

Abstract

V. O. Malakhov,

V. S. Lychko,

Kharkiv Medical Academy of

Postgraduate Education,

58 Korchagintsev str.,

61176 Kharkiv, Ukraine;

Medical Institute of Sumy State

University, 31 Sanatorna str.,

40018 Sumy, Ukraine,

**THE CELL THERAPY IN MEDICAL REHABILITATION
(LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH DATA)**

Current data concerning the latest developments in the field of cell technology were collected and analyzed in the paper. Prospects of this technology in regenerative medicine were described. Especially promising are techniques guided tissue regeneration and therapeutic angiogenesis, the essence of which lies in the activation of compensatory resources of damaged cells, tissues, circulatory system, stimulating mechanisms of recovery and regeneration, the replacement of lost structures and functions of the organism, organ or tissue.

Acute hypoxia and release a large number of mediators in the area of ischemia is a potent stimulator of angiogenesis. In the course of its own studies have shown that one of the mechanisms of activation of endogenous angiogenesis in the brain of a number of biologically active substances, which are contained in the composition of immunobiological preparation Cryocell-Cryocord. Additional its introduction into the treatment regimen results in significantly more active stimulation of angiogenesis in contrast to the group of animals treated with the standard treatment.

On the model of experimental focal cerebral ischemia in the dynamics of treatment with the addition of immunobiological preparation Cryocell-Cryocord it found that the drug exhibits a pronounced angioprotective properties, prevents capillary stasis, preserves the blood-brain barrier structure, activates the process of angiogenesis in necrotic area by increasing the number of functioning capillaries, and the exchange surface of the capillary bed.

The expressiveness of the vascular response to the 7th day of the experiment, a dense arrangement of the capillaries and the presence of multiple anastomoses indicate activation of collateral circulation in the necrotic area further treated Cryocell-Cryocord.

Keywords: angiogenesis, mesenchymal stem cells, cell therapy, rehabilitation.

Corresponding author: vladlychko@ya.ru

Резюме

В. О. Малахов,

В. С. Личко,

*Харківська медична академія
післядипломної освіти, вул. Кор-
чагинців, 58, м. Харків, Україна,
61176;*

*Медичний інститут Сумського
державного університету,
вул. Санаторна, 31, м. Суми,
Україна, 40018*

**КЛІТИННА ТЕРАПІЯ В МЕДИЧНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ (ОГЛЯД
ЛІТЕРАТУРИ Й ДАНІ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)**

Проаналізовані сучасні дані, що стосуються новітніх розробок у сфері клітинних технологій. Описано перспективи цієї технології у відновлювальній медицині. Особливо перспективними можуть бути методи спрямованої тканинної регенерації і терапевтичного ангіогенезу, суть яких полягає в активації компенсаторних ресурсів пошкоджених клітин, тканин, судинної системи, стимуляції механізмів відновлення і регенерації, заміщення втрачених структур і функцій організму, органа або тканини. Гостра гіпоксія та активація

великої кількості медіаторів у зоні ішемії є потужними стимуляторами ангиогенезу.

У ході власних досліджень було доведено, що одним із механізмів активації ендogenous ангиогенезу в мозку є ряд біологічно активних речовин, що містяться у складі імунобіологічного препарату Кріоцел-кріокорд. Додаткове його введення до схеми лікування приводить до достовірно більш активної стимуляції ангиогенезу на відміну від групи тварин, які отримували стандартне лікування.

Ключові слова: ангиогенез, мезенхімальні стовбурові клітини, клітинна терапія, відновлення.

Резюме

**В. О. Малахов,
В. С. Лычко,**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176;
Медицинский институт Сумского государственного университета, ул. Санаторная, 31, г. Сумы, Украина, 40018*

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ДАННЫЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Проанализированы современные данные, касающиеся новейших разработок в сфере клеточных технологий. Описаны перспективы данной технологии в восстановительной медицине. Особенно перспективными могут быть методы направленной тканевой регенерации и терапевтического ангиогенеза, суть которых заключается в активации компенсаторных ресурсов поврежденных клеток, тканей, сосудистой системы, стимуляции механизмов восстановления и регенерации, замещении утраченных структур и функций организма, органа или ткани. Острая гипоксия и выброс большого количества медиаторов в зоне ишемии являются мощными стимуляторами ангиогенеза.

В ходе собственных исследований было доказано, что одним из механизмов активации endogenous ангиогенеза в мозге является ряд биологически активных веществ, содержащихся в составе иммунобиологического препарата Кріоцелл-кріокорд. Дополнительное его введение в схему лечения приводит к достоверно более активной стимуляции ангиогенеза в отличие от группы животных, получавших стандартное лечение.

Ключевые слова: ангиогенез, мезенхимальные стволовые клетки, клеточная терапия, восстановление.

Автор, відповідальний за листування: vladlychko@ya.ru

Введение

Ни одна область науки в последние десятилетия не вызвала столь пристального общественного интереса и такой научной полемики, как исследование стволовых клеток (СК) и клеточная терапия. Благодаря разработкам линий СК человека в последние годы в средствах массовой информации появились заявления о «прорыве» в терапии, вплоть до возможного излечения широкого спектра болезней – от заболеваний сердца и сахарного диабета до нейровегетативных расстройств [1, 3].

Клеточная терапия – это новое официальное направление в медицине, основанное на применении регенеративного потенциала СК взрослого организма для лечения ряда тяжелых заболе-

ваний, реабилитации пациентов и спортсменов после травм, борьбы с преждевременными признаками старения. СК также считаются перспективным биоматериалом для создания биологических протезов клапанов сердца, сосудов и трахеи, применяются в качестве уникального биоаполнителя для восстановления дефектов костей и других целей пластической и реконструктивной хирургии [12, 16].

Ежегодно в мире выполняется около 40–50 тысяч трансплантаций гемопоэтических СК. Только в США за последние 30 лет 1 миллион пациентов получили лечение собственными СК из разных источников. А в 2012 г. за исследования в области СК ученые Синъя Яманака (Япо-



ния) и Джон Гердон (Великобритания) получили Нобелевскую премию [4].

СК – это иерархия особых клеток живых организмов, каждая из которых может впоследствии изменяться (дифференцироваться) особым образом (специализироваться) и далее развиваться как обычная клетка. Они способны асимметрично делиться, образуя при этом клетку, подобную материнской (самовоспроизведение), и новую, которая может дифференцироваться [5, 13].

Американские эксперты Национального института старения (National Institute on Aging) определили ключевой процесс клеточного обновления эмбриональных СК в гене *Zscan4*. Предполагается, что СК практически бессмертны, то есть они могут делиться бесконечно и вырабатывать дополнительные функциональные дочерние клетки [15, 18].

По происхождению СК разделяют на эмбриональные, фетальные, СК пуповинной крови и СК взрослого человека. Источником эмбриональных СК является бластоциста, зародыш которой формируется к пятому дню оплодотворения. Они способны дифференцироваться во все типы клеток взрослого организма. Самое большое количество СК находится в пуповинной (кордовой) крови. Мезенхимальные СК (МСК) происходят из костного мозга. Их получают с помощью пункции грудины или другой губчатой кости либо из крови. Наиболее перспективными для дифференцировки в любой вид ткани являются СК, образующиеся на ранних этапах эмбриогенеза [7, 11].

Количество СК в течение жизни человека меняется: при рождении встречается одна СК на 10 тыс. клеток, к 20–25 годам – на 100 тыс., к 30 – на 300 тыс., к 50 годам остается всего одна СК на 500 тыс., а в возрасте 60–80 лет выявляют одну СК на 5–8 млн всех клеток. Именно в этом возрасте, как правило, появляются симптомы основных хронических заболеваний человека (ассоциированные с атеросклерозом, артериальной гипертензией и др.) [23].

Особое значение в восстановительной медицине имеют МСК – это специфические прогениторы, способные дифференцироваться в клетки мезодермальных тканей, включая остеобласты, хондроциты и адипоциты. Считается, что взрослые человеческие МСК не экспрессируют маркеры гемопоэтических клеток, такие как CD_{45} , CD_{34} , CD_{14} или CD_{11} . Они также не экспрессируют костимулирующие молекулы, такие как

CD_{80} , CD_{86} или CD_{40} , или молекулы адгезии CD_{31} (тромбоцит-/эндотелиальной клетки молекула адгезии [PECAM]-1), CD_{18} (лейкоцит функционально-ассоциированный антиген-1 [LFA-1]), или CD_{56} (молекула адгезии нейрональной клетки-1), но они могут экспрессировать CD_{105} (SH2), CD_{73} (SH3/4), CD_{44} , CD_{90} (Thy-1), CD_{71} и Stro-1, а также хорошо известные адгезионные молекулы CD_{106} (молекула адгезии сосудистой клетки [VCAM]-1), CD_{166} (молекула адгезии активированного лейкоцита [ALCAM]), межклеточные адгезионные молекулы (ICAM)-1, и CD_{29} [8, 19, 21].

Для применения клеточных технологий в клинике необходима чёткая характеристика маркеров клеток, поэтому проводились и продолжают выполняться исследования для идентификации МСК и соответственно лучшего их выделения, что особенно важно при заборе клеток из различных тканей [2, 10].

Практически во всех тканях существуют специфические «ниши» для МСК, представляющие собой места или комплексы специфических условий обитания, в которых есть все необходимые элементы, окружающие СК, когда они находятся в неактивном состоянии. К этим элементам относятся не клетки, находящиеся с СК в контакте благодаря экстрацеллюлярному матриксу и растворимым в нем молекулам. Из-за такого микроокружения СК находятся в неактивном состоянии, т. е. не дифференцируются. Считается, что определённые сигналы должны дойти до ниш СК и сообщить о необходимости дифференцировки СК для регенерации или репопуляции повреждённой ткани [8, 14].

Одним из мест расположения ниш является периваскулярное пространство, которое было определено благодаря экспрессии МСК, полученных из периваскулярного пространства, гладкомышечного актина (α SMA), и установлению их фенотипа как $CD_{45}^-/CD_{31}^-/Sca-1+/Thy-1+$ [6, 9].

Недавно МСК были обнаружены в выстилке кровеносных сосудов костного мозга и дентальной пульпы. Эти клетки также экспрессировали α SMA, а некоторые – даже $3G_5$ -маркер, который ассоциирован с клеточной поверхностью перицитов, т. е. экспрессируется перицитами. Появилось даже предположение, что перициты в действительности являются МСК, так как они легко могут дифференцироваться в остеобласты, хондроциты и адипоциты. Расположение МСК в периваскулярных нишах по всему телу



даёт им возможность лёгкого доступа ко всем тканям и уверенность в том, что МСК интегрированы в процессы восстановления большинства различных тканей [12, 14, 22].

Сам по себе экстрацеллюлярный матрикс может регулировать дифференцировку МСК, что имеет значительный потенциал для применения в тканевой инженерии и восстановительной медицине. Например, если удалить все клетки из экстрацеллюлярного матрикса, который образовался на титановой подложке после культивирования остеобластов, то при размещении в нем МСК увеличивается количество остеогенных маркеров, таких как щелочная фосфатаза и отложения кальция [9, 17].

У всех СК, в том числе и мезенхимальных, есть особенность, которая называется хоумингом. Они достигают места повреждения, запуская процессы восстановления повреждённых тканей. Как правило, такие клетки находятся в постмитотическом состоянии. Поэтому для прихода стволовых или прогениторных клеток необходимы стимулирующие сигналы [6, 12, 20].

Хоуминг связан с возможностью МСК экспрессировать Stro-1, что позволяет позитивным по данному маркеру клеткам мигрировать и приживаться в большинстве изучаемых тканей. Считается также, что зрелые клетки, которые были повреждены в организме, способны секретировать не только сигналы для хоуминга, но и подавать сигналы дифференцировки [3, 7, 15].

Продолжаются разработка и поиск основных сигнальных путей и основного регуляторного гена, стимулирующего дифференцировку МСК. Возможность создать биологические стимуляторы для получения желаемой дифференцировочной программы клеток или возможность блокировать побочные направления дифференцировки, или нежелательные направления – крайне важны в клиническом применении, особенно когда поднимается вопрос о тканевой инженерии или регенерации ткани [6, 12].

Изучение естественных мутаций в человеческом организме и генетические исследования на молекулярном уровне идентифицировали несколько важных сигнальных молекул, включая трансформирующий фактор роста β (TGF- β), костный морфогенетический белок (BMP), фактор роста и дифференцировки (GDF). Выполненные работы с использованием рекомбинантных протеинов и аденовирусного инфицирования МСК, совместно культивированные с фак-

торами TGF- β_1 , TGF- β_3 , BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-12, BMP-13 и GDF-5, достоверно доказали быструю дифференцировку в хондрогенном направлении МСК, полученных из разнообразных источников мезодермального происхождения [8, 11, 18].

Используя данное свойство МСК, их можно применять при восстановлении повреждённой структуры хрящей суставных поверхностей. Данное направление клеточных технологий, используемое в ревматологии совместно с противовоспалительной терапией, благоприятно будет воздействовать на клинические результаты лечения больных с артрозами [1, 10].

В случае тяжелых повреждений организму своих собственных стромальных клеток не хватает. Ему можно помочь, вводя стромальные клетки извне. Так, для лечения травм головного и спинного мозга, стимуляции заживления переломов и хронических ран целесообразнее использовать МСК, которые являются предшественниками соединительной ткани. Ими богаты жировая ткань, плацента, пуповинная кровь и амниотическая жидкость. Учитывая иммуносупрессивное действие МСК, их также применяют для лечения ряда аутоиммунных заболеваний (рассеянный склероз, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.) и посттрансплантационных осложнений (для предотвращения отторжения пересаженного донорского органа) [5, 19, 20].

Как правило, у всех пациентов после введения суспензии СК отмечают активацию функциональных систем организма, нормализацию иммунного статуса и обменных процессов, что крайне важно во время реабилитации. Пациенты после курса клеточной терапии отмечают прилив сил, повышение общего жизненного тонуса, уменьшение слабости и вялости, улучшение аппетита, ночного сна, улучшение памяти на текущие события, концентрацию внимания и остроты мышления [4, 7].

После регенеративной терапии СК наблюдается повышение полового влечения (либидо) у обоих полов и половой потенции у мужчин. Отмечается нормализация эмоционального фона, купируются депрессивные настроения, мобилируются волевые процессы, усиливается тяга к интеллектуальной и творческой деятельности. Клеточная терапия также позволяет усилить иммунитет к простудным заболеваниям и стрессоустойчивость [2, 17].



В последние десятилетия концепция восстановления мозговой ткани при инфаркте головного мозга очень быстро перешла от лабораторных разработок и научных изысканий в клинику для проведения клинических исследований. Проведенный анализ данных исследований подтверждает, что применение клеточной терапии приводит к достаточно существенной стимуляции нейрогенеза и ангиогенеза в зоне поражения [3].

Перспективными могут быть методы направленной тканевой регенерации и терапевтического ангиогенеза, суть которых заключается в активации компенсаторных ресурсов поврежденных клеток, тканей, сосудистой системы, стимуляции механизмов восстановления и регенерации, замещении утраченных структур и функций организма, органа или ткани. В рамках этой технологии пациент получает ряд биологически активных сбалансированных соединений природного происхождения, способных оказывать влияние на различные стороны метаболизма целостного организма [1, 3].

Для лечения ишемического инсульта нами был применен препарат криоконсервированной сыворотки кордовой крови человека Криоцелл-криокорд. Это криоконсервированный бесклеточный препарат сыворотки плацентарной крови человека, содержащий биологически активные вещества – монокины, интерлейкины, интерфероны; гормоны – стероидные, эстрогены, гестогены, тестостерон, прогестерон и др.; комплекс репродуктивных иммуномодуляторов, факторы роста, гемопоэтины, адаптогены, ферменты, микроэлементы, витамины.

Целью исследования было изучение морфологических характеристик мозговой ткани и состояния церебральных капилляров крыс с экспериментальной моделью ишемического инсульта в динамике лечения иммунобиологическим препаратом Криоцелл-криокорд для оценки его ангиопротективных и стимулирующих ангиогенез свойств.

Исследование было проведено в Институте проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины (г. Харьков) на 120 беспородных белых крысах-самцах массой 200 ± 20 г. В ходе эксперимента неукоснительно соблюдались этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в

Страсбурге 15.06.2006 г.), и рекомендации Комиссии по вопросам соблюдения биоэтики при проведении экспериментальных и клинических исследований Медицинского института Сумского государственного университета. Все животные были разделены на 4 группы: 1-я группа – интактные крысы без травматизации и без лечения; 2-я группа – животные после фокальной церебральной ишемии (ФЦИ) без лечения; 3-я – после ФЦИ со стандартным лечением; 4-я – после ФЦИ со стандартным лечением, дополненным введением Криоцелл-криокорда.

Стандартное лечение включало введение 40 мг/кг массы 25 % раствора сульфата магнезии, 15 мг/кг раствора цитиколина. В 4-й группе оно дополнялось 100 мкл иммунобиологического препарата Криоцелл-криокорд, произведенного в Межведомственном научном центре криобиологии и криомедицины Национальной академии наук, Академии медицинских наук и Министерства охраны здоровья Украины (Харьков, Украина).

Препараты вводили внутривентриально выжившим крысам через 12 ч с момента моделирования ФЦИ, а также на 2, 3 и 4-е сутки. Материал для морфологического исследования забирался через 7 суток после моделирования ФЦИ. Мозг экспериментальных животных фиксировали путем транскардиальной перфузии смеси 4 % раствора параформальдегида, 1 % раствора глутарового альдегида, 5 % раствора сахарозы на 0,1 М фосфатном буфере (рН = 7,4) в течение 15–20 мин. под давлением 90 мм рт. ст. После этого ориентированные в виде пирамид кусочки СМК (по 5 на один случай) обрабатывали для осмий-уранил-ацетат-цитрат-свинцового контрастирования. Для электронной микроскопии использовали ультратонкие (70–100 нм) срезы I, III и V слоев СМК, а для световой – тонкие парафиновые серийные фронтальные срезы всего мозга на уровне СМК. Для электронно-микроскопического исследования выделяли сенсомоторную область коры (СМК) головного мозга (поля Fpa и Fpp).

В эксперименте на крысах было установлено, что в постишемическом периоде наиболее переменчивым изменениям подвергались эндотелиальные клетки (ЭК) церебральных капилляров (рис. 1). Ультраструктурные проявления их реактивных изменений варьировались от незначительных дистрофических к выраженным некробиотическим проявлениям. К незначительным, начальным признакам реактивных



изменений относились: набухание митохондрий, появление вакуолей, деструкция полирибосомальных розеток, распыление рибосом, отделение их от мембраны гранулярного ретикулула, увеличение толщины и микроклазмотоз ЭК, появление длинных цитоплазматических

отростков, варикозных образований эндотелия, изменение содержания пиноцитозных везикул, редукция межклеточных связей, разрывы щелевидных контактов, увеличение толщины базальной мембраны (БМ).

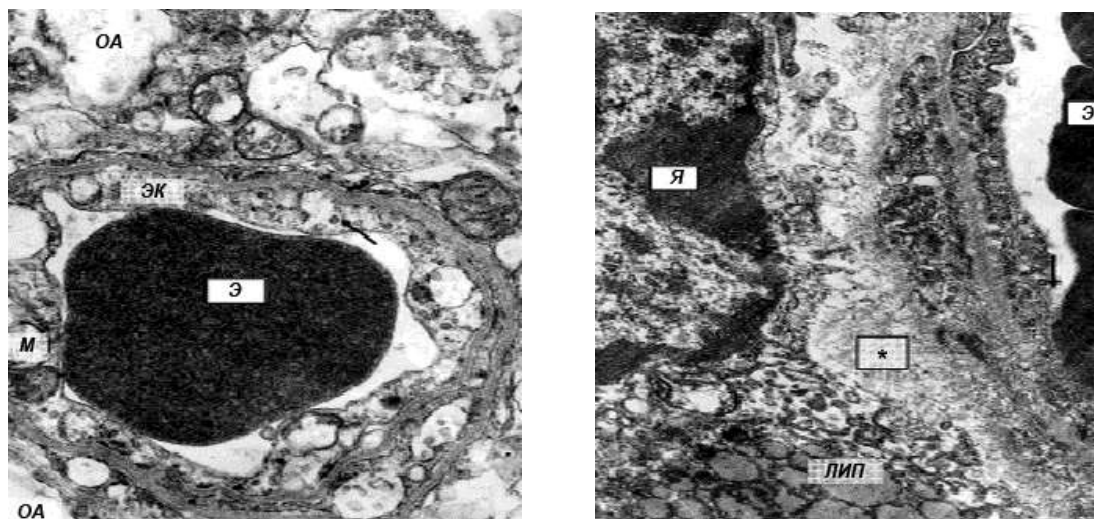


Рисунок 1 – Капилляр III слоя сенсомоторной области коры головного мозга белой крысы на 7-е сутки после фокальной церебральной ишемии без лечения: а – изменение эндотелиальных клеток (ЭК) по светлому типу, набухание и деструкция митохондрий (М), вакуолизация цитоплазмы, появление большого количества эндоцитозных пузырьков (стрелки), адгезия эритроцита (Э) к поверхности эндотелиальных клеток, отек периваскулярных отростков астроцитов (ОА); $\times 15\ 300$; б – агрегация и деформация Э, адгезия их к поверхности эндотелиальных клеток (стрелка), набухание и деструкция базальной мембраны (БМ), скопления липидов (ЛИП) в цитоплазме перицитов; Я – ядро перицита; $\times 19\ 800$

Полученные данные свидетельствовали о том, что в постишемическом периоде значительно меняются агрегационные свойства клеток крови и их взаимоотношения с поверхностью ЭК, часть из них подвергается полной или частичной деструкции, сопровождающейся выделением в кровоток биологически активных веществ. При поражении сосудистой стенки утрачивается изолирующая функция ЭК, обнажается субэндотелиальный слой, оголяются коллагеновые волокна БМ, что способствует активации фактора Хагемана, изменению заряда и дзета-потенциала. Деструктивные изменения в церебральных капиллярах сочетаются со стимуляцией неповрежденных ЭК, в результате чего увеличивается продукция как релаксантов, так и констрикторов.

Увеличение сосудистой проницаемости структурно проявляется сокращением ЭК; реор-

ганизацией их цитоскелета и контактов; повреждением эндотелия с ретракцией, лизисом и отслойкой эндотелия либо отслойкой эндотелия без лизиса.

Отмечались также признаки дисфункции гематоэнцефалического барьера: расплавление отдельных участков БМ, набухание ЭК и перицитов, отек и деструкция периваскулярной глии.

С целью стимуляции ангиогенеза и нормализации метаболических процессов в инфарктной зоне классическое лечение ФЦИ было дополнено иммунобиологическим препаратом Кριοцелл-криокорд, содержащим различные биологически активные вещества, ростовые факторы, гормоны. Результаты исследования убедительно показали, что дополнение классического лечения ФЦИ Кριοцелл-криокордом приводит к статистически значимому уменьшению площади периваскулярного отека на 21,4 %, тогда как

в группе животных, получавших только стандартное лечение, этот показатель уменьшался всего на 12,7 %.

Особенно это было характерно для капилляров, в которых сохранились БМ и перициты. На данном каркасе образовывался новый пласт эндотелия, замещающий погибшие ЭК. Как правило, новообразованный капилляр имел расщепленную БМ. При использовании Кристоцелл-криокорда сокращались проявления и даже исчезали такие признаки истощения репаративных возможностей, как уменьшение рабочего просвета сосудов, накопление остаточных телец в цитоплазме ЭК, пролиферация периваскулярной

астроглии, накопление в ней липидов, вторичных лизосом, фибриллярных структур, атрофия ЭК. В целом ультраструктура сосудистой стенки выглядела более сохраненной, а повреждения БМ не были такими глубокими.

В материале, взятом у животных 4-й группы, регистрировались новообразованные сосуды, периваскулярное пространство которых не отличалось от нормального. Однако отмечалось значительное количество умеренно отекающих ножек астроцитов с небольшим количеством органоидов. Просвет сосудов был, как правило, прозрачен, заполнен плазмой (рис. 2).

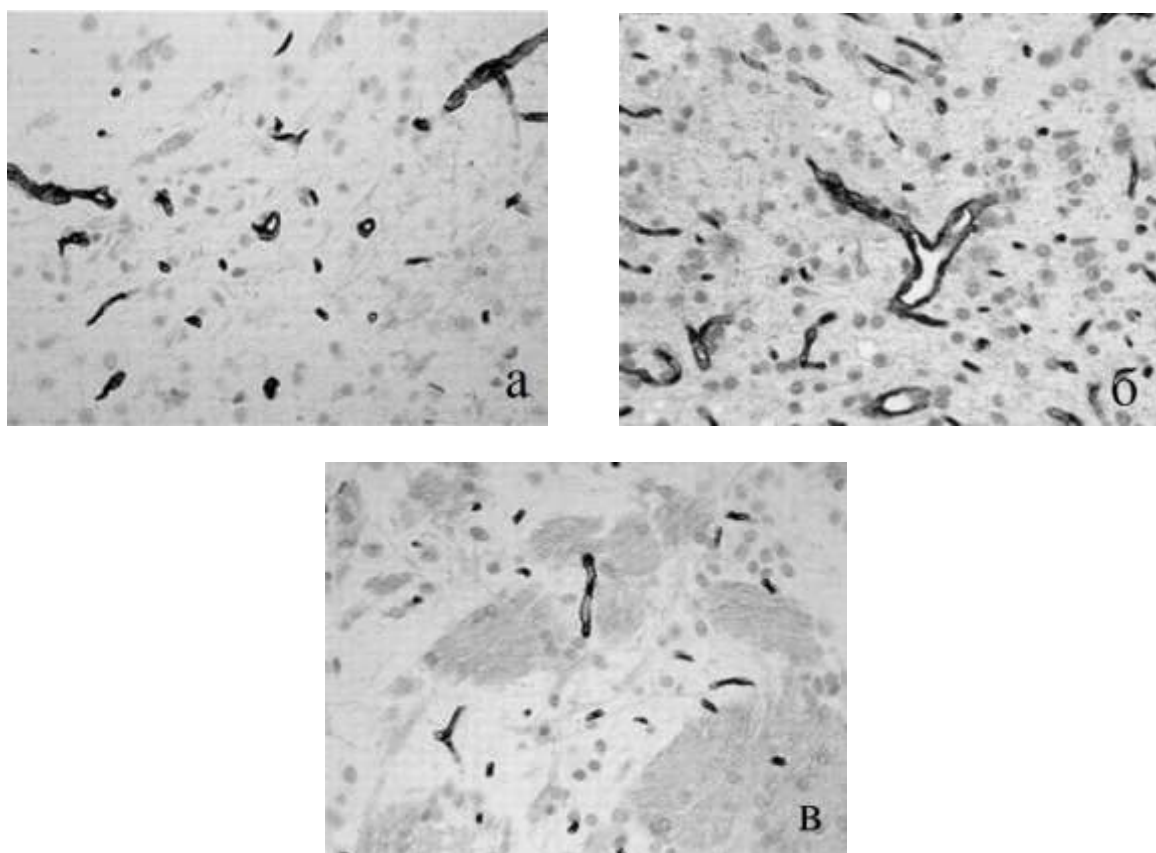


Рисунок 2 – 3-й слой СМК головного мозга белой крысы на 7-е сутки после ФЦИ на фоне стандартного лечения (а), включение в схему терапии Кристоцелл-криокорда (б), контрлатеральной гемисферы (в) в качестве объекта для сравнения. На рис. а и б отмечено увеличение размеров церебральных капилляров, сосудистой плотности по сравнению с контрлатеральной гемисферой (в). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 40$

Указанные изменения служат, по-видимому, адаптивно-приспособительным механизмом при острой ФЦИ. Острая гипоксия и выброс большого количества медиаторов в зоне ишемии являются мощными стимуляторами ангиогенеза. Также одним из возможных механизмов данных изменений может быть и активация эн-

догенного ангиогенеза в мозге при участии ряда биологически активных веществ, содержащихся в составе иммунобиологического препарата Кристоцелл-криокорд, поскольку его введение приводит к достоверно более активной стимуляции ангиогенеза в отличие от группы животных, получавших стандартное лечение.

На модели экспериментальной фокальной церебральной ишемии в динамике лечения с добавлением иммунобиологического препарата Криоцелл-криокорд установлено, что данный препарат проявляет выраженные ангиопротекторные свойства, предотвращает капиллярозостаз, сохраняет структуру гематоэнцефалического барьера, активирует процессы ангиогенеза в перинекротической зоне путем повышения ко-

личества функционирующих капилляров и обменной поверхности капиллярного русла. Выразительность сосудистой реакции на 7-е сутки эксперимента, плотное расположение капилляров и наличие множества анастомозов указывают на активацию коллатерального кровообращения в перинекротической зоне у крыс, дополнительно получавших Кристоцелл-криокорд.

Выводы

СК и продуцируемые ими ростовые факторы содержат в себе колоссальный потенциал для восстановления повреждений. В то же время клеточная терапия в лечении повреждений сейчас находится только на самом начальном этапе своего развития и, конечно, невозможно чисто гипотетически и теоретически оценить как отрицательные моменты в виде осложнений, так и положительные – в виде исцелений.

Проведенные собственные исследования

углубляют современные представления о терапевтических возможностях СК относительно восстановления поврежденной мозговой ткани, которая, как ранее считалось, не способна к регенерации.

Клеточная терапия является крайне перспективным и еще малоизученным направлением восстановительной медицины, поэтому требует продолжения дальнейших исследований в области использования СК.

References (список літератури)

1. Symbalyuk VI, Lisyany VM. [The effect of different kinds neurotransplantation the course cerebellar injury in rats]. *J. Nat. Academy Med. Sciences Ukraine*. 2013; 19 (2): 171–183.
2. Klunnik MO, Sych NS, Matiyashuk IG. [The using of stem cells of fetal origin in the treatment of patients with chronic heart failure and assess their impact on the morphological and functional parameters of left ventricular]. *Cell Organ Transplant*. 2014; 2 (1): 14–19.
3. Lychko VS, Malakhov VO, Potapov OO. Morphological changes of the brain tissue in rats with experimental model of ischemic stroke in the dynamics of treatment by immunobiological preparation Cryocell-Cryocord. *Modern Technologies in Medicine*. 2015; 7 (4): 58–63.
4. Bianco P. Mesenchymal stem cells. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol*. 2014; Vol. 30: 677–704.
5. Poon Z, Lee WC, Guan G. Bone Marrow regeneration promoted by biophysically sorted osteoprogenitors from mesenchymal stromal cells. *Stem. Cells Transl. Med*. 2015; Vol. 4: 56–65.
6. Horwitz E, Le Blanc K, Dominici M. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2005; Vol. 7: 393–395.
7. Colter DC, Sekiya I, Prockop DJ. Identification of a subpopulation of rapidly selfrenewing and multipotential adult stem cells in colonies of human marrow stromal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001; Vol. 98: 7841–7845.
8. Siddappa R, Licht R, Blitterswijk C. Donor variation and loss of multipotency during in vitro expansion of human mesenchymal stem cells for bone tissue engineering. *J. Orthop. Res*. 2007; Vol. 25: 1029–1041.
9. Smith JR, Pochampally R, Perry A. Isolation of a highly clonogenic and multipotential subfraction of adult stem cells from bone marrow stroma. *STEM CELLS*. 2004; Vol. 22: 823–831.
10. Larson BL, Ylostalo J, Prockop DJ. Human multipotent stromal cells undergo sharp transition from division to development in culture. *STEM CELLS*. 2008; Vol. 26: 193–201.
11. Le Blanc K, Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nat. Rev. Immunol*. 2012; Vol. 12: 383–396.
12. Liu ZJ, Zhuge Y, Velazquez OC. Trafficking and differentiation of mesenchymal stem



- cells. *J. Cell. Biochem.* 2009; Vol. 106: 984–991.
13. Mabuchi Y, Morikawa S, Harada S. LNGFR1THY-11VCAM-1hi1cells reveal functionally distinct subpopulations in mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rep.* 2013; Vol. 1: 152–165.
 14. Undale AH, Westendorf JJ, Yaszemski MJ. Mesenchymal stem cells for bone repair and metabolic bone diseases. *Mayo Clinic. Proc.* 2009; Vol. 84: 893–902.
 15. Mets T, Verdonk G. In vitro aging of human bone marrow derived stromal cells. *Mech. Ageing. Dev.* 1981; Vol. 16: 81–89.
 16. Tremain N, Korkko J, Ibberson D. MicroSAGE analysis of 2,353 expressed genes in a single cell-derived colony of undifferentiated human mesenchymal stem cells reveals mRNAs of multiple cell lineages. *STEM CELLS.* 2001; Vol. 19: 408–418.
 17. Lee WC, Shi H, Poon Z. Multivariate biophysical markers predictive of mesenchymal stromal cell multipotency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; Vol. 111: 4409–4418.
 18. Oguro H, Ding L, Morrison SJ. SLAM family markers resolve functionally distinct subpopulations of hematopoietic stem cells and multipotent progenitors. *Cell Stem Cell.* 2013; Vol. 13: 102–116.
 19. Higuchi A, Ling Q-D, Chang Y. Physical cues of biomaterials guide stem cell differentiation fate. *Chem. Rev.* 2013; Vol. 113: 3297–3328.
 20. Digirolamo CM, Stokes D, Colter D. Propagation and senescence of human marrow stromal cells in culture: A simple colony-forming assay identifies samples with the greatest potential to propagate and differentiate. *Br. J. Haematol.* 1999; Vol. 107: 275–281.
 21. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; Vol. 8: 726–736.
 22. Whitfield MJ, Lee WC, Van Vliet KJ. Onset of heterogeneity in culture-expanded bone marrow stromal cells. *Stem Cell Res.* 2013; Vol. 11: 1365–1377.
 23. Ylostalo J, Bazhanov N, Prockop DJ. Reversible commitment to differentiation by human multipotent stromal cells in single-cell-derived colonies. *Exp. Hematol.* 2008; Vol. 36: 1390–1402.

(received 19.09.2016, published online 29.09.2016)

(одержано 19.09.2016, опубліковано 29.09.2016)

