетичні СК (ГСК) мають виражений потенціал відновлювати популяцію гепатоцитів [14]. Доведено, що м'язова і нервова тканини є джерелом ГСК [12, 15], кістковий мозок може містити м'язові клітини-попередники [13], строма кісткового мозку, що містить мезенхімальні СК (МСК), може надати початок нейронам і глії [12, 16, 18].

Останнім часом переваги набувають СК периферичної крові, оскільки на відміну від клітин кісткового мозку вони сприяють більш швидкому відновленню гемопоезу реципієнта після мієлоаблативної терапії, а також зменшує ризик повторної контамінації хворого пухлинними клітинами з трансплантату та є економічно сприятливими. На сьогодні під час проведення аутологічної трансплантації перефірична кров є джерелом СК приблизно у 95 % випадків. Також підвищується частота застосування СКПК при проведенні алогенної трансплантації [4, 17].

Оптимальним донором для проведення алогенної трансплантації СКПК є брат чи сестра хворого, сумісні за системою HLA. Проте вірогідність сумісності пари донор–реципієнт становить до 25–30 %. У більшості випадків можлива трансплантація СК неспорідненого донора, сумісного з реципієнтом за системою HLA, проте вірогідність підбору донора є низькою через поліморфізм системи HLA.

За даними Європейської спілки трансплантації кісткового мозку (ЄВМТ), ідентичного донора за антигенами гістосумісності можливо віднайти серед 15 тис. обстежених, що пов'язано з популяційними особливостями регіонів. В Україні існує п'ять географічних зон із своїм HLA-генетичним профілем. Проте пошук сумісного донора тривалий (іноді до 2–6 міс), а вартість процедури підбору потребує багато коштів, що є вагомим для проведення такої процедури.

Однак альтернативним джерелом СК для використання в клінічній трансплантології є пуповинна кров [2, 18, 37]. Використання пуповинної крові як джерела СК має низку переваг перед іншими джерелами. Пуповинна кров містить високий рівень гемопоетичних стовбурових клітин, процедура забору є технічно простою, безболісною, ризик передачі інфекційних захворювань від донора до реципієнта малий за рахунок зниженої контамінації неонатального матеріалу вірусами, є можливість та достатньо часу для перевірки матеріалу. Суттєвою перевагою пуповинної крові є її доступність забору, біотичні аспекти і можливість довгострокового зберігання матеріалу. В Україні існують банки пуповинної крові. Проте слід зазначити, що забір пуповинної крові за об'ємом дуже малий і містить

недостатню кількість гемопоетичних стовбурових клітин, які необхідні для забезпечення відновлення гемопоезу донора.

Вагомим джерелом ГСК виступає ембріональна печінка. Ці клітини мають високий проліферативний потенціал, значною перевагою їх застосування є низька імунологічна реактивність порівняно із зрілими лімфоцитами периферичної крові, що зумовлює низьку вірогідність розвитку РТПХ після трансплантації [2, 11, 12, 19].

Водночас проблемою застосування в клінічній практиці фетального джерела стовбурових клітин є біотичні аспекти.

Стовбурові клітини кісткового мозку

Кістковий мозок дорослої людини містить 1–2 % гемопоетичних і стромальні стовбурові (прогеніторні) клітини [39]. Кровотворні клітини розподіляють на ГСК (hematopoietic stem cells), які здатні до тривалої постійної реконструкції всієї гемопоетичної системи, і прогеніторні клітини, що здатні до короткої (1–2 міс) реконструкції [2, 11].

ГСК дають початок різним паросткам клітин, один із яких – ендотеліальний, який здатний диференціюватися в кардіоміоцити. Стромальні СК кісткового мозку включають дорослі МСК (mesenchymal stem cells) і мультипотентні дорослі прогеніторні клітини (mesenchymal progenitor cells), усі вони здатні до мультилинійної диференціації [11].

У культурі МСК стабільно підтримується недиференційований фенотип. Ці клітини можливо індукувати в кардіоміоцити через 5-азоцитидин чи ДНК-диметилітованих агентів. Дослідження на тваринах продемонстрували, що МСК мають виражений потенціал до сайт-специфічної диференціації у м'язові клітини серця. Мультипотентні дорослі прогеніторні клітини (мезодермальні прогеніторні клітини – МПК) мають властивість диференціюватися в багаточисельні клітинні лінії і навіть в ендотеліальні клітини.

Гемопоетичні стовбурові клітини кісткового мозку

КМ і периферійна кров людини містить CD^{34+} популяції ендотеліальні прогеніторні клітини, які здатні до проліферації і диференціації в нові судини і дорослі кардіоміоцити при їх системному введенні чи прямій внутрішньосерцевій трансплантації [4, 36]. Гіпотетично, КМ містить також гемангіобласти – клітини-попередники гемопоетичної та ендотеліальної лінії з потенціалом до неоваскуляризації. Lin-c-kit⁻ клітини не є стовбуровими і не здатні до регенерації кардіоміоцитів при трансплантації [16]. Водночас Lin-c-kit⁺ клітини можуть генерувати клітини серця, гладкі м'язові клітини та ендотеліальні клітини [20]. Негемопоетична (CD^{34-}) субпопуляція клітин КМ, до якої входить $AC133+$ клітини, має також виражений ангиогенний потенціал.

Мононуклеарна фракція КМ містить велику кількість клітин, потенційно здатних брати участь у відновленні і регенерації пошкодженого міокарда більш ефективно, ніж інші ізольовані клітинні лінії.

Мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку

Застосування проточної цитометрії з використанням множинних поверхневих маркерів демонструє, що популяція МСК КМ більше ніж на 98 % є гомогенною і за певних умов in vitro ці клітини легко диференціюються в клітинні лінії, включно остеобласти, хондроцити та адипоцити [22]. При ортотопічній імплантації in vivo цих клітин також були отримані заданими авторів тканини названих ліній [11, 14]. Водночас МСК КМ можуть виробляти чи бути індукованими до виробництва цитокінів для підтримки гемопоетичних клітин [14, 21, 39]. МСК КМ підтримують життєздатність і розмноження ГСК, виступаючи при цьому функціональною стромою [39].

Поверхневі маркери МСК людини

Експресія поверхневих протеїнів клітини часто використовується для характеристики різних клітинних типів. Ці поверхневі молекули відповідальні за гетеро- і гомотипові взаємодії між клітинними типами і виступають рецепторами для факторів росту, цитокінів чи міжклітинного матриксу. Експресія цих молекул МСК аналізується методом RT-PCR (зворотня транскриптаза – полімеразна ланцюгова реакція) мРНК і результати підтверджуються проточною цитометрією.

Розрізняють такі класи поверхневих молекул МСК:

- *специфічні антигени*: SH2, SH3, SH4, STRO-1, гладком'язовий α -актин MAB1740, Thy-1;
- *цитокіни і фактори росту*: інтерлейкіни 1a, b, 7, 8, 11, 12, 14 і 15, LIF, SCF, Flt-3 ліганд, GM-CSF, G-CSF, M-CSF;
- *рецептори цитокінів і факторів росту*: IL-1R, IL-3R, IL-4R, IL-6R, IL-7R, LIFR, SCFR, G-CSFR, IFN γ R, TGF β 1R, TGF β 2R, TNF1R, TNF2R, bFGFR, PDGFR, EGFR;
- *молекули адгезії*: ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, ендогліні, CD44 (рецептор до гіалуронану), інтегрини α V β 3, α V β 5, інтегринові ланцюги α 1, α 2, α 3, α 4, α 5, α A, α V, β 1, β 2, β 3, β 4, LFA-3, L-селектин;
- *молекули міжклітинного матриксу*: колагени I, III, IV, V і VI типів, фібронектин, ламінін, гіалуронан, протеоглікани.

Відомий факт відсутності експресії у культурах МСК людини гемопоетичних маркерів CD14, CD34, CD45 та ендотеліальних маркерів – фактор фон Вільбранта.

Саме низка поверхневих молекул дає розуміння того, що поверхневі цитокіни та їхня взаємодія стимулюють клітинну відповідь і клітинну диференціацію.

У культурі розмноження одичної МСК людини до 1×10^6 клітин представлено 21 подвоєння популяції, потімство деяких із них дає початок колоніям, які зберігають свою мультипотентність. Під час аналізу каріотипу 12 пасажів МСК, які піддалися 30 подвоєнням популяції, жодних хромосомних аберацій не було знайдено. Постає питання: чи можуть МСК поділитися до нескінченності? Відомо про обмеження розмноження МСК, що проявляється у сповільненні темпів проліферації культури і змін у популяціях багаторазово розігнаних клітин, поява масивних розпластаних клітин, які не діляться (клітинна сенесценція). Для багатьох дослідників залишається відкритим питання створен-

ня умов для нескінченного розмноження МСК. За даними М. F. Pittenger та співавт., із 25 мл аспірованого КМ отримано 1×10^9 МСК людини [22].

Концепція мультипотентних СК КМ для сполучної тканини вперше була представлена Owen у 1985 році і базувалася на твердженні, що диференційовані клітинні типи, які є у стромі КМ, можуть походити від певної прогеніторної чи самої СК [24]. На сьогодні відомо, що строма складається із диференційованих і недиференційованих клітин декількох ліній, і що МСК людини в КМ існують із прогеніторними клітинами (МПК), які мають обмежений потенціал до диференціації.

Проблемою використання МСК у терапевтичних цілях виступає можливість трансплантації цих клітин (тип прогеніторних клітин) і варіант переносу (доставки) МСК, пряма (ін'єкція чи імплантація) або системна інфузія, яка є більш оптимальна. Перший варіант краще підходить для місцевого відновлення або регенерації кістки [25–28, 42], хряща [34], сухожилля [8, 29].

Надходження кровотоком МСК є важливою у відновленні не тільки місцевих, але й системних тканинних дисфункцій. Існує думка, що інфузія МСК приводить до селективного роумінгу в ділянки кістково-мозкової строми. Це зумовлює покращання функції гемопоетичної строми, що сприяє полегшенню диференціації ГСК [3, 30, 31].

Перші клінічні випробування продемонстрували, що системна інфузія *in vivo* ГСК, МСК при алогенній трансплантації кісткового мозку у дітей із сповільненим остеогенезом привела до значних гістологічних змін трабекулярної кістки, що є свідченням нового щільного кісткового утворення [25, 32].

Як важливий складовий компонент кістковомозкової строми, трансплантація МПК окремо або в комплексі з гемопоетичними прогеніторними клітинами, буде успішно сприяти приживленню ГСК після мієлоаблятивної терапії. Під час лікування онкологічних захворювань ці клітини застосовують для:

- подолання обмежувачою гематологічної токсичності курсу протипухлинної терапії,
- елімінації пухлинних клітин, що не піддаються впливу звичайних доз цитостатиків,
- додаткове забезпечення протипухлинної імунної реакції [33–35, 41].

МСК людини з КМ є корисною популяцією клітин, які ефективно можуть застосовуватися для галогенної трансплантації. Вони експресують невелику кількість молекул I класу головного комплексу гістосумісності і водночас практично не експресують молекули II класу і V7-костимулюючі молекули, які відіграють важливу роль в ініціюванні антиген-специфічної імунної відповіді [36, 37]. Відсутність прямої імунологічної відпові-

ді на імплантовані галогенні МСК людини і здатність виробляти велику кількість клітин її незначної кількості аспірата КМ надає можливість використовувати донорські клітини для багатьох реципієнтів. У перспективі не виключено використання МСК КМ людини для відновлення не лише мезодермальних тканин, а й ендо- та ектодермальних.

Серед факторів, які негативно впливають на відновлювальний потенціал МСК, виступають: втрата контакту з мікрооточенням і/або втрата тіломер [2, 38, 39]. Якщо клітина позбавлена свого нормального стромального мікрооточення, то можливий запуск програми диференціації під час міграції до ділянки пошкодження, що спричинює втрату відновлювального потенціалу клітини, оскільки вони більше не знаходяться у відповідному міжклітинному контакті і не отримують стимулів від певних цитокінів і хемокінів, зберігаючи свій стовбуровий статус. Зростаюча кількість клітинних поділів (симетричних і асиметричних) може призвести до вкорочення тіломер, при кожному зниженні чи повністю зникненні тіломеразної активності [1, 2, 29, 40, 41].

Останнім часом переваги набувають СК периферичної крові.

ВИСНОВКИ

Протягом останніх десятиліть дослідженнями в галузі регенеративної медицини була сформована концепція стовбурової клітини (СК), яка через низку фундаментальних досліджень стала теорією стовбурової клітини. Ця інформація про біологію СК розкрила великі можливості використання її в якості клітинної, генної терапії із застосуванням ембріональних стовбурових клітин (ЕСК) так і СК дорослого організму.

Застосування ЕСК потребує подальшого вивчення і клінічних можливостей та буде залежати від меж толерантності у правовому та етичному аспектах щодо роботи з ембріональними тканинами, розроблення відповідної законодавчої бази цієї галузі медицини. Перспективним є впровадження досліджень щодо доцільності використання ауто- та алотрансплантатів СК гемопоетичної тканини, отриманих з альтернативних джерел, зокрема пуповинної крові, ембріональної печінки в клінічній трансплантації, розроблення нових трансплантаційних технологій із застосуванням немієлоаблятивних режимів кондиціонування, очистки трансплантата, застосування гемопоетичних факторів росту нової генерації, вакцинації дендритними клітинами тощо.

Вирішення проблеми трансплантації СК надає шанс пацієнтам за онкологічною та онкогематологічною патологією на подовження життя або на одужання.

Відомості про авторів

Видиборець Станіслав Володимирович – д-р мед. наук, професор, завідувач, кафедра гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 408-71-88. *E-mail: zydyborets57@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5945-8775

Дерпак Юрій Юрійович – д-р мед. наук, доцент, кафедра гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика; лікар-трансфузіолог, Медичний центр ТОВ «КРС – медичні технології», м. Київ; тел.: (067) 189-93-54. *E-mail: urjderpak@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0546-4325

Information about the authors

Vydyboretch Stanislav V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 408-71-88. *E-mail: vydyborets57@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5945-8775

Derpak Yuriy Yu. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; transfusiologist, Medical Centr LTD «Kyiv Research Society for medical technology», Kyiv; tel.: (067) 189-93-54. *E-mail: urijderpak@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0546-4325

ПОСИЛАННЯ

- Spradling A, Drummond-Barbosa D, Kai T. Stem cells find their niche *Nature*. 2001;414:98-104.
- Kuchartschuk OL, Radtchenko W, Sirman VM. Stvolovye kletky; eksperiment, teoriya, klinika. KRS: Melytchynskie tehnologiy; 2004. 504 p.
- Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulatory mechanisms in stem cell biology. *Cell*. 1997;88(3):287-98. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81867-x.
- Fuchs E, Segre JA. Stem cells: a new lease on life. *Cell*. 2000;100(1):143-55. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81691-8.
- Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*. 2000;100(1):157-68. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81692-x.
- Itskovitz-Eldor J, Schuldiner M, Karsenti D, Eden A, Yanuka O, Amit M, et al. Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies compromising the three embryonic germ layers. *Mol Med*. 2000;6(2):88-95.
- Kaufman DS, Levis RI, Auerbach R, et al. Directed differentiation of human. Embryonic stem cells into hematopoietic colony forming cells. *Blood*. 1999;94:34.
- Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY, Trounson A, Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol*. 2000;18(4):399-404. doi: 10.1038/74447. Erratum in: *Nat Biotechnol* 2000;18(5):559.
- Schuldiner M, Yanuka O, Itskovitz-Eldor J, Melton DA, Benvenisty N. Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(21):11307-12. doi: 10.1073/pnas.97.21.11307.
- Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells*. 2001;19(3):193-204. doi: 10.1634/stemcells.19.3-193.
- Orlic D, Hill JM, Arai AE. Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res*. 2002;91:1092-102. Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. *Science*. 2000;289(5485):1754-7. doi: 10.1126/science.289.5485.1754.
- Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. *Science*. 2000;289(5485):1754-7. doi: 10.1126/science.289.5485.1754.
- Carella AM, Giral S, Slavin S. Low intensity regimens with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as treatment of hematologic neoplasia. *Hematol*. 2000;85(3):304-13.
- Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med*. 2000;6(11):1229-34. doi: 10.1038/81326.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145-7. doi: 10.1126/science.282.5391.1145.
- Orlic D, Fischer R, Nishikawa S, Nienhuis AW, Bodine DM. Purification and characterization of heterogeneous pluripotent hematopoietic stem cell populations expressing high levels of c-kit receptor. *Blood*. 1993;82(3):762-70.
- Yoshida K, Chambers I, Nichols J, Smith A, Saito M, Yasukawa K, et al. Maintenance of the pluripotential phenotype of embryonic stem cells through direct activation of gp130 signalling pathways. *Mech Dev*. 1994;45(2):163-71. doi: 10.1016/0925-4773(94)90030-2.
- Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res*. 2000;61(4):364-70. doi: 10.1002/1097-4547(20000815)61:4<364::AID-JNR2>3.0.CO;2-C.
- Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, Milligan DW, Kottaridis PD, Verfuert S, et al. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. *Blood*. 2002;99(3):1071-8. doi: 10.1182/blood.v99.3.1071.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10344-9.
- Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med*. 2001;7(4):430-6. doi: 10.1038/86498.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JDet al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143-7. doi: 10.1126/science.284.5411.143.
- Cheng L, Qasba P, Vanguri P. Human mesenchymal stem cells support megakaryocyte and pro-platelet formation from CD34+ hematopoietic progenitor cells. *J Cell Physiol*. 2000;184:58-69.
- Owen M. Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. In *Bone and mineral research* (3 ed). Amsterdam: WA. Peck; 1985. 113 p.
- D'Amore PA. Rissind coupling – evidence for a common vascular cell precursor. *Nature Vtd*. 2019;6:1323-324.
- Forte KJ. Alternative donor sources in pediatric bone marrow transplantation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 1997;14(4):213-24; quiz 225-7. doi: 10.1177/104345429701400405.
- Richards M, Huibregtse BA, Caplan AI, Goulet JA, Goldstein SA. Marrow-derived progenitor cell injections enhance new bone formation during distraction. *J Orthop Res*. 1999;17(6):900-8. doi: 10.1002/jor.1100170615.
- Goodell MA, Brose K, Paradis G, Conner AS, Mulligan RC. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med*. 1996;183(4):1797-806. doi: 10.1084/jem.183.4.1797.
- Hiyama K, Hirai Y, Kyoizumi S. Activation of telomerase in human lymphocytes and hematopoietic progenitor cells. *J Immunol*. 2005;155:3711-5.
- Hoffman R, Rozler E, Chute J, Nelson M, Chen L, Turian J, et al. Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells: implications for the modern blood bank. *Vox Sang*. 1998;74(2):259-64. doi: 10.1111/j.1423-0410.1998.tb05429.x.
- Wang JS, Shum-Tim D, Galipeau J, Chedrawy E, Eliopoulos N, Chiu RC. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: feasibility and potential clinical advantages. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120(5):999-1005. doi: 10.1067/mtc.2000.110250.
- Young HE, Mancini ML, Wright RP, Smith JC, Black AC Jr, Reagan CR, et al. Mesenchymal stem cells reside within the connective tissues of many organs. *Dev Dyn*. 1995;202(2):137-44. doi: 10.1002/aja.1002020205.
- Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 1991;9(5):641-50. doi: 10.1002/jor.1100090504.
- Johnstone B, Yoo JU. Autologous mesenchymal progenitor cells in articular cartilage repair. *Clin Orthop Relat Res*. 1999 Oct;(367):156-62. doi: 10.1097/00030866-199910001-00017.
- Almeida-Porada G, Porada CD, Tran N, Janjani ED. Cotransplantation of human stromal cell progenitors into preimmune fetal sheep results in early appearance of human donor cells in circulation and boosts cell levels in bone marrow at later time points after transplantation. *Blood*. 2000;95(11):3620-7.
- Ko ON, Gerson SL, Cooper BW, Dyhouse SM, Haynesworth SE, Caplan AI, et al. Rapid hematopoietic recovery after coinfection of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(2):307-16. doi: 10.1200/JCO.2000.18.2.307.
- Marshak DR, Gardner RL. Stem cells Biology. *Gold Spring Harbor: Laboratory Press*; 2002. 544 p.
- Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet*. 2003;361(9351):45-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12110-1.
- Thiede MA, Pittenger MF. In vitro maintenance in hematopoietic stem cells. *US Patent*. 2002;6:030.836.
- Arcece W, Aversa F, Bandini G. Clinical use of allogeneic haematopoietic stem cells from sources other than bone marrow. *Haematol*. 2008;83:159-82.
- Vaziri H, Dragowska W, Allsopp RC, Thomas TE, Harley CB, Lansdorp PM. Evidence for a mitotic clock in human hematopoietic stem cells: loss of telomeric DNA with age. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(21):9857-60. doi: 10.1073/pnas.91.21.9857.
- Kadiyala S, Young RG, Thiede MA, Bruder SP. Culture expanded canine mesenchymal stem cells possess osteochondrogenic potential in vivo and in vitro. *Cell Transplant*. 1997;6(2):125-34. doi: 10.1177/096368979700600206.

Стаття надійшла до редакції 25.01.2023. – Дата першого рішення 30.01.2023. – Стаття подана до друку 23.02.2023