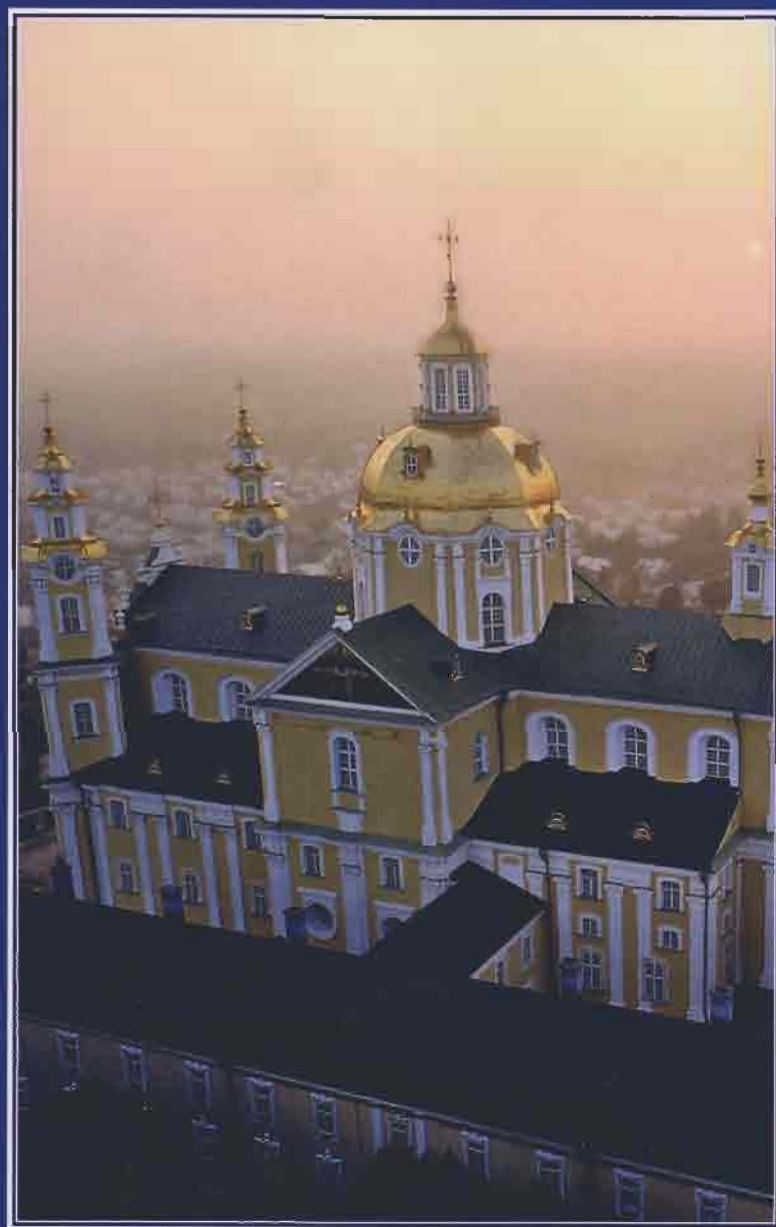




ТРАНСПЛАНТОЛОГІЯ

- організація трансплантологічної служби в Україні;
- клінічна трансплантація життєво важливих органів;
- трансплантаційна імунологія;
- трансплантація клітин і тканин;
- екстракорпоральні технології (штучні органи, допоміжні системи та біоматеріали) в трансплантології;
- експериментальна трансплантологія.



Міністерство охорони здоров`я України
Академія медичних наук України
Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин
МОЗ України
Інститут хірургії та трансплантології АМН України
Асоціація трансплантологів України

ТРАНСПЛАНТОЛОГІЯ

Том 3, № 2, 2002 р.

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований у 2000 р.

УДК 611.829.5:616-089.843

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ЕМБРІОНАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НА СТИКУ ПЕРШОЇ ТА ДРУГОЇ ХВИЛІ РОЗВИТКУ

О.В. Карпенко

Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, Київ

Трансплантація ембріональних стовбурових клітин (ЕСК) почалася з експериментального і клінічного застосування для лікування захворювань крові й імунodefіцитів більше, ніж 30 років тому. У 70-80-і роки вона вивчалася приблизно у 20 країнах, результати публікувалися в провідних медичних журналах. На рівні феноменів були отримані переконливі дані про високий лікувальний потенціал трансплантації ЕСК, однак скромні результати на рівні групових статистик свідчили про нерозв'язаність багатьох методичних проблем і неготовність методу для широкого клінічного впровадження. Тому в першій половині 90-х років спостерігається зниження уваги дослідників до проблеми і зникнення закордонних публікацій з трансплантації ЕСК людини (за винятком застосування для лікування хвороби Паркінсона).

Виділення людських ЕСК у лабораторних умовах у 1998 р. й ознайомлення громадськості з їх можливими лікувальними ефектами висунуло трансплантацію ЕСК у число найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Однак, більшість робіт другої хвилі носить не клінічний, а теоретичний та експериментальний характер.

У клініці клітинної терапії Національного медичного університету і Центру "ЕмСелл", Київ, протягом 90-х років проводилося клінічне вивчення трансплантації ЕСК людини при широкому колі захворювань. Було розроблено, опубліковано і запатентовано, у тому числі й у США, методи лікування ряду захворювань. Методичні регламенти лікування деяких хвороб і станів було затверджено МОЗ і АМН України.

Важливою метою Координаційного центру трансплантації МОЗ України є організація клінічних досліджень трансплантації ЕСК при лікуванні низки захворювань спільно українськими і закордонними фахівцями. Кооперація дозволить розширити базу наукових досліджень і, на основі спостереження спільних пацієнтів, підвищити надійність наукових результатів, а також довіру до більш ранніх робіт українських учених.

Ключові слова: *ембріональні стовбурові клітини, трансплантація, гемопоетичні клітини*

В історії медицини нам не відомий приклад більш значної та глобальної уваги суспільства до нового наукового напрямку в медицині, ніж можна спостерігати нині щодо проблеми трансплантації ЕСК.

Бум почався 5 листопада 1998 р. в США після публікації в журналі "Science" статей Джеймса Томсона [1] і Джона Герхарта [2] та прес-конференції, яку корпорація "Герон" (що фінансувала обидва дослідження) присвятила виходу цих публікацій.

Уже 2 грудня 1998р. відбулися сенатські слухання першої особи в медицині США - Нобелівського лауреата директора Національного Інституту Здоров'я (НИН) - Гарольда Вармуса про виділені стовбурові клітини людини і перспективи їхнього застосування в медицині [3]. У лютому 1999 р. відбулися нові сенатські слухання [4-6], на яких президент Б. Клінтон доручив Інституту Здоров'я підготувати законодавче керівництво для розвитку даного напрямку. Це керівництво [7], підписане Б. Клінтоном приблизно за місяць до закінчення президентського терміну, було скасоване в перший же місяць президентства Дж. Буша.

Папа Римський Іоанн-Павло II перервав минулого літа свою відпустку, аби висловити певні застереження стосовно проблеми дослідження і застосування стовбурових клітин людини. Президент Дж. Буш звернувся до нації зі своїми ваганнями з приводу проблеми ЕСК людини [8]. Парламенти Німеччини, Великобританії та Франції неодноразово дебатували щодо проблеми дослідження і застосування стовбурових клітин.

"Чому такий ажіотаж?", - запитав доктор Г. Вармус на слуханнях в американському сенаті. І сам відповів на це запитання: "Уперше вчені отримали стовбурові клітини людини, які можуть породжувати багато типів клітин нашого тіла... це дослідження здатне революціонізувати медицину, збільшити якість і тривалість життя" [3].

У 1998 р. в експериментальних роботах доктора Дж. Томсона [1] уперше були отримані людські стовбурові клітини (Stem Cells), що можуть дати ріст багатьом типам клітин в організмі. Стовбурові клітини тварин були виділені ще на початку 80-х років, а Дж. Томсон скористався технікою, розробленою раніше на мишах [3]. "Зроблено великий крок, що демонструє можливість вирощувати людські ЕСК в культурі" [2].

Разом із тим, коментуючи питання про терміни початку клінічного застосування результатів своїх досліджень, і Дж. Томсон, і Дж. Герхарт виявили стриманість. На їхню думку, буде потрібно ще 5-10 років для того, щоби почати клінічне застосування стовбурових клітин.

Людські ЕСК для вирощування в лабораторних умовах були отримані з двох джерел: із внутрішньої клітинної маси життєздатних ембріонів, вирощених шляхом штучного запліднення *in vitro* на стадії бластоцитів (вік ембріонів близько 2 тиж) - у роботі Дж. Томсона, а також із тканини ембріонів після переривання вагітності (вік ембріонів 5-9 тиж) - у роботі Дж. Герхарта.

Ембріональні клітини з обох джерел після вирощування в культурі виявилися плюрипотентними, дуже схожими чи ідентичними за структурою, функціями та потенціалом [3].

Оскільки дискусія, що спалахнула, підняла етичні питання, то Г. Вармус відразу визначив позицію NIH стосовно кожного з джерел ембріональних стовбурових клітин. На його думку, робота Дж. Томсона потрапляє під заборону Конгресу щодо досліджень на людських ембріонах. Стосовно роботи Дж. Герхарта, який використовував трупну ембріональну тканину після переривання вагітності, подібних обмежень немає, і його дослідження могли б фінансуватися державою [3].

Людські стовбурові клітини можуть бути отримані з тканини дорослої (adult) людини (периферійна кров, кістковий мозок, м'язи і т.д.), з пуповинної крові новонародженого (umbilical cord blood), із тканин ембріона (embryo) чи плоду (fetus). Ембріональними названо клітини до 8-го тижня гестації включно, фетальними - з 9-го тижня гестації.

Для трансплантації ЕСК відомо два джерела матеріалу, причому друге з'явилося буквально в останні роки ХХ ст.

Перше джерело - це трупна ембріональна тканина людини. Після легалізації абортів у більшості цивілізованих країн було проведено значну юридичну роботу щодо регламентації застосування трубною тканини після медичних абортів. Наприкінці 80-х років було прийнято Рекомендації 1046 (1986) і 1100 (1989) парламентської асамблеї Ради Європи, що сформулювали юридично й етично прийнятний підхід до використання трубною ембріональної тканини людини [9, 10]. Для позиції лікаря цей підхід природний. На його основі було виконано більшість досліджень з проблеми трансплантації ембріональних і фетальних стовбурових клітин у 70-90-х роках [11-14]. З урахуванням цих Рекомендацій, було розроблено також більш деталізовані регламенти, серед яких слід виділити рекомендації 1993 р. Європейської асоціації з трансплантації та відновлення ЦНС (NECTAR) [15-17]. Законодавство для досліджен-

ня і застосування, у тому числі з терапевтичною метою, трупних ембріональних тканин людини, детально розроблене міжнародним співтовариством і прийняте більшістю країн світу, у тому числі й США [7, 18-21].

Друге джерело виникло як привабливий побічний продукт штучного запліднення "у пробірці". "Коли лікарі з'єднують яйцеклітину і сперму, щоби створити життя поза маткою, вони звичайно роблять більше ембріонів, ніж буде імплантовано матері. Додаткові ембріони залишаються замороженими в лабораторії", - так президент Дж. Буш пояснював співгромадянам [8]. Президент указав на два фундаментальні питання: "Перше: чи є ці заморожені ембріони людським життям, а тому, чимось цінним, тим, що потребує захисту? І друге: якщо вони все рівно будуть знищені, то чи не варто їх використати для досліджень, що можуть зберегти і поліпшити інші життя?".

Претензія на використання життєздатних ембріонів, що залишаються після штучної фертилізації, викликала протест суспільства не тільки в США, але і в усьому світі. Будемо відвертими: ніколи медична громадськість не пропонувала використовувати життєздатні ембріони - не важливо свіжі чи консервовані - як лікувальний засіб або як джерело для лікарських засобів. Пропозиція про використання ембріонів після штучної фертилізації в США також не виходить з лікарських кіл.

Ми не схильні обговорювати філософсько-теологічне питання про момент виникнення життя в ембріоні або момент "втільнення" душі. Але щодо замороженого ембріона, отриманого в рамках штучного запліднення, на наш погляд, немає ніякої неясності - це повноцінне людське життя, тому що, як і його більш щасливий імплантований у матку "брат" (можна і без лапок), він буде жити, якщо йому надати відповідних умов.

Тому відповідь на перше питання президента Буша, з нашої точки зору, - безумовно "так". Це людське життя. У такому випадку не може йти мова про друге питання. Перенесення реальної можливості та юридичного права довільного контролю над життям (штучним зачаттям) і смертю (руйнуванням ембріона) у рамки лабораторій і корпоративних інтересів з фінансовим підґрунтям, безпрецедентно торкається інтересів і безпеки всього людства.

За дорученням уряду США, у червні 2001 р. NIH було підготовлено книгу, що узагальнила сучасні наукові знання про стовбурові клітини - "Стовбурові клітини: науковий прогрес і напрями майбутніх досліджень. Можливості й труднощі: з акцентом на майбутньому застосуванні стовбурових клітин" [22]. Ця книга і публікації останніх трьох десятиліть, надані в списку

літератури, дали нам підстави для оцінки сучасного стану проблеми, її протиріччя і перспектив.

Англійське слово "stem" означає "стовбур, стебло, рід, плем'я, стрижень, основа". Кожний організм проходить розвиток від об'єднання двох клітин до складної системи із сотень типів спеціалізованих клітин.

Стовбурові клітини - це неспеціалізовані клітини, що здатні самовідтворюватися і породжувати більш спеціалізованих нащадків. Є різні види стовбурових клітин, об'єднаних в ієрархію клітин різного ступеня спеціалізації. Прогеніторні клітини, що займають проміжне місце між стовбуровими і спеціалізованими клітинами, дають виключно спеціалізоване потомство і не самовідтворюються у своєму недиференційованому вигляді [22]. Спеціалізовані клітини прив'язані до конкретної функції, на відміну від стовбурових клітин, з яких вони отримані.

Дорослі стовбурові клітини (стовбурові клітини дорослих) є недиференційованими (неспеціалізованими) клітинами, що зустрічаються у диференційованій (спеціалізованій) тканині. Вони самовідтворюються, а також можуть спеціалізуватися, щоб породжувати всі спеціальні типи клітин тканини, з якої вони походять [22].

Загальноприйнята класифікація стовбурових клітин поки відсутня. Сучасні класифікації стовбурових клітин носять недосконалий характер, мають протиріччя, й тимчасові домовленості [7, 22].

Відомо, що клітини, які живуть в організмі найкоротчий час (у першу чергу - клітини крові та епітелію), забезпечені стовбуровими клітинами протягом усього життя людини. Щодо інших видів клітин - тут ясності менше. Наприклад, вважалося, що нервова тканина дорослої людини цілком позбавлена стовбурових клітин. Результати досліджень останніх років дозволяють оптимістичніше дивитися на репаративні можливості [23], закладені в організмі, оскільки відкриваються все нові (нервові, м'язові, та ін.) види стовбурових клітин в організмі дорослої людини, деякі з яких виявляють високу пластичність і включаються до репарації не тільки властивих їм, але й інших видів клітин [24, 25].

Серед стовбурових клітин найбільш вивченими є стовбурові гемопоетичні клітини [22]. Джерелами гемопоетичних стовбурових клітин є кістковий мозок, периферійна кров, пуповинна кров, фетальна гемопоетична система. Число стовбурових клітин складає 1 на 10-15 тисяч клітин у кістковому мозку й 1 на 100 000 - у кровотоці.

Дотепер не розроблені точні методи, що дозволяють відрізняти гемопоетичні стовбурові клітини від інших клітин крові та кісткового мозку. Стовбурові клітини виглядають і поведуться в культурі тканини як звичайні лейкоцити. Єдиним "золотим стандартом" для визна-

чення наявності стовбурових клітин у трансплантаті є наступний. Опромінений у сублетальній дозі миші вводять трансплантат, якщо спостерігається відновлення всіх паростків крові, то вважається, що трансплантат містив стовбурові клітини [22].

Розглядаючи клінічне застосування стовбурових клітин, автори [22], однак, обмежуються досвідом застосування гемопоетичних стовбурових клітин тільки з кісткового мозку і пуповинної крові для лікування захворювань крові (лейкемії, лімфоми, апластичної анемії, спадкових хвороб крові), а також для відновлення кровотворення після хіміотерапії в разі захворювання на рак. У книзі [22] не згадується клінічне застосування саме для цих цілей гемопоетичних стовбурових клітин з печінки ембріона людини, що має, до речі тридцятирічну історію в дюжині країн.

Саме для відновлення кровотворення - як можливою альтернативою складного і дорогого методу трансплантації кісткового мозку [26] - спочатку розвивалося застосування стовбурових клітин [27, 28] із трупної печінки ембріонів людини (fetal liver transplantation, далі "FLT"), що не згадується у названій роботі [22].

До 1958 р. було показано здатність фетальних стовбурових клітин відновлювати спустошену імунну систему в гризунів [29].

У 1961 р. у двох з чотирьох пацієнтів із хронічною панцитопенією, яких лікували введенням людських фетальних гемопоетичних клітин, були досягнені ремісії [30]. Існує багато публікацій кінця 70-х - початку 80-х років із позитивним досвідом лікування гематологічних хворих і хворих із вираженою імунною недостатністю [31-38]. Варто підкреслити, що ці роботи почалися відразу в багатьох країнах: у СРСР [39-46], США [47, 48], Індії [49-52], Японії [53], Франції [54, 55], Італії [56-59], Китаї [60-66], Польщі [67, 68], Угорщині [69] та в ін.

У 1985 р. було проведено першу міжнародна конференцію з проблеми FLT, у якій було представлено досвід застосування цього методу лікування [47, 49, 50, 56, 63, 65, 70, 71]. Більшість робіт ґрунтувалася на досвіді трансплантації кісткового мозку, включаючи застосування кондиціонування пацієнтів за допомогою опромінення або хіміопрепаратів для приживлення трансплантованих клітин та посттрансплантаційної імунносупресії. Застосовувалася як свіжа, так і кріоконсервована ембріональна тканина. Тканина характеризувалася сумарною клітинністю. Питання інфекційної безпеки, практично, не розглядалися. Клінічні результати і виживання пацієнтів зараз викликають розчарування. Разом із тим, спостерігалися окремі дуже добрі результати, що, на рівні феномена, указували на перспективність даного напрямку.

У 1987 р. у Нью-Делі було проведено другу конференцію з цієї проблеми, її матеріали було опубліковано в журналі "Thymus" (1987, 10) [51, 52, 72-76]. У доповіді, що узагальнювала світовий досвід, лідери наукового напрямку Р. Гейл (США), Дж. Турен (Франція) і В. Кочупілай (Індія) указували, що існує понад 300 осіб, яким зроблено FLT з метою лікування апластичної анемії, лейкозів і генетичних імунних захворювань [74]. Р. Гейл [77] проаналізував світовий досвід застосування FLT у разі важких гематологічних захворювань. За його даними, у світі було виконано FLT, принаймні, 122 хворим на апластичну анемію і 39 трансплантацій під час лікування гострої лейкемії. Поліпшення стану спостерігалось в 54 % випадків під час апластичної анемії, а в 41 % випадків гострої лейкемії було відзначено приживлення трансплантації [77]. Разом із тим, результати лікування не завжди досягають мети, супроводжуючись значними ускладненнями, пов'язаними з імуносупресією та кондиціонуванням. Рекомендації дуже стримані: FLT рекомендують за відсутності придатного донора для пересадки кісткового мозку.

Роком пізніше з'явилися публікації про безуспішне лікування за допомогою FLT постраждалих від Чорнобильської катастрофи [78-80].

У багатьох країнах було опубліковано значну кількість робіт, присвячених відновленню імунної системи в разі важких спадкових захворювань за допомогою FLT [31-33, 36, 53, 54, 81-84]. Під керівництвом Дж. Турена (Франція) проведено 202 FLT для лікування 58 дітей з тяжкими імунodefіцитами (24), тяжкою апластичною анемією (2) і спадковими метаболічними хворобами (27). Близько половини хворих мали позитивні результати лікування при термінах спостереження 1-16 років [55, 71, 85]. Розроблено унікальну методику ЕСК, внутрішньоутробним пацієнтам - плодам у віці 12 - 28 тиж, і було досягнуто значного лікувального ефекту [86, 87].

Автори [22] висловлюють припущення, що трансплантація ЕСК гемопоезу дозволить успішно лікувати цілу низку аутоімунних захворювань, і розвинути теоретичні уявлення, у зв'язку з якими в разі аутоімунних захворювань очікуються позитивні лікувальні ефекти, особливо щодо цукрового діабету I типу. Однак, результати відповідних клінічних досліджень, зокрема, лікування діабету I типу за допомогою ЕСК в літературі відсутні.

Автори [22] підкреслюють значний прогрес в уявленнях про репаративні можливості мозку, що відбувся останніми роками: "Усього десять років тому в підручниках із неврології було написано, що мозок дорослої людини й спинний мозок не можуть відновлюватися... Ця догма в минулому... Попередні дослідження показують,

що стовбурові клітини поліпшують рух у паралізованих мишей" [22, с.81]. Із середини 80-х років проводяться клінічні дослідження у кількох центрах світу з використанням тканини з ембріонів 7-9 тиж, які показали обнадійливі результати. Хоча поліпшення були і не у всіх пацієнтів, але у вдалих випадках спостерігалось чітке покращення стану. При аутопсіях пацієнтів, що загинули з причин, не пов'язаних із лікуванням паркінсонізму, виявлені здорові нейрони, що вижили та прижилися, інтегровані в нормальні структури стріатуму. "Основною слабкістю цих робіт було те, що вони проводилися без обліку ефекту плацебо, без подвійного сліпого контролю" [22, с.81].

Цим екскурсом у клінічну нейротрансплантологію ЕСК автори [22] обмежилися. Хоча, на наш погляд, історія п'ятнадцятирічного світового досвіду застосування нервових ЕСК клітин для лікування хвороби Паркінсона, що починалася у Швеції [88-92] і потрапила на підготовлений ґрунт у багатьох країнах світу - Великобританії [93], США [94-96], Китаї [60, 97], СРСР [98-100], Чехії [101], Польщі [102], Канаді, Франції, Іспанії, Кубі [11], варта повнішого висвітлення.

Більше того, на початку 90-х було сформовано європейську мережу Трансплантації та відновлення ЦНС (NECTAR) [15-17, 103], яка швидко об'єднала дослідників у цій галузі та активна й зараз (див. симпозиум 2001 р. "Нейрональна трансплантація при нейродегенеративних захворюваннях" [104-106]). Уже у 1992 р. було узагальнено досвід лікування 120 пацієнтів за допомогою інтрастріальної імплантації мезенцефалічної тканини мозку ембріонів 6-12 тижневого віку (від 1 до 16 ембріонів у кожній трансплантації). Поліпшення стану спостерігалось у більшості пацієнтів. У жодному випадку не спостерігалось погіршення стану [11].

За 15 років зібрано достатньо матеріалу, щоби говорити про значну перспективу даного напрямку. Пересаджені клітини виживають у мозку реципієнта і виробляють дофамін, якого не вистачає у хворих на паркінсонізм [105]. Протягом 6-12 тиж симптоми паркінсонізму зменшуються, досягаючи мінімуму через 4-5 міс; протягом року після трансплантації спостерігається відносна стабільність симптоматики [107]. При односторонній імплантації більш виражені клінічні ефекти спостерігалися контралатерально [108]. Основна частина трансплантованих нейронів (80-95%) гине протягом 1-3 тиж після трансплантації. З цього автори роблять висновок про необхідність збільшувати кількість пересаджуваної тканини. Тому для однієї трансплантації використовується мезенцефалічна тканина 3-5 ембріонів [109]. Функції пересадженого паростка виходять за межі простого постачання дофаміну,

функціональна інтеграція пересаджених нейронів, що прижилися у мозку реципієнта, є необхідною для клінічного одужання пацієнта [110]. Дивовижним є вродження пересаджуваної тканини в мозок [111] реципієнта "без стику (шва)". Вказується на дві основні передумови приживлення: пересаджувана тканина повинна містити як нейрональні, так і гліальні клітини; необхідна наявність ушкодження в мозку [106].

Таким чином, протягом минулого тридцятиріччя у наукових установах США, Франції, України, Росії, Китаю, Японії, Швеції, Польщі, Канади та ін. проводилися клінічні дослідження застосування трансплантації ЕСК, в основному, гемопоетичних і нервових, для лікування хворих з порушеннями імунітету, кровотворення, при уроджених і спадкових захворювань, а також хвороби Паркінсона. Найповніший огляд проблеми на початок 90-х років зроблений А. Файном [11, 112]. Однак він не оглядає всіх публікацій з даної проблеми, серед яких багато робіт з Радянського Союзу. Результати досліджень публікувалися в найбільш престижних наукових медичних журналах [33, 35, 42, 43, 62, 94, 97, 113-126]. У публікаціях аналізувалася лікувальна дія стовбурових гемопоетичних клітин із трупної ембріональної тканини людини, приводилися результати значної кількості успішних трансплантацій. Відновлення гемопоезу, що спостерігалось в роботах, відповідно до "золотого стандарту" [22], свідчило про наявність ЕСК у трансплантованих суспензіях.

Проте, у підсумковій публікації [22] цей значний міжнародний клінічний досвід чомусь не був відображеним.

У публікаціях з проблеми трансплантації стовбурових клітин указуються такі основні нерозв'язані наукові проблеми, методичні обмеження та технічні перешкоди: тканинна несумісність [5, 6, 127-136]; потреба значної кількості ембріонального матеріалу для трансплантацій [43, 104, 106, 109], стерильність, інфекційна безпека матеріалу для трансплантацій [137, 138]; тривале збереження матеріалу (консервування, культивування) [39, 116, 139-144]; методи введення (частина з яких є дуже складними) [107, 108, 125, 145, 146]; тривале збереження життєздатності й активності трансплантата в організмі реципієнта (у тому числі, приживлення) і відповідних клінічних ефектів трансплантації [GRAFT];

Окрім того, деякі проблеми поки що не опрацьовувалися в науковій літературі, хоча є дуже істотними, зокрема: специфіка ембріонального матеріалу при різних видах патології [130, 147-149]; проблема сполученого використання різних типів ЕСК; проблема поєднання трансплантації ЕСК зі звичайними методами лікування,

підтримання клінічних ефектів за рахунок повторних трансплантацій.

Без розв'язання цих проблем трансплантація ЕСК не може стати повсякденним клінічним методом. Більш того, наявність цих проблем значно знизила початковий ентузіазм 80-х років, спричинила скептицизм колишніх лідерів цього напрямку та відсутність у 90-х роках спеціалізованих конференцій.

З початком 90-х років, судячи з публікацій у науковій літературі, спостерігається спад активності в області клінічного застосування ЕСК. Так, у матеріалах 4-го конгресу міжнародного товариства клітинної трансплантації у 1999 р. (Монре, Швейцарія) представлено всього п'ять подібних робіт [150, 151]. У матеріалах першої Європейської конференції з клітинної терапії в 2000 р. в інституті Пастера в Парижі - одна робота [152].

Досвід клінічної трансплантації ембріональних стовбурових клітин Центру "ЕмСелл".

На тлі спаду наукової активності в проблемі клінічної трансплантації ЕСК у 90-ті роки, з'являється наукова школа, якій вдається перейти до повсякденного клінічного застосування трансплантації ЕСК подолавши більшість згаданих проблем. У світі вона відома як Центр "ЕмСелл" (www.emcell.com) [153].

У Києві під керівництвом О.І. Смикодуба в Клініці Клітинної терапії Національного медичного університету і Центру ембріональних тканин "ЕмСелл" систематично вивчаються клінічні ефекти застосування трансплантації ембріональних клітинних суспензій, що містять стовбурові клітини.

У числі перших хворих, під впливом робіт Дж. Турена [126] і Р. Гейла [47, 48], були гематологічні тяжко хворі [154], хворі з імунodefіцитами [155, 156], з діабетом [150]. Були отримані обнадійливі результати лікування апластичної анемії [154], агранулоцитозів унаслідок хіміотерапії у хворих на лейкоз [157] і в разі солідних пухлин [158], при СНІДі [159, 160], діабеті [161, 162].

Розвиток трансплантації ЕСК було підтримано керівництвом і вченою радою Національного медичного університету. У 1994 р. було створено спільну спеціалізовану Клініку Клітинної Терапії Національного медичного Університету і Центру ембріональних тканин "ЕмСелл". У 1994-2001 роках аспірантами Національного медичного університету було виконано шість кандидатських дисертацій: застосування трансплантації ембріональних стовбурових клітин вивчалось при лікуванні імунних і гематологічних порушень у хворих на цукровий діабет [160, 162], синдромі цитостатичної мієлодепресії [157, 163], у хворих на рак голівки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтя-

ницею [164], хворих із ВІЛ/СНІД [155, 156, 165], при комплексному лікуванні онкологічних хворих [156, 158], хворих на неспецифічний виразковий коліт і на хворобу Крона [152].

До кінця 2001 р. співробітниками Клініки Клітинної терапії Національного медичного університету і Центру ембріональних тканин "ЕмСелл" було опубліковано близько 100 наукових праць у журналах, матеріалах конгресів і конференцій. Отримано 11 патентів, у тому числі, 5 патентів в Україні і 2 - в США. Розроблено методичні регламенти лікування захворювань з використанням ЕСК, які затверджені Міністерством охорони здоров'я України й Академією Медичних Наук України [167-169].

Здається, що на даний час в Україні готовність до широкого практичного використання методів трансплантації ЕСК вища, ніж у будь-якій іншій країні світу. Клінічний досвід застосування трансплантації ЕСК існує щодо широкого кола захворювань і станів. Нижче наводимо результати двох завершених та опублікованих циклів наукових праць.

Трансплантація ЕСК при лікуванні онкологічних хворих

Протягом 1994-2001 років дослідження щодо застосування трансплантації ЕСК для лікування онкологічних і гематологічних хворих проводили Центром ембріональних тканин "ЕмСелл" спільно з Національним медичним університетом, Інститутом онкології і радіології МОЗ України, Інститутом гематології та трансфузіології АМН України, Центральним військовим госпіталем МО України, Республіканською дитячою лікарнею "Охматдит" і Київською медичною Академією післядипломної освіти. У цей період велися спостереження за близько 200 пацієнтів. Було встановлено, що трансплантація ЕСК у комплексному лікуванні онкологічних і гематологічних хворих показана на всіх етапах лікувального процесу [151, 157, 163, 166, 167, 170, 171, 172].

У початковій фазі лікування трансплантація ЕСК дозволяє підготувати важко хворих до операції: забезпечує значне поліпшення загального стану, знижує прояви астенізації, стомлюваності, депресії. Трансплантація також допомагає відновити масу тіла виснажених пацієнтів; у кахектичних хворих удається стабілізувати вагу. Анемію вдається подолати у 94 % випадків протягом 2-х тиж. Знижується ризик ускладнень від крововтрати. Відновлення після операції відбувається.

Спостерігається позитивний вплив ЕСК на імунітет: достовірне збільшення протягом 1 міс числа CD4+ лімфоцитів, тенденція до збільшення загального числа лімфоцитів і субпопуляцій CD3+, CD8+, CD19+, а також

через 2 міс - NK-клітин [171]. Зміцнення імунітету пацієнта дозволяє зменшити ризик післяопераційних інфекційних ускладнень, знизити ймовірність дисемінації пухлинних клітин і метастазування.

Пацієнти, що одержали трансплантації ЕСК перед операцією, легше переносять курси хіміо- чи радіотерапії.

У процесі хіміо- та/або радіотерапії. При мієлотоксичному агранулоцитозі в онкологічних хворих трансплантація ЕСК дозволяє значно швидше відновлювати показники периферійної крові. Особливо важливо те, що вдається різко скоротити терміни відновлення рівня нейтрофілів - до 5-7 днів [170] порівняно з 30 днями в контролі (мал.1). Під час фебрильної нейтропенії клінічне поліпшення спостерігається майже відразу - протягом 1-3 дб, ще до достовірного збільшення числа нейтрофілів у формулі крові. Нормалізується температура тіла, зменшується інтоксикаційний синдром, зменшуються явища стоматиту [172].

Швидкий вихід з агранулоцитозу забезпечує істотне - у 2-3 рази - скорочення кількості інфекційних ускладнень [163]. Відбувається також значне зниження їхньої тяжкості (мал. 2). Швидке відновлення числа тромбоцитів (мал. 3) забезпечує зниження проявів геморагічного синдрому, ризику мозкових крововиливів, інших ускладнень тромбоцитопенії. Трансплантація ЕСК дозволяє ефективно долати навіть стійку тромбоцитопенію.

Швидке виведення пацієнта із зони ризику під час цитостатичної хвороби та виражених агранулоцитоза завдяки трансплантації ЕСК дозволяє проводити більш агресивну хіміотерапію з меншим ризиком для життя хворого, що істотно підвищує ефективність курсів хіміотерапії для лікування онкологічних захворювань та профілактики їх рецидивів і метастазування [167, 171].

На заключному етапі лікування. Після проведення курсів хіміотерапії чи радіотерапії, зберігається проблема відновлення активності імунної системи пацієнта, недостатня компетентність якої, власне, і допустила розвиток пухлинної хвороби [173, 174]. У пацієнтів із вираженою вторинною імунною недостатністю після радикального лікування солідних пухлин показники числа лімфоцитів, CD4+, CD8+, CD3+, CD19+ завдяки трансплантації збільшувалися протягом 2 міс приблизно вдвічі (хоча і не до нормативних рівнів) і зберігалися на цьому рівні майже протягом року [171].

Важливим ефектом під час трансплантації ЕСК є швидке і стійке поліпшення психологічного, емоційного і психофізіологічного характеру. Стан пацієнтів змінюється вже через кілька годин після трансплантації, починаючи з підвищення настрою, вольової сфе-

ри, стану духу, потім емоційної та ментальної сфери. Відбувається значне зниження депресивних тенденцій, поліпшення емоційного стану і т.п. [156].

Для важких онкологічних і гематологічних хворих характерні апатія, фобії, депресії, загальна слабкість, безсоння. Позитивні психологічні та психофізіологічні зміни після трансплантації ЕСК допомагають їм перебороти життєві випробування. Поліпшення психо-емоційного стану важко хворих, у тому числі інкурабельних, є істотним внеском у підвищення якості останнього періоду життя цих пацієнтів.

У хворих на рак шийки матки відсоток рецидивів знизився після трансплантації більше, ніж удвічі; (з 23 % у контролі до 10 % після трансплантацій ЕСК) терміни спостереження - 2 роки [163, 174]. Відзначено достовірне збільшення терміну виживання пацієнтів найбільш важкої групи інкурабельних хворих, яким було виконано паліативні операції з приводу раку підшлункової залози, ускладненого жовтяницею [164].

Профілактика онкологічних захворювань за допомогою трансплантації ЕСК. Фактичні дані щодо можливості такої профілактики поки відсутні. Разом із тим, теоретичні передумови та експериментальні результати [158] дозволяють припустити значний профілактичний ефект трансплантації ЕСК щодо пухлинної хвороби. Так, експериментальні дослідження із застосуванням трансплантації ЕСК у мишей з карциномою Л'юїса говорять про значне (приблизно в 3 рази) зниження ризику розвитку метастазів: їхнього числа ($1,2 \pm 0,2$ порівняно з $4,5 \pm 0,3$ у контролі) і маси ($1,1 \pm 0,4$ мм3 порівняно з $3,7 \pm 0,5$ мм3 у контролі) [158, 174].

Таким чином, застосування трансплантації ЕСК в онкологічних хворих дозволяє підготувати важко хворих до операції, забезпечує більш високу толерантність до хіміотерапії та прискорене відновлення після неї, дозволяє відновити протипухлинний імунітет, знизити ймовірність рецидивування і метастазування [171].

Трансплантація ЕСК під час лікування хворих на цукровий діабет

У публікаціях 80-х років висловлювалися припущення про ймовірний лікувальний вплив трансплантації ЕСК на цукровий діабет I типу. Але публікацій із фактичними результатами такого лікування нами виявлено не було.

Для лікування цукрового діабету розроблено оригінальний метод, що включає трансплантацію ЕСК [150, 161, 162]. Аналіз відповідних патентних заявок у патентних відомствах у Вашингтоні, Гаазі та Москві не виявив аналогів розроблених методів. Трансплантовані клітинні суспензії не містять β -клітин, які з'являються на більш пізніх стадіях ембріогенезу. Метод виявився

ефективним у разі діабету як I, так і II типів. Досвід успішного застосування трансплантації ЕСК охоплює 150 хворих на діабет.

Трансплантація ЕСК особливо ефективна у комплексному лікуванні хворих на вперше виявлений інсулінозалежний діабет і призводить до стійкої компенсації захворювання [162].

Практично у всіх хворих після трансплантації поступово знижувалася необхідна добова доза інсуліну (на 20-100 %, у середньому - на 40,8 %) протягом 2-3 міс (табл. 1, мал. 4). Повернення до вихідної дози інсуліну не спостерігалось протягом як мінімум року. Це дозволило уповільнити або зупинити прогрес уперше виявленого інсулінозалежного діабету. Перебіг хвороби став м'якшим, періоди ремісії збільшилися до 5-14 міс [162].

Основним механізмом лікувальної дії трансплантації ЕСК при вперше виявленому діабеті, очевидно, є припинення чи істотне ослаблення аутоімунної агресії з припиненням інсуліту і частковим відновленням продукції інсуліну. На ймовірність саме цього механізму вказує відновлення імунних показників хворого після трансплантації. Так, через 14-28 днів після трансплантації спостерігалось збільшення абсолютної кількості лімфоцитів у середньому на $35,9 \pm 10,7$ %; кількості Т-лімфоцитів: CD3+клітин - на $58,1 \pm 17,2$ %, CD4+клітин - на $54,9 \pm 24,2$ %, CD8+клітин - на $57,7 \pm 13,1$ %. При повторних обстеженнях через 2-3 міс після трансплантації цей ефект зберігався: кількість CD3+клітин - на $43,0 \pm 12,7$ %, CD8+клітин - на $56,2 \pm 15,4$ %. Знизилася кількість В-лімфоцитів: CD22+клітин - на $28,4 \pm 13,9$ %.

Якість і період ремісії залежать від часу між виявленням діабету і трансплантацією ЕСК: при терміні до 2 міс результати лікування істотно кращі, ніж при терміні 2-5 міс. Це підтримує уявлення, що трансплантація ЕСК перериває аутоімунний інсуліт і зберігає від загибелі β -клітини підшлункової залози пацієнта, що залишилися на момент трансплантації.

Даний результат виходить за межі проблеми діабету, адже зараз не існує надійного методу припинення аутоімунної агресії в разі будь-яких аутоімунних захворювань, а хіміотерапія і гормонотерапія, що застосовуються, є паліативом з важкими побічними діями. Виявлений ефект корекції поведінки імунної системи при аутоімунних захворюваннях підтверджено досвідом лікування інших хвороб з аутоімунним генезом (неспецифічний виразковий коліт [152, 176, 177], розсіяний склероз [153], ревматоїдний артрит).

У хворих на цукровий діабет, ускладнений діабетичною нефропатією I-II стадії, хронічною нирковою недостатністю II ступеня, анемічним синдромом, трансплантація ЕСК дозволила відновити показники черво-

ної крові вже через 30-45 днів із подальшою стабілізацією протягом 2-11 міс. За той же час пригнічений клітинний імунітет також суттєво відновився: абсолютна кількість лімфоцитів - у середньому на $50,7 \pm 14,5$ %; Т-лімфоцитів: CD3+ - клітин - на $72,3 \pm 11,5$ %, CD4+ - клітин - на $62,7 \pm 11,9$ %, CD8+ - клітин - на $84,3 \pm 21,2$ %. Через 2-3 місяця зазначені зміни зросли ще на 5-12 % [162].

Функція нирок у цієї групи хворих після трансплантації або поліпшувалася, або стабілізувалася. Відзначалося істотне зниження добової протеїнурії з максимумом зниження через 2 міс після трансплантації, стабілізація креатиніну, поліпшення білкового обміну зі збільшенням умісту альбумінів і підвищенням білкового коефіцієнта через 1-2 тижні.

Відзначено стабілізацію гемодинаміки, зокрема, зниження артеріального тиску спочатку на вихідній дозі гіпотензивних препаратів, а потім - і на тлі їх часткового скасування чи зниження. Тривалість гіпотензивного ефекту трансплантації склала у хворих із ХНН-1 - 5-9 міс, у хворих із ХНН-2 - 2-4 міс.

Знизилися і стабілізувалися показники глікемії. Доза інсуліну протягом 2-3 міс після трансплантації достовірно знизилася майже на 20 %. Зменшилися дистрофічні прояви, зросла працездатність [161, 162].

Таким чином, трансплантація ЕСК виявилася ефективною під час лікуванні цукрового діабету і його численних ускладнень.

Специфічною лікувальною дією в разі діабету є гіпоглікемічний ефект, що проявляється у зниженні рівня цукру крові, вмісту цукру в сечі та дозволяє знизити дози гіпоглікемічних препаратів, у тому числі інсуліну [150, 161, 162].

Трансплантація ЕСК забезпечує комплексну дію, що полягає в корекції імунних показників, припиненні аутоімунної агресії, поліпшенні показників білкового, вуглеводного і мінерального обміну, поліпшенні кровотворення і показників периферійної крові, зменшенні явищ мікро- і макроангіопатій, діабетичних трофічних розладів, явищ діабетичної нейропатії, поліпшенні функцій нирок, зору, зменшенні інфекційних проявів діабету, поліпшенні загального самовідчуття, розумової та фізичної працездатності, оптимізації психоемоційного статусу [162].

Трансплантація ЕСК забезпечує істотне пом'якшення перебігу діабету, збільшення тривалості та поглиблення ремісій, зниження темпу прогресування захворювання, профілактику ускладнень, більш сприятливий прогноз життя. Повторні трансплантації ЕСК забезпечують можливість підтримання і поглиблення лікувальних ефектів ЕСК.

Досвід роботи Клініки Клітинної терапії Національного медичного університету і Центру ембріональних тканин "ЕмСелл" дозволяє стверджувати, що основні наукові й технічні перешкоди, на які вказують дослідники трансплантації ЕСК, поталанило подолати. Зокрема: відторгнення трансплантата, інфекційна небезпека, можливість тривалого збереження матеріалу, раціональні шляхи доставки клітин до ураженого місця, можливість повторних (іноді багаторазових) трансплантацій, забезпечення тривалого виживання трансплантата в організмі тощо [168, 169, 207]. За відсутності методичного розв'язання кожної із зазначених проблем, представлені результати не могли б бути отримані.

Ми вважаємо, що використання трупного ембріонального матеріалу цілком забезпечує сучасний етап розвитку досліджень і клінічного застосування трансплантації ЕСК. Законодавство, що врегульовує використання трупного ембріонального матеріалу в наукових і терапевтичних цілях, прийняте в більшості розвинутих країн світу [3, 9, 10, 20, 21, 177, 178]. Робота з цим матеріалом вимагає вивіреного етичного підходу. Найбільш повно розроблений, на наш погляд, етичний регламент НЕКТАР [15].

Таким чином, народжується новий напрямок трансплантології, який дозволяє істотно розширити можливості лікування багатьох захворювань, робить значний внесок у профілактику багатьох хвороб (раку, серцево-судинних і т.п.), передчасного старіння, дозволяє істотно підвищити якість життя літніх і хворих людей.

Цей напрям пов'язаний із трансплантацією ембріональних стовбурових клітин (ЕСК). Особливість трансплантації ЕСК полягає в тому, що відбувається пересадження невеликої кількості досить універсальних, неспеціалізованих клітин, а лікувальні ефекти забезпечуються їхнім спеціалізованим потомством, що розмножилося. Розмноження і диференціація відбуваються під системним регуляторним впливом організму реципієнта, компенсуючи та підтримуючи його ослаблені, хворі чи втрачені функції.

Лікувальні ефекти в результаті трансплантації ЕСК [153] системно охоплюють усі рівні регулювання і функціонування організму:

- швидке та істотне поліпшення вольової, ментальної та фізичної активності, зміцнення стану духу, психоемоційної сфери, зокрема: пам'яті, уваги, розумової працездатності, зниження депресивних тенденцій;
- відновлення пригніченого гемопоєзу (нормалізація показників периферійної крові та кісткового мозку);
- стимуляція, корекція чи супресія активності імунної системи (залежно від провідного патогенетичного механізму хвороби);

- стимулювання трофічних функцій тканин й органів; виражена протидія процесам дегенерації тканин, зів'яненню й ослабленню функцій та старіння, зокрема передчасного; виражений системний ефект функціонального "омолодження";

- нормалізація гомеостазу (глікемії, ліпідемії, креатинемії, мінерального, водяного обміну, кровообігу, у тому числі, тиску крові тощо).

Не всі ці ефекти універсально проявляються у кожному випадку. Результати лікування досягаються в разі використання різних ЕСК та їх сполучень залежно від механізмів патологічних процесів і поточних завдань лікування.

Мода на клітинну терапію і простота технічних процедур трансплантації часом породжують легковажне ставлення до трансплантації ембріональних стовбурових клітин. Проте простота в трансплантації ЕСК стосується скоріше ідеї, ніж методу. Аналогією може бути переливання крові, яке за всієї очевидності ідеї розроблялося як метод більше 2 тисячоліть, іноді використовувалося в Європі із середини XVII ст., але стало безпечним й ефективним клінічним методом лише сто років тому. З усіх складових трансплантації ЕСК найдоступнішими є клітинні суспензії, а найдефіцитнішими - знання методів їх застосування для конкретних клінічних випадків.

Протягом останніх років спостерігається дві хвилі зростання інтересу до ЕСК. Перша хвиля піднялася більше, ніж 30 років тому, коли ЕСК почали досліджувати як можливу альтернативу трансплантації кісткового мозку в разі променевих уражень і хвороб, пов'язаних із кровотворенням. Піонерами цих досліджень були Г. Лукарелі в Італії [109-111], Дж. Турен у Франції [27, 85-87, 179], К.М. Абдулкадіров у СРСР [180, 181, 183], Ву, Йе Гу, Менг у Китаї [37, 65, 69, 76], Р. Гейл у США [47, 48, 77, 80, 182] та ін.

Пік першої хвилі прийшовся на 70-80-ті роки. Найповніше результати робіт цього напрямку за перші 20 років розвитку представлені в огляді А. Файна [11]. Напрямок розвивався приблизно у 20 країнах одночасно. Найбільший інтерес був виявлений до стовбурових клітин гемопоєзу (трансплантації ембріональної печінки - fetal liver transplantation). Пізніше зацікавилися нервовими ЕСК (починаючи з О. Ліндвала у Швеції [183-189]). У цей період було отримано принципові клінічні результати, що підтверджували високий лікувальний потенціал ЕСК.

У цей же період - кінець 80-х - початок 90-х років - у Європі, а згодом і у США було досягнуто прогресу щодо етичних та законодавчих проблем використання трупного ембріонального людського матеріалу [9, 10, 15, 20, 21, 123, 190, 191].

На той час ще не було комплексного розв'язання багатьох наукових проблем клінічного застосування ЕСК, у тому числі гістосумісності, інфекційної безпеки, кількості та віку ембріонального матеріалу. Хоча вже тоді були знайдені, в основному, рішення цих завдань.

Для прориву до повсякденної клінічної практики треба було розв'язати не одну чи декілька, а одночасно всі (!) зазначені наукові проблеми. Відсутність комплексного розв'язання цих проблем загальмувала розвиток усього напрямку трансплантації ЕСК як масового наукового клінічного руху. Кількість публікацій, присвячених цьому науковому напрямку, до другої половини 90-х років різко знизилася.

Друга хвиля інтересу до ЕСК піднялася у 1998 р. після публікації про можливість культивування ембріональних стовбурних клітин людини в лабораторних умовах [1], яка породила надію на вирощування ембріональної тканини в лабораторних умовах у необмеженій кількості [2].

Очікування таких медичних наслідків сколихнуло суспільство. Реакція була не тільки на медичну частину проблеми, але й на етичну, оскільки вперше у засобах масової інформації було поставлене питання про допустимість використання життєздатних ембріонів людини як джерела лікувальних засобів.

Життєздатні ембріони людини після штучного запліднення часто представляються пресою як єдиний шлях отримання ЕСК для клінічного використання, що не відповідає істині. Основним сучасним джерелом ембріонального матеріалу для трансплантації ЕСК є трупна ембріональна тканина людини. Саме це джерело використовувалося для клінічних досліджень ЕСК протягом останніх тридцяти років.

У науковій та популярній літературі другої хвилі наводяться важливі теоретичні обґрунтування потенційної лікувальної дії ЕСК у разі різних хвороб через специфіку їхньої етіології та патогенезу, але відсутні спроби лікування та аналіз досвіду клінічного застосування ЕСК, отриманого дослідниками першої хвилі у 70 - 80-их роках.

Потенційне вирішення віддаленого маркетингового завдання масових постачань ембріональної тканини для трансплантації ЕСК, заступило першочергові проблеми розроблення методів використання трансплантації ЕСК.

Основним результатом другої хвилі стала увага суспільства до розвитку нового напрямку трансплантології, формування уявлень, хоч часом і фантастичних, про лікувальний потенціал трансплантації ЕСК.

Слід зазначити, що перша хвиля дослідження ЕСК не згасла у свій час цілком і її подальший розвиток дав плоди, зокрема, у клініці клітинної терапії Національного

медичного університету і Центру ембріональних тканин "ЕмСелл" у Києві [153]. Тут трансплантацію ЕСК було застосовано для лікування гематологічних, онкологічних хворих, хворих на діабет, СНІД (ВІЛ-інфекцію) та інших хвороб і станів. Різні клінічні моделі дозволили краще зрозуміти механізми лікувальної дії ЕСК.

За десять років виконано майже 2000 трансплантацій у процесі лікування широкого кола захворювань. Роботи виконувалися на базах провідних наукових установ країни за участі визнаних фахівців у конкретній області медицини. За ці роки опубліковано близько 100 наукових праць, матеріали представлено на 12 міжнародних і 8 вітчизняних конференціях і конгресах, підготовлено та затверджено МОЗ і АМН України методичні регламенти для лікування захворювань з використанням ЕСК [167-169].

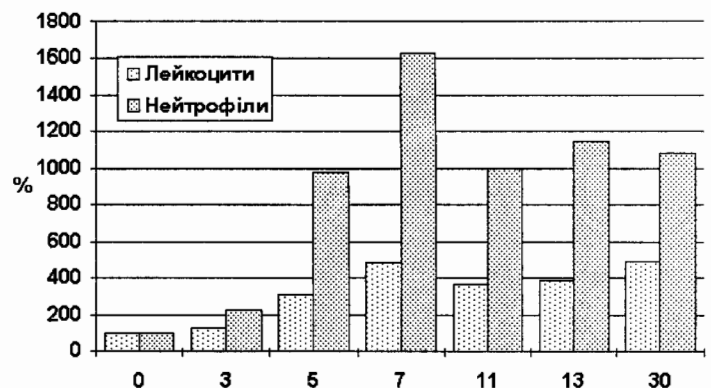
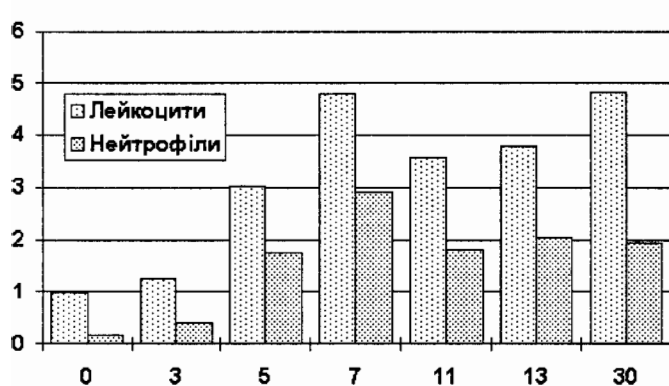
Отримано 11 патентів на методи лікування за допомогою ЕСК, у тому числі 2 патенти США (1998 і 2001) [155, 156]. Патентні відомства у Вашингтоні, Гаазі та Москві дали максимально високу оцінку їхньої новизни. Але більшість лікарів мало знають про ці методи, оскільки вони тільки тепер стають надбанням медичної громадськості.

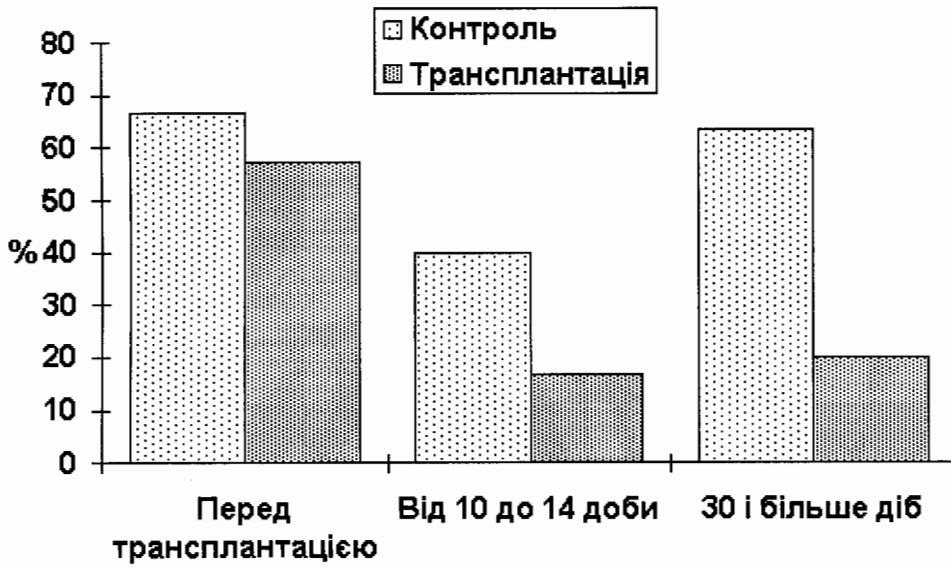
Методи лікування із застосуванням трансплантації стовбурових ембріональних клітин є дуже перспективними. Ймовірно, вони будуть значною мірою спільними для ембріонального матеріалу з обох джерел - безпосередньо із трупної ембріональної тканини людини, та з ембріональної тканини, яку попередньо культивуватимуть у лабораторних умовах.

У клінічній практиці ЕСК з трупної ембріональної людської тканини можуть використовуватися вже зараз. Тому вони є основною базою для розроблення методів лікування різних захворювань. Проте, від джерела ЕСК і методу їхнього виготовлення до ефективного клінічного методу лікування конкретних захворювань - складний шлях.

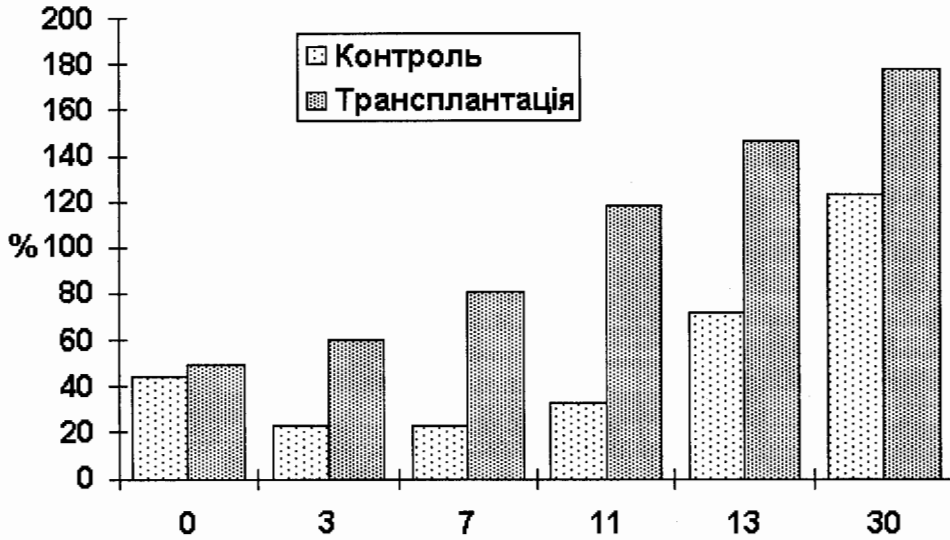
На даний час визнання і поширення розроблених методів лікування з використанням трансплантації ЕСК буде найефективніше відбуватися в разі організації спільних досліджень українських фахівців, які мають клінічний досвід застосування трансплантації ЕСК і відповідні затверджені методичні документи, та західних учених, які прагнуть засвоїти ці прогресивні методи. Спільна робота дозволить розширити базу наукових досліджень й отримати нові дані, що забезпечить більшу довіру до отриманих раніше наукових результатів і відкриє дорогу у світ новим методам лікування за допомогою трансплантації ЕСК.

Мал. 1. ДИНАМІКА ВІДНОВЛЕННЯ ВМІСТУ НЕЙТРОФІЛІВ ТА СУМАРНОЇ КІЛЬКОСТІ ЛЕЙКОЦИТІВ У ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ (N=16) ІЗ ГЛИБОКОЮ НЕЙТРОПЕНІЄЮ ПІСЛЯ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕСК (В АБСОЛЮТНИХ ОДИНИЦЯХ ТА У ВІДСОТКАХ)





Мал. 2. ЧАСТОТА ІНФЕКЦІЙ У ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕСК

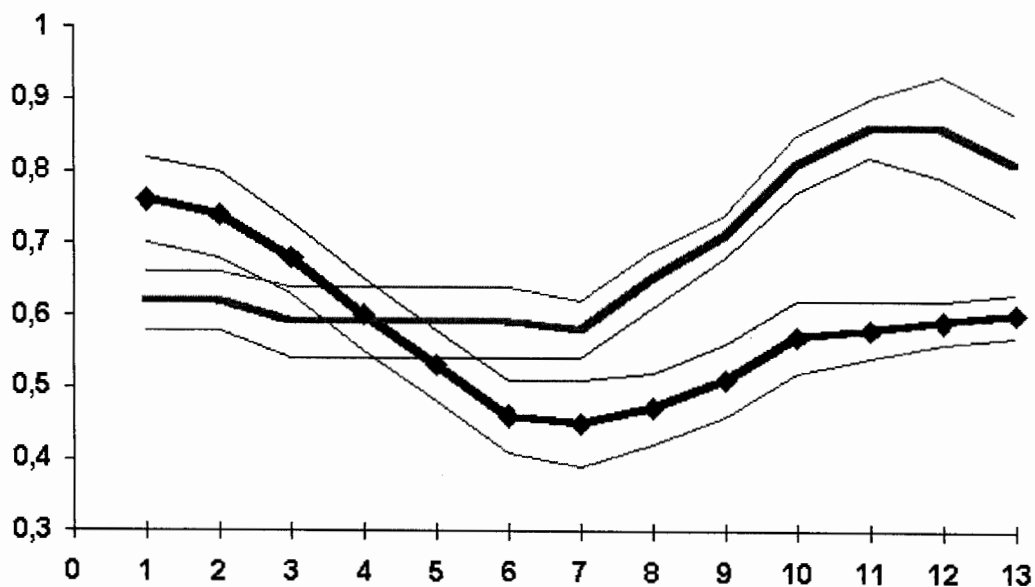


Мал. 3. ДИНАМІКА ВМІСТУ ТРОМБОЦИТІВ У ПЕРИФЕРИЙНІЙ КРОВІ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕСК

Таблиця 1

ДИНАМІКА ДОБОВОЇ ДОЗИ ІНСУЛІНУ (ОДИНИЦЬ/КГ/ДЕНЬ) У ПАЦІЄНТІВ З НЕЩОДАВНО ВИЯВЛЕНИМ ІНСУЛІНЗАЛЕЖНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕМБРІОНАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН (таблиця і відповідний малюнок)

Час спостереження		Кількість пацієнтів	М	m	P (P<0,05)
1	До трансплантації >	20	0,76	0,06	
2	Дні після трансплантації	1-7	0,74	0,06	0,85
3		7-14	0,68	0,05	0,37
4		14-28	0,60	0,05	0,06
5		28-45	0,53	0,05	0,01*
6		45-60	0,46	0,05	0,00*
7		60-90	0,45	0,06	0,00*
8		90-180	0,47	0,05	0,00*
9		180-270	0,51	0,05	0,00*
10		270-365	0,57	0,05	0,03*
11		Роки після трансплантації	2	0,58	0,03
12	3		0,59	0,03	0,13
13	4		0,60	0,03	0,20



ЛІТЕРАТУРА

1. Thomson J.A., Joseph Itskovitz-Eldor, Sander S. Shapiro, Michelle A. Waknitz, Jennifer J. Swiergiel, Vivienne S. Marshall, and Jeffrey M. Jones Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts // *Science*. - 1998. - V.282. №5391. - P.1145-1147.
2. Gearhart J. New Potential for Human Embryonic Stem Cells // *Science*. - 1998. - V.282. - №. 5391. - P.1061-1062.
3. The Director's Congressional Testimony on Stem Cell Research // NIH Stem Cell Information Archives, December 2, 1998 // <http://www.nih.gov/about/director/120298.htm>.
4. The Director's Congressional Testimony on Stem Cell Research // NIH Stem Cell Information Archives, January 26, 1999 // <http://www.nih.gov/news/stemcell/statement.htm>.
5. NIH: What would you hope to achieve from human pluripotent stem cell research? // NIH Stem Cell Information Archives, April 26, 2000 // <http://www.nih.gov/news/stemcell/achieve.htm>.
6. NINDS and NIDDK Directors' Congressional Testimony on Stem Cells // NIH Stem Cell Information Archives, April 26, 2000 // <http://www.nih.gov/news/stemcell/State.htm>.
7. National Institutes of Health Guidelines for Research Using Human Pluripotent Stem Cells // NIH Stem Cell Information Archives, August 25, 2000 (corrected November 21, 2000) // <http://www.nih.gov/news/stemcell/stemcell-guidelines.htm>.
8. The President's Address to the Nation // NIH Stem Cell Information, August 9, 2001 // <http://www.whitehouse.gov/news/releases/2001/08/20010809-2.html>.
9. Parliamentary Assembly of the Council of Europe (1986) On the use of human embryos and fetuses for diagnostic, therapeutic, scientific, industrial and commercial purposes // Council of Europe. - Strasbourg. - 1986. - Recommendation 1046.
10. Parliamentary Assembly of the Council of Europe (1989) On the use of human embryos and fetuses for scientific research // Council of Europe. - Strasbourg. - 1989. - Recommendation 1100.
11. Fine A. Human fetal tissue research: practice, prospects, and policy. [Review] // *Cell Transplantation*. - 1994. - №.3. - V.2. - P.113-145.
12. Hovatta O, Ahrlund-Richter L. [Ethical aspects of stem cell research. Legislation and guidelines in Europe] // *Lakartidningen*. - 2001. - V.98. - №.34. - P.3515-3519.
13. Hurd R.E. Ethical issues surrounding the transplantation of human fetal tissues [Review] // *Clinical Research*. - 1992. - V.40. - №.4. - P.661-666.
14. King P, Areen J Legal regulation of fetal tissue transplantation // *Clin Res*. - 1998. - №.36. - P.205-208.
15. Boer G.J. Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research // Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR). - *J Neurol*. - 1994. - V.242. - №.1. - P.1-13.
16. Boer G.J. Notes for the discussion on the ethical issue of clinical neurotransplantation // Report at Founding meeting Network for European CNS Transplantation and Regeneration (NECTAR). - Le Vesinet, 1991.
17. Boer G.J. Ethical issues in neurografting of human embryonic cells // *Theor Med Bioeth*. - 1999. - V.20. - №.5.
18. Bauer A.R. Fetal tissue transplantation: legal and ethical implications of a "magic bullet" [Review] // *Legal Medicine*. - 1991. - P.245-267.
19. Bell N.M. Regulating transfer and use of fetal tissue in transplantation procedures: the ethical dimensions // *American Journal of Law & Medicine*. - 1994. - V.20. - №.3. - P.277-294.
20. National Consultative Ethics Committee for Life Sciences and Health (CNESVS) (1984) Recommendation on the use of embryo tissue as well as tissue of dead fetuses for therapeutic, diagnostic and scientific purposes.
21. National Consultative Ethics Committee for Life Sciences and Health (CNESVS) (1990) Statement on intracerebral graft of mesencephalic tissue of human embryo origin in patients with Parkinsonism for therapeutic experimentation.
22. Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions // National Institutes of Health Stem Cell Information. - July 2001 // <http://www.nih.gov/news/stemcell/scireport.htm>.
23. Bjorklund A, Lindvall O. Self-repair in the brain // *Nature*. - 2000. - V.22. - №.405(6789). - P.892-893, 895.
24. Metcalf D. Stem Cells, Pre-Progenitor Cells and Lineage-Committed Cells: Are Our Dogmas Correct? // *Annals of the New York Academy of Sciences*. - 1999. - №.872. - P.289-304.
25. Metcalf D., Moore, M.A.S. Embryonic aspects of hemopoiesis // *Frontiers of biology: Hematopoietic cells* (Neuberger, A., Tatum E.L. eds). - Amsterdam. - 1971. - North Holland Publishing Co. - P.172-271 (Цит. по Fine A., 1994).
26. Hematopoietic Cell Transplantation. Edited by E.D.Thomas, K.G.Blume, S.J.Forman. - Blackwell Science, Inc., 1999, II edition. - 1260 p.
27. Touraine J.L. The fetal liver as a source of stem cells for transplantation into fetuses in utero // *Curr Top Microbiol Immunol*. - 1992. N177. - P.187-193 (Review).
28. Transplantation of stem cells from fetal liver. - *Lancet*. - 1981. - V.1. - №.8231. - P.1193-1194.
29. Uphoff D.E. Preclusion of secondary phase of irradiation syndrome by inoculation of fetal hematopoietic tissue following lethal total body X-irradiation // *J.Natl. Cancer Inst*. - 1958. - №.20. - P.625-632 (Цит. по Fine A., 1994).
30. Bodley Scott R., Matthias J.Q., Constandoulakis M., Kay

- Н.Е.М. Lucas P.F., Whiteside J.D. Hypoplastic anemia treated by transfusion of foetal haemopoietic cells // *Lancet*. - 1961. - N2. - P.1385-1388 (Цит. по Fine A., 1994).
31. Adams B. Restoring hope: lifting the ban on fetal tissue transplantation research // *Academic Medicine*. - 1992. - V.67. - №.4. - P.246-247.
 32. Kansal V., Sood S.K., Batra A.K., Adhar G., Malviya A.K., Kucheria K., Balakrishnan K. Fetal liver transplantation in aplastic anemia // *Acta Haematol.* - 1979. - V.62. - №.3. - P.128-136.
 33. Keightley R.G., Lawton A.R., Cooper M.D., Yunis E.J. Successful fetal liver transplantation in a child with severe combined immunodeficiency // *Lancet*. - 1975. - V.2. - №.7940. - P.850-853.
 34. Kelemen E. Recovery from chronic idiopathic bone marrow aplasia of a young mother after intravenous injection of unprocessed cells from the liver (and yolk sac) of her 22 mm CR-length embryo // *A preliminary report. Scand J Haematol.* - 1973. - V.10. - №.4. - P.305-308.
 35. Lane H. C., Masur H., Longo L., Klein H. G., et al. Partial immune reconstitution in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 1984. - V. 311. - №.17. - P.1099-1103.
 36. Pahwa R., Pahwa S., Good R.A., Incefy G.S., O'Reilly R.J. Rationale for combined use of fetal liver and thymus for immunological reconstitution in patients with variants of severe combined immunodeficiency // *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 1977. - V.74. - №.7. - P.3002-3005.
 37. Ye GY. [Fetal liver transfusion (FLT) in the treatment of aplastic anemia] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. - 1983. - V.22. - №.2. - P.71-73.
 38. Баранов А. Е., Гуськова А. К., Селидовкин Г. Д. и др. Опыт трансплантации костного мозга, лейкомасты и клеток эмбриональной печени человека больным гемоблостозами (Ин-т биофизики МЗ СССР, Москва) // *Терапевтический архив*. - 1986. - Т.58. № 9. - С.9-18.
 39. Simonova L.I., Shantyr' V.I., Morozov I.A., Lakiza B.S., Trunov N.P. [Processing and transplantation of preserved (-196 degrees) fetal hemopoietic tissue]// *Probl Gematol Pereliv Krovi*. - 1976. - V.21. - №.12. - P.20-23.
 40. Каргин В. Д., Абдулкадыров К. М. Применение трансплантаций эмбриональных гемопоэтических и лимфоидных органов и клеток при лечении заболеваний системы крови // *Гематология и трансфузиология*. - 1983. - № 7. - С.16-22.
 41. Пяткин Е. К., Баранов А. Е., Гордеева А. А. и др. Цитогенетический контроль трансплантации клеток эмбриональной печени больным гемоблостозами после лечения цитостатиками в больших дозах и тотального гамма-облучения // *Мед. Радиология*. - 1982. - Т.27. -№ 11. -С.19-24.
 42. Шерешков С. И., Алексеев Л. П., Ярцев М. Н. Трансплантация эмбриональной печени при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (Обзор) // *Терапевтический архив*. - 1988. - № 5. - С. 36-42.
 43. Шерешков С. И., Бугаидзе Л. И., Баранов А. Е. Трансплантация клеток фетальной печени от многих эмбрионов больным гемоблостозами, кондиционированным общим облучением и химиопрепаратами // *Гематология и трансфузиология*. - 1984. - Т.29, №.4. - С.9-15.
 44. Бубнов А. Н., Абдулкадыров К. М., Балашова В. А. и др. Методика получения и некоторые морфофункциональные характеристики гемопоэтических клеток фетальных органов // *Проблемы гематологии*. - 1982. - Т.27. - №. 5. - С.12-16.
 45. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Молнар Е.М. Иммуноцитотерапия. Новое направление в трансплантации фетальных тканей . *Бюлл. эксп. биол. и мед.* - 1994. - Т.117. - №.4. - С.412-417.
 46. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Молнар Е.М. Трансплантация фетальных тканей человека; анализ состояния проблемы и перспективы развития // *Трансплантация фетальных тканей и клеток человека*. - 1996. - С.5-10.
 47. Gale R.P. Fetal liver transplantation in hematologic disorders // *Prog Clin Biol Res. Fetal Liver Transplant.* - Alan R. Liss, Inc. - 1985. - №.193. - P.293-297.
 48. Gale R.P. Fetal liver transplants // *Bone Marrow Transplant.* - 1992. - №.9. - P.118-120 (Review).
 49. Kochupillai V., Sharma S., Francis S., Mehra N.K., Nanu A., Kalra V., Menon P.S., Bhargava M. Bone marrow reconstitution following human fetal liver infusion (FLI) in sixteen severe aplastic anemia patients // *Prog Clin Biol Res. Fetal Liver Transplant.* - Alan R. Liss, Inc. - 1985. - №.193. - P.251-265.
 50. Kochupillai V., Sharma S., Francis S., Mehra N.K., Nanu A., Verma I.C., Takkar D., Kumar S., Gokhale U. Fetal liver infusion: an adjuvant in the therapy of acute myeloid leukemia (AML) // *Prog Clin Biol Res. Fetal Liver Transplant.* - Alan R. Liss, Inc. - 1985. - № 193. - P.267-279.
 51. Kochupillai V., Sharma S., Francis S., Nanu A., Mathew S., Bhatia P., Dua H., Kumar L., Aggarwal S., Singh S., et al. Fetal liver infusion in aplastic anaemia // *Thymus*. - 1987. - V.10. - №.1-2. - P.95-102.
 52. Kochupillai V., Sharma S., Francis S., Nanu A., Verma I.C., Dua H., Kumar L., Aggarwal S., Singh S. Fetal liver infusion in acute myelogenous leukaemia // *Thymus*. - 1987. - V10. - №.1-2. - P.117-124.
 53. Seto S., Miyake T., Hirao T. Reconstitution of cell-mediated immunity in severe combined immunodeficiency following fetal liver transplantation // *Tokai J Exp Clin Med.* - 1985. - V.10. - №.2-3. - P.233-238.
 54. Betend B., Touraine J.L., Hermier M., Francois R. Restoration of mixed and severe immunologic deficiency, by fetal liver and thymus graft // *Arch Fr Pediatr.* - 1979. - V.36. - №.10 - P.995-1005.

55. Touraine J.L. European experience with fetal tissue transplantation in severe combined immunodeficiency (SCID) // *Birth Defects Orig Artic Ser.* - 1983. - V.19. - №.3. - P.139-142.
56. Izzi T., Polchi P., Galimberti M., Delfini C., Moretti L., Porcellini A., Manna A., Sparaventi G., Giardini C., Angelucci E., P.Politi, G.Lucarelli Fetal liver transplant in aplastic anemia and acute leukemia // *Prog Clin Biol Res. Fetal Liver Transplant.* - Alan R. Liss, Inc. - 1985. - P.237-249.
57. Lucarelli G., Izzi T., Delfini C., Grilli G. Fetal liver transplantation in severe aplastic anemia // *Haematologica.* - 1978. - V.63. - №.1. - P.93-94.
58. Lucarelli G., Izzi T., Porcellini A., Delfini C., Galimberti M., Moretti L., Polchi P., Agostinelli F., Andreani M., Manna M., Dallapiccola B. Fetal liver transplantation in 2 patients with acute leukaemia after total body irradiation // *Scand J Haematol.* - 1982. - V.28. - №.1. - P.65-71.
59. Lucarelli G., Izzi T., Porcellini A., Delfini C. Infusion of fetal liver cells in aplastic anemia // *Hamatol Bluttransfus.* - 1979. - №.24. - P.167-170.
60. Jiang N., Jiang C., Tang Z., Zhang F., Li S., Jiang D. Human foetal brain transplant trials in the treatment of Parkinsonism. - *Acta Acad Med Shanghai.* - 1987. - №.14. - P.1.
61. Lou F.D., Liu H.C., Wang Y.Z. [Short-term and multiple fetal liver transplantations for the treatment of aplastic anemia: report of 15 cases] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* - 1985. - V.24. - №.2. - P.65-67, 124.
62. Lou F.D., Liu H.C. [Clinical use of hematopoietic stem cells from fetal livers] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* - 1986. - V.25. - №.7. - P.433-435 (Review).
63. Meng P.L., Fei R.G., Gu D.W., Yie W.Z., Liu B.T., Yan F., Yu Y.Y., Mai Z.G., Chen B.Z., Zhu L.X., et al. Allogeneic fetal liver transplantation in acute leukemia // *Prog Clin Biol Res. Fetal Liver Transplant.* Alan R. Liss, Inc. - 1985. - №.193. - P.281-291.
64. Qian F.W. [Transfusion of fetal liver cells in the treatment of hematologic disease] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* - 1986. - V.66. - №.4. - P.237-239.
65. Wu C.T. Experimental studies on hemopoietic stem cells of fetal liver origin and its clinical application // *Prog Clin Biol Res. Fetal Liver Transplant.* - Alan R. Liss, Inc. - 1985. - №.193. - P.95-112.
66. Xue L.F., Zhang X.W., Yang L., Liu Y.X. [Fetal liver cell transfusion in chemotherapy of malignant tumors and blood diseases] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* - 1986. - V.8. - №.5. - P.367-369.
67. Gorski A. [Transplantation of fetal liver cells] // *Pol Arch Med Wewn.* - 1977. - V.58. - №.3. - P.303-306.
68. Ratajczak M.Z. Experimental aspects of transplantation of haemopoietic cells of fetal liver // *Arch Immunol Ther Exp.* - Warszawa, 1988. - V.36. - №.2. - P.235-243.
69. Buhrdel P., Rosenkranz M., Schwenke H., Kuhndel K., Thierbach V. Transplantation of stem cells of embryonic liver in a patient with severe combined immunodeficiency // *Acta Paediatr Hung.* - 1985. - V.26. - №.3. - P.233-240.
70. Champlin R.E, Mitsuyasu R.T, Gale R.P. Transplantation of T lymphocyte depleted bone marrow to prevent graft-versus-host disease: its implications for fetal liver transplantation // *Prog Clin Biol Res. Fetal Liver Transplant.* - Alan R. Liss, Inc. - 1985. - №.193. - P.315-325.
71. Touraine J.L., Roncarolo M.G., Marseglia G.L., Souillet G., Betend B., Betuel H., Touraine F., Royo C., Philippe N., Francois R. Fetal liver transplantation in immunodeficiencies and inborn errors of metabolism // *Prog Clin Biol Res. Fetal Liver Transplant.* - Alan R. Liss, Inc. - 1985. - №.193. - P.299-313.
72. Bhargava M., Karak A.K., Sharma S., Kochupillai V. Bone marrow recovery following fetal liver infusion (FLI) in aplastic anaemia: morphological studies // *Thymus.* - 1987. - V.10. - №.1-2. P.103-108.
73. Gale R.P. Development of the immune system in human fetal liver // *Thymus.* - 1987. - V.10. - №.1-2. - P.45-56.
74. Gale R.P., Touraine J.L., Kochupillai V. Synopsis and perspectives on fetal liver transplantation // *Thymus.* - 1987. - V.10. - №.1-2. - P.1-4.
75. Kelemen E., Janossa M., Calvo W., Fliedner T.M., Bofill M., Janossy G. What kind of morphologically recognizable haemopoietic cells do we inject when doing foetal liver infusion in man? // *Thymus.* - 1987. - V.10. - №.1-2. - P.33-44.
76. Wu C.T., Ye G.Y. Advances in experimental studies and clinical application of fetal liver cells // *Thymus.* - 1987. - V.10. - №.1-2. - P.109-116.
77. Gale R.P. Fetal liver transplantation in aplastic anemia and leukemia // *Thymus.* - 1987. - V.10. - №.1-2. - P.89-94.
78. Baranov A., et al. Bone marrow transplantation after Chernobyl nuclear accident // *N.Eng. J.Med.* - 1989. - №.321. - 205-212.
79. Baranov AE, Gus'kova AK, Protasova TG. [Experience in treating the victims of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station and the immediate disease outcomes] // *Med Radiol.* - Moskow. - 1991. - V.36. - №.3. - P.29-32.
80. Gale R.P., Reisner Y., The role of bone-marrow transplants after nuclear accidents // *Lancet.* - 1988. - P.923-926.
81. Githens J.H. Editorial: Immunologic reconstitution with fetal tissue // *N Engl J Med.* - 1976. - V.294. - №.20. - P.1116-1167.
82. Improving Survival in Acquired Immunodeficiency Syndrome: Is Experience Everything? // *Editorial JAMA.* - 1989. - V.261. - №.20. - P.3016-3017.
83. Royo P.C. et al. The Place of Fetal Liver Transplantation in Treatment of Inborn Errors of Metabolism // *J. Inher. Metab. Dis.* - 1991. - №.14. - P.619-626.
84. Buckley R.H., Whisnant K.J., Schiff R.I., Gilbertsen R.B.,

- Huang A.T., Platt M.S. Correction of severe combined immunodeficiency by fetal liver cells // *N Engl J Med.* - 1976. - V.294. - №.20. - P.1076-1081.
85. Touraine J.L., Laplace S., Rezzoug F., Sanhadji K., Veyron P., Royo C., Maire I., Zobot M.T., Vanier M.T., Rolland M.O., et al. The place of fetal liver transplantation in the treatment of inborn errors of metabolism // *J Inher Metab Dis.* - 1991. - V.14. - №.4. - P.619-626.
86. Touraine J.L. In utero fetal liver cell transplantation in the treatment of immunodeficient or thalassemic human fetuses // *Transfus Sci.* - 1993. - V.14. - №.3. - P.299-304.
87. Touraine J.L. Rationale and results of in utero transplants of stem cells in humans // *Bone Marrow Transplant.* - 1992. - №.10. - P.121-126.
88. Sanberg P.R., Brundin P. Cell transplantation and neuroscience // *Cell Transplant.* - 1999. - V.8. - №.1. - P.3-6.
89. Brundin P., Nilsson P.G., Strecker R.E., Lindvall O., Astedt B., Bjorklund A. Behavioural effects of human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease // *Exp Brain Res.* - 1986. - №.65. - P.235-240.
90. Lindvall O., Backlund E.O., Farde L., Sedvall G., Freedman R., Hoffer B., Nobin A., Seiger A., Olson L. Transplantation in Parkinson's disease: two cases of adrenal medullary grafts to the putamen // *Ann Neurol.* - 1987. - V.22. - №.4. - P.457-468.
91. Lindvall O., Bjorklund A. Transplantation strategies in the treatment of Parkinson's disease: experimental basis and clinical trials // *Acta Neurol Scand Suppl.* - 1989. - №.126. - P.197-210 (Review).
92. Bjorklund A., Stenevi U., Schmidt R.H., Dunnett S.B., Gage F.H. Intracerebral grafting of neuronal cell suspensions. I. Introduction and general methods of preparation // *Acta Physiol Scand Suppl.* - 1983. - V.522. - P.1-7.
93. Hitchcock E.R., Kenny B.G., Henderson B.T., Clough C.G., Hughes R.C., Detta A. A series of experimental surgery for advanced Parkinson's disease by foetal mesencephalic transplantation // Department of Neurosurgery, University of Birmingham, Midland Centre for Neurosurgery and Neurology, Smethwick, Birmingham, U. K. - *Acta Neurochirurgica. - Supplementum.* - 1991. - V.52. - P.54-57.
94. Freeman T.B., Sanberg P.R. Peer review for fetal tissue transplantation research (editorial) // *Cell Transplantation.* - 1992. - V.1 - №.4. - P.271-273.
95. Freed C.R., Breeze, R.E., Rosenberg N.L. et al. Transplantation of human fetal dopamine cells for Parkinson's disease. Results at 1 year // *Arch. Neurol.* - 1990. - V.47. - P.505-512.
96. Freed Curt R., Paul E. Greene, Robert E. Breeze, Wei-Yann Tsai, William DuMouchel, Richard Kao, Sandra Dillon, Howard Winfield, Sharon Culver, John Q. Trojanowski, David Eidelberg, Stanley Fahn Transplantation of Embryonic Dopamine Neurons for Severe Parkinson's Disease // *The New England Journal of Medicine*, 2001 - V.344. - №.10. - P.710-719.
97. Ben R., Ji-Chang F., Yao-Dong B., Yie-Jian L., Yi-Fang Z. Transplantation of cultured fetal adrenal medullary tissue into the brain of Parkinsonian. Department of Neurosurgery and Endocrinology, Dalian Municipal Central Hospital, China // *Acta Neurochirurgica.* - 1991. - Supplementum. - V.52. - P.42-44.
98. Savel'ev S.V. [Transplantation of embryonal brain tissue]. (Review) Original Transplantatsiia tkani embrional'nogo golovnogo mozga // *Arkhiv Patologii.* - 1992. - V.54. - №.11. - P.43-46.
99. Blagodatskii M.D. Sufianov A.A. Larionov S.N. Kibort R.V. Seminskii I.Zh. Manokhin P.A. [The transplantation of embryonic nerve tissue in syringomyelia: initial clinical experience]. Original Transplantatsiia embrional'noi nervnoi tkani pri siringomielii: pervyi klinicheskii opyt // *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko.* - 1994. - №.3. - P.27-29; 1994. - V.85. - №.6. - P.1463-1471.
100. Цимбалюк В.І., Пічкур Л.Д., Руденко В.А., Пічкур Н.О. Клініко-імунологічні дослідження впливу нейротрансплантації при спастичних формах дитячого церебрального паралічу // *Трансплантологія.* - 2000. - Т.1. - №.1. - С.156-157.
101. Subrt O., Tichy M., Vladyka V., Hurt K. Grafting of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease // The Czech experience with severe akinetic patients. Department of Neurosurgery, Charles University Medical School, Prague, Czech. - Wien. - *Acta Neurochir Suppl.* - 1991. - №.52. - P.51-53.
102. Zabek M., Mazurowski W., Dymecki J., Stelmachow J., Gawur B., Trautsolt W., Zawada E. [Transplantation of fetal dopaminergic cells in Parkinson disease] [Polish] Original Przeszczepianie plodowych komorek dopaminergicznych w chorobie Parkinsona / *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* - 1992. - Suppl 1. - P.13-19.
103. Boer G.J. The Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR): an introduction on the occasion of its tenth meeting // *Cell Transplant.* - 2000. - V.9. - №.2. - P.133-137.
104. Neural transplantation in neurodegenerative disease // *Novartis Found Symp.* - 2000. - V. 231 - P. 12-14.
105. Lindvall O. Neural transplantation in Parkinson's disease // *Novartis Found Symp.* - 2000. - V. 231 - P.110-123; discussion P.123-128, 145-147.
106. Bjorklund A. Cell replacement strategies for neurodegenerative disorders // *Novartis Found Symp* 2000; 231. - P.7-15; discussion 16-20.
107. Lindvall O., Widner H., Rehncrona S., Brundin P., Odin P., Gustavii B., Frackowiak R., Leenders K.L., Sawle G., Rothwell J.C., Bjorklund A., Marsden C.D. Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: one-year clinical and neurophysiological observations in two patients

- with putaminal implants // *Ann Neurol.* - 1992. - №.31. - P.155-165.
108. Spencer D.D., Robbins R.J., Naftolin F., Phil D., Marek K.L., Vollmer T., Leranth C., Roth R.H., Price L.H., Gjedde A., Bunney B.S., Sass K.J., Elsworth J.D., Kier E.L., Makuch R., Hoffer P.B., Redmond Jr. D.E. Unilateral transplantation of human fetal mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease // *New Engl J Med.* - 1992. - V.327. - P.1541-1548.
 109. Hagell P., Brundin P.. Cell survival and clinical outcome following intrastriatal transplantation in Parkinson disease // *J Neuropathol Exp Neurol.* - 2001. - V.60. - №.8. -P.741-752.
 110. Piccini P., Lindvall O., Bjorklund A., Brundin P., Hagell P., Ceravolo R., Oertel W., Quinn N., Samuel M., Rehncrona S., Widner H., Brooks D.J.. Delayed recovery of movement-related cortical function in Parkinson's disease after striatal dopaminergic grafts // *Ann Neurol.* - 2000. - V.48. - №.5. - P.689-695.
 111. Kordower J. H., Freeman Th. B., Barry J. S. at all. Neuropathological Evidence of Graft Survival and Striatal Reinnervation after the Transplantation of Fetal Mesencephalic Tissue in a Patient with Parkinsons Disease // *The New England Journal of Medicine.* - 1995. - V.332. - №.17. - P. 1118-1124.
 112. Fine A. Transplantation of fetal cells and tissue: an overview // *CMAJ.*- 1994. - V.151.- №.9. - P.1261-1268. Review.
 113. Aiuti F., Businco L., Fiorilli M., De Martino M., Vierucci A. Fetal liver transplantation in two infants with severe combined immunodeficiency // *Transplant Proc.* - 1979. - V.11. - №.1. - P.230-234.
 114. American Medical Association. Medical applications of fetal tissue transplantation // *JAMA.* - 1990. - V.263. - P.565-570.
 115. Bakay R.A. Sladek J.R. Jr. Fetal tissue grafting into the central nervous system: yesterday, today, and tomorrow [see comments] // *Neurosurgery.* - 1993. - V.33. - №.4. - P.645-647.
 116. Cohen C. B., Jousen A. R. The Future of the Fetal Tissue Bank // *Science.* - 1993. - V.262. - P.1663-1665.
 117. Crombleholme T.M., Langer J.C., Harrison M.R., Zanjani E.D. Transplantation of fetal cells // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* - 1991 - V.164. - №.1. - P.218-230.
 118. Hollands P. Transplantation of embryonic haemopoietic stem cells without prior recipient X-irradiation // *Br J Haematol.* - 1988. - V.69. - №.4. - P.437-440.
 119. Jones Deborah. Halifax hospital first in Canada to proceed with controversial fetal-tissue transplant // *Can. med. assoc. j.* - 1992. - V.146. - №.3. - P.389-391.
 120. Kohgo Y., Sakamaki S., Hirayama Y., Matsunaga T., Niitsu Y. Hematopoietic stem cell transplantation. Hokkaido Igaku Zasshi // *Hokkaido Journal of Medical Science.* - 1995 - V.70. - №.2. - P.241-245.
 121. Kupsch A., Sauer H., Oertel W.H. Transplantation of dopamine producing nerve cells: a new therapy in idiopathic Parkinson syndrome? (Review) (German) // *Physiologisches Institut, Ludwig-Maximilians-Universitat // Nervenarzt.* - Munchen, 1991. - V.62. - №.2. - P.80-91.
 122. Lowenberg B., Vossen J.M., Dooren L.J. Transplantation of fetal liver cells in the treatment of severe combined immunodeficiency disease // *Blut.* - 1977. - V.34. - №.3. - P.181-195.
 123. Nelson R. M. A Policy concerning the therapeutic use of human fetal tissue in transplantation // *Western Journal of Medicine.* - 1990. - V.152. - №.4. - P.447-448.
 124. Neural transplantation into the CNS. Selected articles from the 1st American Society for Neural Transplantation meeting. Clearwater, Florida, May 5-7, 1994 // *Cell Transplantation.* - 1995. - V.4. - №.1. - P.1-154.
 125. Raudrant D., Touraine J.L., Rebaud A. In utero transplantation of stem cells in humans: technical aspects and clinical experience during pregnancy // *Bone Marrow Transplant.* - 1992. - V.9. - Suppl 1. - P.98-100.
 126. Touraine J.L., Roncarolo M.G., Bacchetta R., Raudrant D., Rebaud A., Laplace S., Cesbron P., Gebuhrer L., Zabot M.T., Touraine F., et al. Fetal liver transplantation: biology and clinical results // *Bone Marrow Transplant.* - 1993. - V.11. - Suppl 1. - P.119-122. Review.
 127. Fact Sheet on Human Pluripotent Stem Cell Research Guidelines // *NIH Stem Cell Information Archives*, January 23, 2001 // <http://www.nih.gov/news/stemcell/stemfact-sheet.htm>
 128. Hajdu K., Tanigawara S., McLean L.K., Cowan M.J., Golbus M.S. In utero allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to induce tolerance // *Fetal Diagn Ther.* - 1996. - V.11. - №.4. - P241-248.
 129. Hollands P. Embryonic stem cell grafting: the therapy of the future? // *Hum Reprod.* - 1991. - V.6. - №.1. - P.79-84. Review.
 130. Holyoake T. L., Nicolini F. E., Eaves C. J. Functional differences between transplantable human hematopoietic cells from fetal liver, cord blood, and adult marrow // *Experimental Hematology.* - 1999. - №.27. - P.1418-1427.
 131. Roncarolo M.G., Bacchetta R., Bigler M., Touraine J.L., de Vries J.E., Spits H. A SCID patient reconstituted with HLA-incompatible fetal stem cells as a model for studying transplantation tolerance // *Blood Cells.* - 1991. - V.17. - №.2. - P.391-402.
 132. Roncarolo M.G., Bacchetta R. T cell repertoire and tolerance after fetal stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* - 1992. - №.9. - Suppl 1. - P.127-128.
 133. Touraine J.L., Griscelli C., Betuel H., Durandy A., Betend B., Souillet G. Chimerism following fetal liver transplantation: cell cooperation despite HLA mismatch // *Birth Defects Orig Artic Ser.* - 1983. - V.19. - №.3. - P.143-145.
 134. Touraine J.L., Bacchetta R., Yssel H., de Vries J.,

- Roncarolo M.G. Transplantation of mismatched human fetal liver cells: tolerance induction via clonal deletion and clonal anergy. INSERM U 80, Hopital Ed. Herriot, Lyon, France // *Transplantation Proceedings*. - 1995. - V.27. - №.1. - P.622-624.
135. Yoder M.C., Hiatt K. Engraftment of embryonic hematopoietic cells in conditioned newborn recipients // *Blood*. - 1997. - V.89. - №.6. - P.2176-183.
136. Bacchetta R., Vandekerckhove B.A., Touraine J.L., Bigler M., Martino S., Gebuhrer L., de Vries J.E., Spits H., Roncarolo M.G. Chimerism and tolerance to host and donor in severe combined immunodeficiencies transplanted with fetal liver stem cells // *J Clin Invest.* - 1993. - V.91. - №.3. - P.1067-1078.
137. Ek S., Westgren M., Pschera H., Seiger A., Sundstrom E., Bui TH., Ringden O. Screening of fetal stem cells for infection and cytogenetic abnormalities // *Fetal Diagnosis & Therapy*. - 1994 - V.9. - №.6. - P.357-361.
138. Rice H.E., Hedrick M.H., Flake A.W., Donegan E., Harrison M.R. Bacterial and fungal contamination of human fetal liver collected transvaginally for hematopoietic stem cell transplantation // *Fetal Diagnosis & Therapy*. - 1993 - V.8. - №.2. - P.74-78.
139. Ek S., Ringden O., Markling L., Westgren M. Cryopreservation of fetal stem cells. Department of Obstetrics and Gynecology, Karolinska Institute, Huddinge Hospital, Sweden // *Bone Marrow Transplantation*. - 1993. - V.11. - Suppl.1. - P.123.
140. Meagher R.C., Herzig R.H. Techniques of harvesting and cryopreservation of stem cells // *Hematology - Oncology Clinics of North America*. - 1993 - V.7. - №.3. - P.501-533.
141. Westgren M. Ek S. Bui T.H. Hagenfeldt L. Markling L. Pschera H. Seiger A. Sundstrom E. Ringden O. Establishment of a tissue bank for fetal stem cell transplantation // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. - 1994. - V.73. - №.5. - P.385-388.
142. Белоус А.М., Грищенко В.И. *Криобиология*. - К.: Наук. думка, 1994. - 431 с.
143. Грищенко В.И., Лобынцева Г.С., Вотякова И.А. и др. Гемопозитические клетки эмбриональной печени. - К., Наук. думка, 1988. - 190 с.
144. Федотенков А. Г., Шишкина И. Д., Данилова Л. А., Змиевская К. М., Воронцова Е. И., Герасимова Н. А. Консервирование костного мозга при низких температурах для его клинического применения // *Проблемы гематологии и переливания крови*. - 1966. - Т.11. - №.1. - С.45-50.
145. Pschera H. Stem cell therapy in utero // *J Perinat Med*. - 2000. - V.28. - №.5. - P.346-354. Review.
146. Westgren M. Ringden O. Fetal to fetal transplantation // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. - 1994. - V.73. - №.5. - P.371-372.
147. Foglia R.P., DiPreta J., Statter M.B., Donahoe P.K. Fetal allograft survival in immunocompetent recipients is age dependent and organ specific // *Ann Surg*. - 1986. - V.204. - №.4. - P.402-140.
148. Freeman T.B., Sanberg P.R., Nauert G.M., Boss B.D., Spector D., Olanow C.W., Kordower J.H. The influence of donor age on the survival of solid and suspension intraparenchymal human embryonic nigral grafts. Division of Neurosurgery, University of South Florida, Tampa 33606, USA // *Cell Transplantation*. - 1995. - V.4. - №.1. - P.141-154.
149. Lansdorp P.M., Dragowska W., Mayani H. Ontogeny-related changes in proliferative potential of human hematopoietic cells // *Journal of Experimental Medicine*. - 1993. - V.178. - №.3. - P. 787-791.
150. Smikodoub A.I., Novitskaya A.V., Yefimov A.S. Experience in treatment of patients suffering from diabetes mellitus with the use of fetal cell suspensions // *Cell Transplantation // Abstracts of Fourth International Congress "The Cell Transplantation Society. Montreux / Switzerland, March 21-24, 1999.* - 1999. - V.8. - №.2. - P.200-121.
151. Smikodoub Alexander, Karpenko Alexey. Psychophysiological changes in patients due to fetal cell transplantations // *Cell Transplantation // Abstracts of Fourth International Congress "The Cell Transplantation Society. Montreux / Switzerland, March 21-24, 1999.* - 1999. - V.8. - №.2. // P.200, 124.
152. Smikodoub A.I., Bushneva V.A. New method of treatment the patients suffering from autoimmune intestinal diseases with the use of embryonic stem cell transplantation cellular therapy // *Abstracts of Institute Pasteur Euroconferences. Paris, France, 3-4 February 2000.* - Paris, 2000. // P.20.
153. Embryonic Tissues Center EmCell // <http://www.emcell.com>.
154. Смикодуб А.И., Новицкая А.В., Дроздова В.Д., Лифшиц Е.А., Лобынцева Г.С., Вотякова И.А. Клинический случай лечения приобретенной апластической анемии гемопоэтическими клетками эмбриональной печени человека // "Врачебное дело". - 1994. - №.3. - С. 104-108.
155. United State patent. Number: 5,811,089. Date of patent: Sep. 22, 1998. Pharmaceutical preparation based on fetal suspension and methods of treating acquired immune deficiency syndrome (HIV infection). Inventors: Smikodub A.I., Markov I.S., Pilipchak E.M.
156. United State patent. Number: 6,184,033 B1. Date of patent: Feb. 6, 2001. Medicinal preparation based on fetal suspension having immune substituting effect for patients with acquired immune deficiency syndrome (HIV infection). Inventor: Smikodub A.I.
157. Smikodub Alexander, Tretyak Natalya, Snigyr Nataliya Treatment of cytostatic agranulocytosis in patients with leukemia by human embryonic liver hemopoietic cells.

- Abstracts // Society for Minimally Invasive Therapy Ninth Annual International Meeting 14-16 July 1997, Kyoto, Japan // Minimally Invasive Therapy. - 1997. - V.5. - Suppl. 1. - P.67.
158. Smikodub A.I., Yu.A. Grinevich, G.D. Bendyug, L.V. Radziyevskaya, V.V. Snigir, N.N. Kharanovskaya, I.Yu. Gluhovskaya, V.S. Ivankova Transplantation of cryopreserved fetal liver hemopoietic cells in complex treatment of cancer patients // The 25th Anniversary Meeting of the International Society for oncodevelopmental biology and medicine 19-24 september 1997, Montreux, Switzerland // Tumor biology. - 1997. - №.18. - Suppl.2. - P.127.
159. Smikodub Alexandr, Pilipchak Elena Treatment of hiv-infection (AIDS) with fetal stem cells. Abstracts // Society for Minimally Invasive Therapy Ninth Annual International Meeting 14-16 July 1997, Kyoto, Japan // Minimally Invasive Therapy. - 1997. - V.5. - Suppl.1. - P.67.
160. Smikodub Alexander, Pilipchak Elena New method of immune substituting therapy with the use of fetal cells in cases of HIV infection (AIDS) // Abstracts of Fouth International Congress of The Cell Transplantation Society. Montreux / Switzerland, March 21-24, 1999 // Cell Transplantation. - 1999. - V.8. - №.2. - P.120.
161. Смикодуб О.І. Лікування хворих на вперше виявлений інсулінозалежний цукровий діабет гемопоетичними клітинами ембріональної печінки // Ендокринологія. - 2001. - Т.6. - №. 1. - С. 80-88.
162. Новицька А.В. Лікування хворих на цукровий діабет з імунними та гематологічними порушеннями гемопоетичними клітинами ембріональної печінки людини. Автореф. дис. канд. Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. - К., 2000. - с.21.
163. Снігир Н.В. Застосування гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини в лікуванні питостатичної мієлодепресії в онкологічних хворих. Національна Академія Наук України Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького. - Автореферат. дис. на канд. мед. наук. - К., 2001. - с.20.
164. Короткий В.Н., Смикодуб А. И., Безродный Б.Г., Мартынович Л.Д., Карташов Б.Т., У. Огадинма, Иванов Н. А. Трансплантация клеток эмбриональной печени человека в комплексном хирургическом лечении больных раком головки поджелудочной железы // Экспериментальная онкология. - 2000. - Т.22. (дополнение № 236). - Тезисы II съезда онкологов стран СНГ "Онкология 2000", Украина, Киев, 23-26 мая 2000 г.
165. Pylypchak OM. [Hemopoietic cells from human embryonic liver in the treatment of HIV/AIDS] // Lik Sprava. - 1998. - №.8. - P.116-118.
166. Smikodub A.I., Radziyevskaya L.V., Snigir N.V. Treatment of cytostatic agranulocytosis by means of transplantation of fetal liver hemopoietic cells // Cell Transplantation. - 1999. - V.8. - №.2. - P.200, poster N 123. Abstracts of Fourth International Congress of The Cell Transplantation Society. Montreux / Switzerland, March 21-24, 1999.
167. Гриневич Ю.Я., Смикодуб О.І., Бендюг Г.Д., Радзівська Л.В., Снігир Н.В., Глуховська І.Ю., Іванкова В.С., Храповська Н.М. Застосування трансплантації кріоконсервованих гемопоетичних клітин ембріональної печінки в комплексному лікуванні хворих на злоякісні новоутворення / Методичні рекомендації. МОЗ України. - К., 1999.
168. Смикодуб О.І., Гайдукова С.М., Третьак Н.М., Снігир Н.В. Лікування мієлотоксичного агранулоцитозу у хворих на гострий лейкоз гемопоетичними клітинами ембріональної печінки людини/ Методичні рекомендації. МОЗ України. Академія медичних наук України. - К., 2001. - С.13.
169. Єфимов А.С., Смикодуб О.І., Новицька А.В. Лікування хворих з уперше виявленим інсулінозалежним цукровим діабетом гемопоетичними клітинами ембріональної печінки/ Методичні рекомендації. МОЗ України. Академія медичних наук України. - К., 2000. - С.16.
170. Smikodub A.I. Embryonic stem cell transplantation in anti-cancer treatment // Supportive Care in Cancer. - 2000. - V.8. №.3. - P.256.
171. Smikodub O. Application Of Embryonic Cell Suspensions In Patients With Solid Tumors Before Initiation Of Radical Treatment // Supportive Care in Cancer, 2002. - V.10 - №.4 - P.96.
172. Smikodub O., Snigir N. Febrile neutropenia treatment of patients with acute leucosis by fetal stem cells // Abstracts of the 3rd International Symposium on Febril Neutropenia. Brussels, Belgium, December 10-13, 1997 // Supportive Care in Cancer. - 1998. - V.6. - №.3. - P.326.
173. Smith R. T. Cancer and the Immune System // Pediatrics Clinics of North America. - 1994. - V.41. - №.4. - P.841-849.
174. Гриневич Ю.А., Смикодуб О.І., Бендюг Г.Д., Храповська Н.М., Іванкова В.С., Снігир Н.В., Радзівська Л.В. Можливості корекції гематологічних порушень у процесі променевої терапії хворих на гінекологічний рак за допомогою трансплантації клітин ембріональної печінки // Променева діагностика, променева терапія. 36. наук. робіт асоціації радіологів України. - Випуск № 6. - К., 1999. - С.52-58.
175. Смикодуб А.И., Бушнева В.А. Иммунологические нарушения при неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника // Имунология та алергологія. - 2000. - №.4. - С.28-33.
176. Смикодуб А.И., Бушнева В.А. Лечение неспецифических воспалительных заболеваний кишечника в терапевтической практике // Сучасна гастроентерологія. - 2001. - №.1. - С.52-57.
177. Approval Process for the Documentation of Compliance with NIH Guidelines on the Use of Human Pluripotent Stem Cells

- in NIH Intramural Research // NIH Stem Cell Information Archives. - January 16, 2001 // http://www.nih.gov/news/stemcell/irpnotice_011601.htm
178. Implementation Issues for Human Embryonic Stem Cell Research // National Institutes of Health Stem Cell Information, December 19, 2001 // http://grants.nih.gov/grants/stem_cells.htm.
179. Touraine J.L. Stem cell transplantation in primary immunodeficiency, with special reference to the first prenatal, in utero, transplants // *Allergologia et Immunopathologia*. - 1991. - V.19. - №.2. - P.49-51.
180. Balashova VA, Abdulkadyrov KM. [Cellular composition of hemopoietic tissue of the liver and spleen in the human fetus] // *Arkh Anat Gistol Embriol*. - 1984. - V.86. - N4. - P.80-83.
181. Абдулкадыров К.М., Ганакиев А.А., Шилова Е.Р., Попова Т.И., Розанова О. Е., Кацадзе Ю. Л. Результаты лечения больных апластической анемией различными дозами антилимфоцитарного глобулина // *Терапевтический архив*. - 1995. - Т.67. - №.8. - с. 51-54.
182. Gale RP, Henon P, Juttner C. Blood stem cell transplants come of age // *Bone Marrow Transplantation*. - 1992. - V.9. - №.3. - P.151-155.
183. Lindvall O, Bjorklund A, Widner H (eds) *Intracerebral transplantation in movement disorders*. - Amsterdam. - Elsevier, - 1991.
184. Lindvall O, Bjorklund A. First step towards cell therapy for Huntington's disease // *Lancet*. - 2000. - V.356. - №.9246. - P.1945-1946.
185. Lindvall O., Brundin P., Widner H., Rehnroona S., Gustavii B., Frackowiak R., Leenders K.L., Sawle G., Rothwell J.C., Marsden C.D., Bjorklund A. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function on Parkinson's disease // *Science*. - 1990. - №.247. - P.574-577.
186. Lindvall O. Parkinson disease. Stem cell transplantation // *Lancet*. - 2001. - V.358. - Suppl:S48.
187. Lindvall O. Cell transplantation: a future therapy for Parkinson's disease? [Review] // *Neurologia*. - 1994. - V.9. - №.3. - P.101-107.
188. Lindvall O. Cerebral implantation in movement disorders: state of the art // *Mov Disord*. 1999. - V.14. - №.2. - P.201-205. Review.
189. Lindvall O. Transplants in Parkinson's disease // *Eur Neurol*. - 1991. - V.31. - Suppl.1. - P.17-27. Review.
190. Sramka M, Rattaj M. [The legal and ethical aspects of nerve tissue transplantation]. [RUSSIAN] Original Pravovye i eticheskie aspekty neurotransplantatsii // *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N - N - Burdenko*. - 1992. - №.6. - P.12-13.
191. Wolff H.P. [Medical use of fetal cells and tissue: ethical aspects]. [German] Original Die medizinische Nutzung fetaler Zellen und Gewebe: ethische Aspekte // *Diskussionsforum Medizinische Ethik*. - 1992. - №.1. - P.I-IV.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА СТЫКЕ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ВОЛНЫ РАЗВИТИЯ

О.В. Карпенко

Координационный центр трансплантации органов, тканей и клеток МЗ Украины, Киев

Трансплантация эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) началась с экспериментального и клинического применения ЭСК гемопоэза для лечения заболеваний крови и иммунодефицитов более 30 лет назад. В 70-80-е годы она изучалась примерно в 20 странах, результаты публиковались в ведущих медицинских журналах. На уровне феноменов были получены данные о высоком лечебном потенциале трансплантации ЭСК, однако скромные результаты на уровне групповых статистик свидетельствовали о нерешенности многих методических задач и неготовности метода для широкого клинического использования. Последнее привело в первой половине 90-х годов к охлаждению исследователей к проблеме и исчезновению зарубежных публикаций по трансплантации ЭСК человека (за исключением применения для лечения болезни Паркинсона).

Выделение человеческих ЭСК в лабораторных условиях в 1998 г. и ознакомление общественности с их возможными клиническими приложениями выдвинуло трансплантацию ЭСК в число наиболее актуальных проблем современной медицины. Однако большинство работ второй волны носят не клинический, а теоретический и экспериментальный характер.

В клинике клеточной терапии Национального медицинского университета и Центра "ЕмСелл", Киев (Украина), в течение 90-х годов проводилось клиническое изучение трансплантации ЭСК человека при широком круге

заболеваний, разработаны, опубликованы и запатентованы, в том числе в США, методы лечения ряда заболеваний. Методические регламенты лечения ряда болезней и состояний утверждены МЗ и АМН Украины.

Важной целью Координационного центра трансплантации МЗ Украины является организация клинических исследований трансплантации ЭСК совместно украинскими и зарубежными специалистами. Кооперация позволит расширить базу научных исследований и, на основе наблюдения общих пациентов, повысить надежность научных результатов, а также доверие к более ранним работам украинских ученых.

EMBRYONIC STEM CELL TRANSPLANTATION

ON THE EDGE OF THE FIRST AND THE SECOND WAVE OF DEVELOPMENT

A. Karpenko

Coordinating Center for Transplantology of Organs, Tissues and Cells Ministry of Public Health, Ukraine, Kiev

Transplantation of Embryonic Stem Cells (ESC) commenced from experimental and clinical application ESC of hemopoiesis for treatment of blood diseases and immune deficiency more than 30 years ago. In seventies-eighties it was investigated in about 20 countries and results were published in the leading medical journals. At the phenomena level convincing data of high curative potential of ESC transplantation were established, though modest results of group statistics revealed imperfection of application methods and lack of readiness for wide clinical usage. The last led to reluctance toward the problem and gradual disappearance of foreign publications on ESC transplantation in human (with exception of Parkinson's disease treatment)

First derivation of human ESC in 1998 and introduction of the promising clinical applications of ESC to general public put the transplantation of ESC among the most actual problems of modern medicine. Though scientific research of this second wave are mostly theoretical and experimental, not clinical.

At the Cell Therapy Clinic of National medical university and Center "EmCell", Kiev, Ukraine, during the nineties have been carried out clinical investigations of ESC transplantation in wide range of diseases and conditions. Elaborated, published and patented, including in the USA, were methods of treatment with the use of ESC transplantation. Guidelines for treatment of several diseases and conditions were proved by Ministry of Health and Academy of Medical Science of Ukraine.

An important aim of Coordinating Center for Transplantology of Ministry of Public Health of Ukraine is an arrangement of joint clinical investigation of ESC transplantation by Ukrainian and foreign specialists. Such cooperation, due to treating and observation of common patients, allows broadening the base for scientific research, increasing reliability of scientific results, as well as credence toward olden work of our scientists.