

Ukr Neurosurg J. 2021;27(3):17-24  
doi: 10.25305/unj.232454

## Клітинна трансплантація: історія розвитку, біоетичні та правові аспекти, перспективи в лікуванні черепно-мозкової травми

Павлов А.І., Каджая М.В., Готін О.С.

Відділ нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 25.05.2021  
Прийнята до публікації 11.08.2021

### Адреса для листування

Павлов Андрій Ігорович, Відділ нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: neuron954@gmail.com

У сучасному світі, який швидко розвивається, лікар будь-якої спеціальності знає про активне впровадження методик відносно нового напрямку в лікуванні тяжких і раніше невиліковних захворювань – трансплантації стовбурових клітин для використання їх регенераційного потенціалу. Нині лабораторні дослідження терапевтичних можливостей клітинної терапії вийшли за межі експерименту. Нові методики застосовують у практичній медицині, що породжує проблеми наукового, етичного, юридичного і законодавчого характеру. У світі проводять тисячі лабораторних експериментів, клінічних досліджень, відкривають сотні лабораторій для культивування стовбурових клітин і клініки, які використовують клітинну трансплантацію для лікування широкого спектру захворювань.

Класична догма про те, що клітини центральної нервової системи не здатні регенерувати, в останні десятиліття викликає сумнів. Сучасні дослідження демонструють нові механізми міграції стовбурових клітин у головному мозку на моделях у лабораторних тварин.

Одним з найбільш затребуваних і перспективних напрямів застосування клітинної терапії є лікування захворювань нервової системи. Нині великим тягарем для держави є витрати на лікування наслідків черепно-мозкової травми середнього і тяжкого ступеня через широкую поширеність (30–40% від усіх видів травми), високий показник інвалідизації та світову тенденцію до щорічного збільшення кількості випадків черепно-мозкової травми.

В огляді наведено інформацію про історію розвитку, правові та біоетичні аспекти застосування стовбурових клітин при лікуванні черепно-мозкової травми.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма; клітинна трансплантація; стовбурові клітини; трансплантація; правові аспекти трансплантації

### Історія розвитку клітинної трансплантації

...Сила індивідуума велика, і якщо хто-небудь вважає, що він здатний змінити або поліпшити що-небудь у людині проти її природної індивідуальності, значить, він погано освічений у лікарській науці.  
*Caspere Tagliacozzi, анатом з Болоньї 1597 г.*

Першу спробу застосувати донорські стовбурові клітини ((СК), або клітини кісткового мозку (КМ)) для лікування хворих на лейкоз зроблено в XIX ст. У 1891 р. два французьких лікаря – С.Е. Brown-Sequard та J.A. d'Arsonval давали таким хворим КМ людини перорально [1].

Першим у світі вжив термін «стовбурова клітина» російський гістолог професор Військово-медичної академії О.О. Максимов (**Рис. 1**). Видана ним у 1908 р. фундаментальна праця про гемопоетичні СК «Лимфоцит как общая стволовая клетка различных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих» стала підґрунтям для подальшого розвитку клітинної трансплантації (КТ) [2].

У 1937 р. опубліковано праці, які описують внутрішньом'язове введення аспірованого автогенного і алогенного КМ від випадкових донорів хворим з анемією [3]. Першу в клініці трансплантацію КМ з досягненням приживлення проведено Е.Д. Thomas (США) у 1959 р. Трансплантацію здійснено від одного однопляцевого близнюка іншому, котрий страждав на лейкоз [4,5]. У 1965 р. G. Mathe (Франція) опублікував статтю з описом тривалого приживлення трансплантата КМ від донора-сиблінга і антилейкемічного результату цієї процедури [6]. У 1970 р. членом-кореспондентом Академії наук СРСР професором А.Я. Фриденштейном описано та успішно культивовано фібробластоподібні СК, які згодом отримали назву «мезенхімальні стромальні клітини» [7,8].

У 1973 р. у Лондоні створено перший реєстр донорів КМ з ініціативи Shirley Nolan, батька дитини, яка страждала на вроджений імунodefіцит і потребувала пересадки гемопоетичних СК. Незабаром реєстр налічував 18 млн донорів, але навіть за такої кількості донорів існували проблеми з підбиранням імунологічно сумісного КМ, оскільки ймовірність сумісності становила від 1:100 000 до 1:1 000 000, що змусило вчених шукати альтернативні джерела гемопоетичних





**Рис. 1.** Професор військово-медичної академії О.О. Максимов, 1910 (зображення запозичено з вікіпедії [https://ru.wikipedia.org/wiki/Максимов,\\_Александр\\_Александрович\\_\(гистолог\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/Максимов,_Александр_Александрович_(гистолог)))

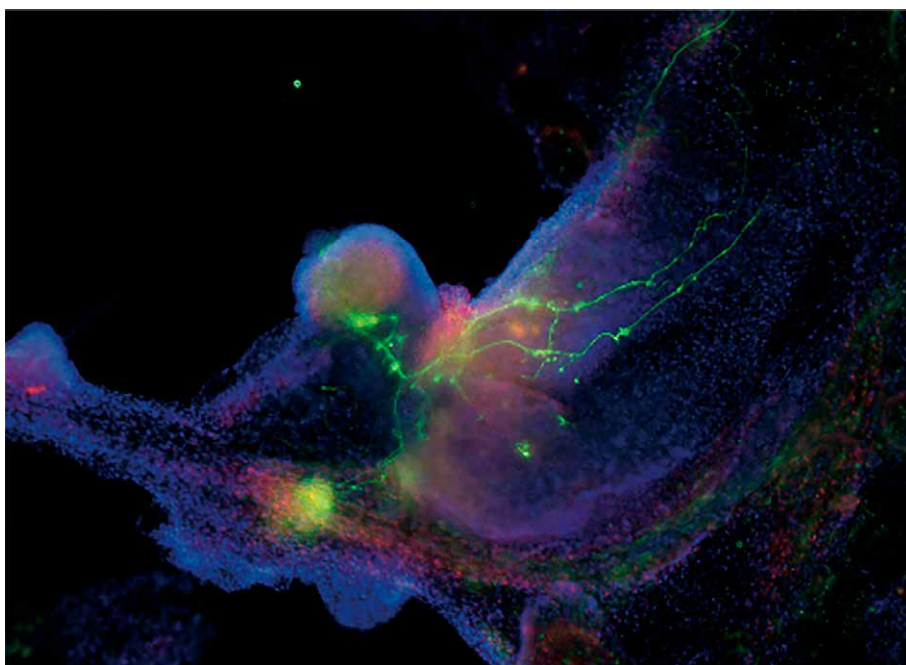
СК. Науковий прорив стався в 1974 р. після відкриття S. Knudtson, що пуповинна кров у великій кількості містить такі самі гемопоетичні СК, як і КМ.

У 1981 р. група вчених на чолі з Martin Evans (Велика Британія) з ембріобласта миші вперше

виділили ембріональні СК, що не лише розширило можливості для вивчення генів методом нокауту генів (gene knockout, Нобелівська премія 2007 р.), а і висунуло на передній план перший з відомих типів плюрипотентних клітин, перспективний для тканинного заміщення.

У 1988 р. французький учений, професор гематології Elian Gluckman у Парижі виконав першу в світі трансплантацію клітин пуповинної крові дитині з анемією Фанконі. У 1990 р. трансплантацію гемопоетичних СК пуповинної крові проведено у США, у 1994 р. – в Японії, у 1996 р. – у Польщі та Португалії. У 1992 р. в університеті Аризони було заморожено зразок пуповинної крові для тривалого зберігання. Через рік у США створено першу програму публічного банкування пуповинної крові, яка надає безкоштовну трансплантацію гемопоетичних СК пуповинної крові пацієнтам з показаннями до трансплантації. У 1997 р. проведено першу трансплантацію культивованих *ex vivo* СК пуповинної крові пацієнтові з мієлоїдним лейкозом. Це сприяло загальному визнанню СК.

Розвиток клітинної трансплантації (КТ) триває. У 1999 р. журнал «Science» визнав відкриття СК третьою за значущістю подією в історії біології після розшифрування спіралей ДНК і проекту «Геном людини». У 2003 р. Національна академія наук США (PNAS USA) опублікувала в своєму журналі статтю про криозаморожування СК пуповинної крові з повним збереженням біологічних властивостей протягом 15 років. У 2012 р. Shinya Yamanaka (Японія) і John Gurdon (Велика Британія) отримали Нобелівську премію за відкриття можливості перепрограмування зрілих СК у клітини з індукованою плюрипотентністю (IPS) (**Рис. 2**), що робить їх властивості подібними до таких ембріональних СК з мінімальним ризиком побічних дій [9].



**Рис. 2.** Клітини з індукованою плюрипотентністю, диференційовані в нервові клітини (показано зеленим кольором) і клітини серцевого м'яза (показано червоним кольором) [10]

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтінках сірого, в електронній — у кольорі.

Нині Канада<sup>1</sup>, США<sup>2</sup>, Нова Зеландія, Японія<sup>3</sup> і Південна Корея схвалили та впровадили в клінічну практику застосування СК при різних захворюваннях [11].

В Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України клінічні трансплантації нервової тканини вперше проведено в 1989 р. при тяжкій черепно-мозковій травмі (ЧМТ) Є.Г. Педаченком, Г.А. Кеворковим, О.В. Копйовим, при дитячому церебральному паралічі – В.І. Цимбалюком і Л.Д. Пічуром. У 2005 р. вийшли друком дві монографії, присвячені вивченню нейрональних СК людини і тварин: «Нейрогенная дифференцировка стволовых клеток» (Ю.П. Зозуля, М.І. Лісяний, В.І. Цимбалюк) і «Нейрогенные стволовые клетки» (В.І. Цимбалюк, В.В. Медведєв). Співробітниками інституту опубліковано понад 300 наукових статей, проведено понад 40 експериментальних досліджень, присвячених застосуванню СК, захищено понад 20 дисертацій з цієї теми.

### **Біоетичні принципи використання стовбурових клітин у клінічних дослідженнях**

У 1969 р В. Поттер визначив поняття «біоетика», пов'язане з традиційною і медичною етикою, юриспруденцією, природничими науками та філософією, що стало визначальним для її становлення як самостійного напрямку. Основне завдання біоетики – врегулювання проблем у сфері міждисциплінарних досліджень, які стосуються морального аспекту діяльності людини в медицині та біології. На підставі біоетичної парадигми, вивчення людиною довкілля в умовах науково-технічного прогресу і збереження здоров'я людини, визначено основні принципи проведення клінічних досліджень [12–14]:

1. Надання повної, об'єктивної інформації про клінічне дослідження пацієнту (випробуваному), на підставі якої можна прийняти усвідомлене рішення. У разі невідповідності пацієнта, слід поінформувати його опікуна відповідно до чинного законодавства.

2. Необхідність отримання згоди на участь пацієнта, яку підтверджують підписанням двостороннього договору між керівником випробування і пацієнтом. У разі невідповідності пацієнта, згоду на участь у дослідженні дає опікун відповідно до закону.

3. Пацієнт має право відмовитися від участі на будь-якому етапі клінічного дослідження, при цьому за ним зберігаються всі права щодо отримання якісного медичного обслуговування.

4. Проведення клінічного дослідження виправдане в тому випадку, коли нові наукові дані не можуть бути отримані іншими шляхами.

5. Клінічні дослідження допустимі в тому випадку, коли очікуваний результат обґрунтований як імовірний з погляду досягнень медицини.

6. Клінічні дослідження мають відповідати (з погляду моралі, доцільності, методології, методики) розвитку сучасної медичної науки.

7. Ступінь ризику при проведенні клінічного дослідження для життя і благополуччя пацієнта не

має перевищувати наукову значущість отриманих результатів.

8. Клінічні дослідження мають бути ретельно сплановані для мінімізації ризику несприятливих наслідків.

9. Клінічні дослідження може проводити лише очолювана лікарем бригада фахівців, котрі відповідають характеру дослідження.

Основні суперечності, конфлікти і спротив пов'язані з дослідженнями, в яких використовують ембріональні СК. Біоетичні, релігійні та юридичні проблеми зумовлені неоднорідністю поглядів, зокрема релігійних конфесій, юридично-правових і морально-етичних засад. Дослідження з моделюванням ЧМТ на лабораторних тваринах, в яких використовували ембріональні СК, виявили низьку ефективність або відсутність позитивної динаміки відновлення моторних і когнітивних функцій, а також виникнення пухлиноподібних утворень у місці ін'єкції СК [15]. На думку авторів, зазначені проблеми є причиною формування різних поглядів у суспільстві на феномен застосування ембріональних СК, тоді як використання решти видів СК у клінічному дослідженні не суперечить етичним, біоетичним та іншим системам цінностей.

### **Правові аспекти застосування клітин у клінічних дослідженнях трансплантації на території України**

Правове регулювання застосування СК-терапії на території України останніми роками зазнало системних змін і нині здійснюється згідно з вимогами Конституції України, Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», (Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1993, № 4, ст. 19), Закону України «Про застосування трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині» від 17.05.2018 № 2427-VIII з відповідними змінами, Цивільного кодексу України, Кримінального кодексу України, Постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2020 р. № 257 «Про затвердження Порядку отримання та надання гемопоетичних стовбурових клітин та обміну інформацією щодо наявних анатомічних матеріалів людини, призначених для трансплантації», Постанови Кабінету Міністрів України від 05 серпня 2020 року № 720 «Про затвердження Порядку перевезення анатомічних матеріалів людини в межах України, ввезення таких матеріалів на митну територію України та вивезення їх за межі митної території України» та іншими нормативно-правовими актами у зазначеній сфері.

Прийняття Закону України «Про застосування трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині» зі змінами на державному рівні було спробою врегулювати процедуру проведення клітинної терапії з урахуванням міжнародних норм, рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, Директив ЄС, зокрема Директиви № 2010/45/ЄС Європейського парламенту і Ради ЄС про стандарти якості та безпечності людських органів, призначених для трансплантації, створити сприятливі

<sup>1</sup> <https://www.canada.ca/en/innovation-science-economic-development/news/2020/03/government-of-canada-invests-in-regenerative-medicine-research-to-support-canadians-health.html>

<sup>2</sup> <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/consumers-biologics/consumer-alert-regenerative-medicine-products-including-stem-cells-and-exosomes>

<sup>3</sup> <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000030847.pdf>

умови для проведення в Україні клітинної терапії, зокрема терапії СК.

Законом України «Про застосування трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині» затверджено централізований порядок ведення обліку потенційних донорів, які надали згоду на трансплантацію органів та/або анатомічних матеріалів, внесення інформації про них в Єдину державну інформаційну систему трансплантації органів і тканин та Державну інформаційну систему трансплантації гемопоетичних СК, передбачено можливість обміну даними між Державною інформаційною системою трансплантації гемопоетичних СК і міжнародними, іноземними та українськими інформаційними системами інших форм власності, реєстрами потенційних донорів гемопоетичних СК з метою спрощення пошуку та підбору потенційних донорів. Ці реєстри почали працювати з 1 січня 2021 року. Окрім питання урахування згоди потенційних донорів на проведення трансплантації, в Україні потребує вирішення проблема недостатньої інформованості населення про трансплантологію і клітинну терапію в цілому, про донорство, яке викликає побоювання. Також законом передбачено не лише правове регулювання процедур, пов'язаних із трансплантологією, а і проведення активної державної інформаційної політики, спрямованої на формування позитивного ставлення до прижиттєвого і посмертного донорства анатомічних матеріалів шляхом інформування населення про трансплантологію як безальтернативний метод медичної допомоги, необхідний для порятунку життя і відновлення здоров'я, зокрема за допомогою соціальної реклами та роз'яснювальної роботи.

### **Перспективи застосування клітинної трансплантації клітин у клінічних дослідженнях для поліпшення прогнозу та лікування наслідків черепно-мозкової травми**

Черепно-мозкова травма є одним з найпоширеніших захворювань неінфекційного характеру, яке залежно від ступеня тяжкості характеризується високою смертністю, летальністю та інвалідизацією працездатного населення. За прогнозами ВООЗ, починаючи з 2021 р., ЧМТ посідає перше місце серед причин смертності та захворюваності. Це призведе до збільшення витрат на лікування, реабілітацію, соціальні виплати для держави, пацієнтів та їх сімей [16,17]. Нині в Україні проблема ЧМТ актуальна в зв'язку з проведенням операції об'єднаних сил (анти-терористичної операції) на сході країни, оскільки на частку ЧМТ у структурі бойових травм (з урахуванням вогнепальних поранень черепа і головного мозку) припадає 24,2% [18].

Згідно із сучасною клінічною класифікацією виділяють такі види ЧМТ: струс мозку, забій мозку легкого, середнього і важкого ступеня, дифузне аксональне ушкодження мозку та стиснення мозку на тлі його забою (гострі внутрішньочерепні гематоми, гідроми, вдавнені переломи кісток склепіння черепа) або без забою (хронічні субдуральні гематоми, гідроми) [19]. Черепно-мозкова травма може бути первинною і вторинною. У перебігу ЧМТ виділяють такі періоди [20]:

- гострий: від моменту травми до стабілізації порушення функцій (взаємодія травматичного субстрату, реакцій ушкоджувальних і реакцій захисту (від 2 до 10 тиж);

- проміжний: від моменту стабілізації функцій до їх повного або часткового відновлення або стійкої компенсації (розсмоктування та організація пошкоджень, розвиток компенсаторно-приспосувальних процесів (при легкій ЧМТ – до 2 міс, при середньотяжкій – до 4 міс, при тяжкій – до 6 міс));

- віддалений період: клінічного одужання або максимально можливого відновлення порушених функцій, або виникнення чи прогресування нових, спричинених ЧМТ, патологічних станів. Тривалість віддаленого періоду в разі клінічного одужання – до 2 років, у разі прогресивного перебігу – необмежена (завершення або існування місцевих і дистанційних дегенеративно-деструктивних та регенеративно-репаративних процесів).

Наслідки ЧМТ можна спостерігати в будь-який період. Згідно зі шкалою наслідків Глазго розрізняють такі наслідки ЧМТ [21]:

1. Гарне відновлення.
2. Помірна інвалідизація.
3. Груба інвалідизація.
4. Вегетативний стан.
5. Смерть.

В Інституті нейрохірургії імені М.М. Бурденка на основі шкали наслідків Глазго розробили диференційовану шкалу наслідків ЧМТ [20] з урахуванням таких поєднань стану хворого і його працездатності:

1. Одужаня. Повне відновлення працездатності, пацієнт працює на колишньому місці. Скарг не пред'являє, добре самопочуття, в соціальній поведінці, роботі та навчанні такий самий як до травми.

2. Легка астенія. Підвищена стомлюваність, але немає зниження пам'яті та ускладнень з концентрацією уваги. Працює з повним навантаженням на колишньому місці. Діти виявляють дотравматичний ступінь навченості та успішності.

3. Помірна астенія зі зниженням пам'яті. Працює на колишній роботі, але знижена продуктивність праці порівняно з такою до ЧМТ. У дітей може мати місце невелике зниження успішності.

4. Груба астенія: швидко втомлюється фізично і психічно, знижена пам'ять, концентрація уваги, часто виникають головні болі та інші вияви дискомфорту. Працює на менш кваліфікованій роботі; III група інвалідності. У дітей помітне зниження успішності.

5. Виражені порушення психіки та/або рухових функцій. Здатний обслуговувати себе; II група інвалідності. У дітей виражене зниження здатності до навчання, доступна лише програма спецшкіл.

6. Грубі порушення психіки, рухових функцій або зору. Потребує догляду за собою; I група інвалідності. Діти здатні лише до засвоєння елементарних знань.

7. Вегетативний стан.

8. Смерть.

На думку Л.Б. Ліхтермана, класифікаційні побудови наслідків ЧМТ належать до найбільш неопрацьованих і заплутаних. Він запропонував класифікацію на підставі структурних змін внутрішньочерепного простору [22]. Як відомо, внутрішньочерепний простір займають речовина мозку (близько 85%), цереброспінальна рідина (близько 10%) і кров (близько 5%), на які (як на тверді, так і на м'які покриви голови) впливає механічна енергія. Відповідно виділено три групи структурних наслідків ЧМТ:

- клінічні форми тканинних наслідків ЧМТ:

1. Посттравматична атрофія мозку:
    - а) локальна;
    - б) дифузна.
  2. Посттравматичний арахноїдит.
  3. Посттравматичний пахіменінгіт.
  4. Оболонково-мозкові рубці: без сторонніх тіл, з чужорідними тілами.
  5. Ураження черепних нервів.
  6. Дефекти черепа.
  7. Посттравматична деформація черепа.
  8. Поєднані;
  - клінічні форми ліквородинамічних наслідків ЧМТ:
    1. Гідроцефалія: активна, пасивна.
    2. Поренцефалія.
    3. Менінгоенцефалоцеле.
    4. Хронічні гігрови.
    5. Лікворні кісти.
    6. Лікворея:
      - а) без пневмоцефалії;
      - б) з пневмоцефалією.
    7. Поєднані;
  - клінічні форми судинних наслідків ЧМТ:
    1. Ішемічні ураження.
    2. Хронічні гематоми.
    3. Аневризми:
      - а) справжні;
      - б) помилкові.
    4. Артеріосинусне співустя:
      - а) каротидно-кавернозне співустя;
      - б) інші артеріосинусні співустя.
    5. Тромбоз синусів.
    6. Поєднані.
- Слід урахувати, що не лише забій головного мозку середнього і важкого ступеня, а й «легкі» пошкодження призводять до наслідків інвалідизації, які об'єднують у три основні групи симптомокомплексів [23,24]:
1. Поведінкові:
    - апатія;
    - часта зміна настрою;
    - зміна особистості;
    - імпульсивність;
    - тривожність;
    - депресія;
    - запальність;
    - уповільнення реакції у відповідь на подразник.
  2. Когнітивні:
    - порушення пам'яті;
    - порушення концентрації уваги;
    - порушення орієнтації в часі та просторі;
    - проблема з комунікацією;
    - труднощі з обробкою отриманої інформації;
    - повторюють патерни.
  3. Неврологічно-соматичні:
    - розлад процесу сну;
    - цефалгія;
    - порушення свідомості;
    - судомний синдром;
    - порушення моторних функцій;
    - порушення функції травлення;
    - підвищена стомлюваність;
    - порушення координації.
- Також часто трапляються симптоми, які не входять до наведеної класифікації, але характерні для цієї групи пацієнтів:
1. Синкопальний стан нез'ясованої етіології.
  2. Змінене почуття смаку.

### 3. Дистонія.

Останні дослідження показали, що ЧМТ може ініціювати запуск молекулярних каскадів на клітинному рівні, які призводять до хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, гіпогонадотропного гіпогонадизму і хронічної травматичної енцефалопатії (*dementia pugilistica*) [24].

Одним з найперспективніших напрямів лікування ЧМТ та її наслідків є КТ СК, про що свідчить велика кількість публікацій і проведених досліджень.

У патогенезі ЧМТ виділяють дві основні фази. Перша фаза зумовлена безпосередньою фізичною дією травматичного чинника, яка призводить до механічних пошкоджень макро- і мікроанатомічних структур головного мозку, що запускає каскад патофізіологічних процесів [25,26]. Друга фаза починається через декілька годин після ЧМТ і триває від декількох годин до декількох тижнів. Характеризується вторинними патофізіологічними змінами, які призводять до некрозу і апоптозу нервових клітин головного мозку [25,26].

Одним з основних вторинних патофізіологічних процесів, які впливають на пошкодження нейронів, є розвиток імунного запалення (іноді – тривалий) [27,28]. Первинні та вторинні фази ушкодження головного мозку запускають стимуляцію регенеративних процесів і активацію нейрогенезу і ангиогенезу ендогенними СК, які локалізуються в гіпокампі та субвентрикулярній зоні. Важливе значення в процесі регенерації мають нейротрофічні чинники росту, зокрема фактор росту нейронів NGF (*nerve growth factor*), нейротрофічний фактор мозку (*brain derived neurotrophic factor* (BDNF)), інтерлейкін-10, трансформувальний фактор росту- $\beta$  (*transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ )), здатні секретувати СК. При цьому часто ефективність процесу регенерації після ЧМТ знижується через вплив імунних і запальних процесів. Це зумовлює необхідність багатофакторного впливу в лікуванні, спрямованого на уповільнення імунних і запальних процесів, стимуляцію ендогенних СК, введення екзогенних СК, що дасть змогу поліпшити результати лікування та прогноз для пацієнтів з ЧМТ [29–31].

Для КТ при наслідках ЧМТ в експерименті та клінічних дослідженнях використовували СК усіх видів диференціювання (тотипотентні, поліпотентні, мультипотентні, олігопотентні, прогеніторні клітини на різних стадіях дозрівання, клітини головного мозку ембріонів і дорослих тварин, клітини КМ) [17,30]. Аналіз експериментальних робіт з моделюванням ЧМТ у тварин і введенням СК внутрішньовенно та стереотаксично в різні структури головного мозку виявив найперспективніші результати при використанні аlogenних концентрованих добавок нейрональних СК, отриманих з різних структур головного мозку і мезенхімальних СК (МСК), жирової та кісткової тканини, плаценти, пуповини, амніотичної мембрани людини [17,30,32]. За даними досліджень, у разі використання нейрогенних СК (НСК) можна досягти позитивного результату (відновлення когнітивних функцій, поліпшення рухової функції і здатності до навчання). У разі використання попередньо імуносупресії або трансифікації VGF геномом 9–25% НСК диференціювалися в зрілі нейрони [33,34]. При введенні НСК зменшувався обсяг ураження головного мозку. Відзначено міграцію клітин у зону ушкодження мозку. Ефективність від застосування НСК спостерігали при

їх введенні протягом перших 24 год після ЧМТ [35]. Велику кількість досліджень виконано із застосуванням ембріональних СК, але стійкого поліпшення когнітивних і рухових порушень досягти не вдалося, а в місці ін'єкцій спостерігали пухлиноподібні утворення [36,37]. Також багато експериментів проведено з використанням МСК. Установлено, що МСК здатні перетворюватися на нервові клітини, секретувати гуморальний фактор, що сприяє регенерації нервової тканини, зменшенню набряку нервової тканини, а також пригніченню імунних і запальних реакцій [32,38]. У тварин в експерименті з трансплантацією МСК відзначено поліпшення неврологічних функцій, здатності до навчання та швидше відновлення пам'яті [39].

Тривають плацебо-контрольовані випробування алогенних і автогенних СК, отриманих з КМ, жирової тканини і пуповинної крові при ушкодженні ЦНС після ЧМТ, інсульту, а також при ушкодженні спинного мозку та нейродегенеративних захворюваннях [40,41]. Дослідження застосування СК при ЧМТ проводять з 2004 р. Групи формують з пацієнтів віком від 5 до 75 років. Трансплантацію СК проводять у гострий період (<48 год), проміжний (>1 міс) і віддалений (>6 міс). Введення СК проводять внутрішньовенно, інтратекально, ендолумбально та інтраназально. Для КТ використовують автогенні клітини – прогенітори КМ (ПКМ) (мононуклеарні клітини, які містять МСК і гемопоетичні СК), МСК, отримані з пуповиної крові та жирової тканини, і модифіковані СК [41,42]. У разі застосування ПКМ у дослідженні забір КМ проводять у період з 12-ї до 30-ї години після травми в кількості 3–5 мл/кг маси тіла. Інфузію здійснюють одноразово або багаторазово в концентрації від  $6 \cdot 10^6$  до  $12 \cdot 10^6$  клітин/кг маси тіла. При застосуванні ПКМ відзначено супресію фактора некрозу пухлин, зменшення вмісту інтерлейкінів-1 $\beta$ , 10 та інтерферону- $\gamma$ , що призводить до пригнічення нейрозапальної реакції. Виявлено кореляцію між функціональними та когнітивними показниками і даними нейровізуалізаційних досліджень [42]. Найбільшу ефективність відзначено в групах пацієнтів, які отримували максимальні дози клітин [41,42]. Великий інтерес становлять модифіковані СК.

Університет Каліфорнії (Лос-Анджелес, США), провів дослідження ефективності та безпечності застосування модифікованих МСК, отриманих з КМ, які піддавали генетичній модифікації (SB623) [43]. Дослідження двохетапне рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване з хибним хірургічним втручанням проводили протягом 12 міс. Клітини SB623 імплантували навколо зони ушкодження мозку. Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були:

- 1) вік від 18 до 75 років;
- 2) не менше ніж 12 міс після ЧМТ;
- 3) 3–6 балів за розширеною шкалою наслідків Глазго (GOS-E) (помірна або тяжка інвалідність).

Моторні порушення оцінювали за шкалою Фугла-Мейєра (FMMS) до і після проведення клінічного дослідження. У дослідженні взяв участь 61 пацієнт із США, Японії та України. У пацієнтів, яким проводили трансплантацію SB623, вдалося досягти поліпшення в середньому на 8,3 бала порівняно з початковим рівнем за FMMS через 24 тиж ( $p=0,040$ ). Поліпшення на  $\geq 10$  балів за FMMS відзначено у 39,1% пацієнтів, які отримали SB623, тоді як у контрольній групі – у 6,7% ( $p=0,039$ ).

У клінічному дослідженні, проведеному в Китаї (2008), пацієнтам, які перенесли ЧМТ, ін'єкцію алогенних МСК КМ здійснювали в ушкоджену ділянку головного мозку, зокрема 7 пацієнтів отримали ін'єкції МСК під час пластики дефекту черепа, другу дозу СК введено внутрішньовенно [40]. Спостереження тривало 6 міс. Виявлено значне поліпшення неврологічного статусу (за індексом Бартел). Автори відзначили відсутність будь-яких побічних ефектів, пов'язаних з терапією СК. У клінічному дослідженні при ЧМТ застосовували МСК, джерелом яких була пуповинна кров. Отримано позитивні результати за рахунок поліпшення моторних і сенсорних функцій, підвищення рівня самообслуговування, контролю сфінктерів, комунікації та соціальної адаптації через 6 міс після лікування порівняно з контрольною групою ( $p<0,05$ ) [44].

Тривають клінічні випробування MultiStem клітинного препарату на основі МСК, схваленого FDA, який планують використовувати для лікування інсульту в США [45,46]. Багато клінічних випробувань з використанням алогенних МСК провели компанії Athersys (США) та Osiris therapeutics (США). В жодному з цих досліджень не повідомлено про побічні ефекти, пов'язані зі СК. Результати досліджень свідчать про безпечність та ефективність введення алогенних МСК КМ пацієнтам під час клінічних випробувань (попередні дані) [47,48]. Тривають клінічні дослідження, спрямовані на стимуляцію нейрогенезу і власних СК, що є перспективним напрямом у лікуванні наслідків ЧМТ [41]. Стимуляції регенеративних процесів досягають за рахунок введення препаратів, фізичних тренувань, використання ефекту гіпоксії та гіпербаричної оксигенації. У наступних статтях будуть детально розглянуті клінічні дослідження, присвячені застосуванню СК при ЧМТ.

Таким чином, позитивний результат, отриманий при застосуванні СК, свідчить про ефективність використання КТ у пацієнтів, які перенесли ЧМТ.

## Висновки

Історія розвитку КТ налічує понад 100 років. Нині спостерігають активну фазу розвитку КТ. Розвинені країни, такі як США, Японія, Канада, Південна Корея, впроваджують КТ СК для лікування певних нозологій, що відображено в рекомендаціях.

Велика кількість етичних і медичних проблем при використанні СК пов'язана із застосуванням ембріональних СК, зокрема виявлено високий ступінь ймовірності появи пухлинних утворень і відсутність позитивного результату при моделюванні ЧМТ, що робить їх використання недоцільним на сучасному етапі розвитку медичної науки.

Безпечність застосування КТ МСК різного походження доведена у багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях. Використання цього методу схвалено FDA для клінічного дослідження при певних нозологіях. Законодавство України не забороняє трансплантацію автогенних і алогенних біоматеріалів, про що свідчить велика нормативно-правова база, на підставі якої розроблено алгоритми впровадження в клінічну практику КТ. Цей напрям лікування потребує систематичного інформування суспільства.

Пошук нових методів лікування ЧМТ, які можуть вплинути на результат і наслідки, є актуальним міжнародним завданням, оскільки навіть легка ЧМТ може

привести до наслідків, пов'язаних з інвалідизацією, та загрозувати життю пацієнта.

Аналіз результатів досліджень на тваринах і людях з використанням СК різного походження при ЧМТ засвідчив його ефективність у лікуванні ЧМТ. Найперспективнішими для клінічного дослідження з низки причин є МСК різного походження, оскільки вони здатні в різні періоди ЧМТ сповільнювати вторинні патофізіологічні процеси та сприяти процесам регенерації нервової тканини, а також диференціюватися в нервову тканину.

З огляду на позитивні результати, отримані в дослідженнях багатфакторних механізмів впливу, КТ СК при ЧМТ є найперспективнішим методом і потребує проведення додаткових клінічних досліджень.

### Розкриття інформації

#### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### Етичні норми

Ця стаття являє собою огляд літератури, тому схвалення етичного комітету не було потрібно.

#### Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

### Список літератури

1. Румянцев АГ, Масчан АА. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Москва: МИА; 2003.
2. Maximow AA. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. Folia Haematologica. 1909;(8):125-134. doi: 10.3205/ctt-2009-en-000032.01
3. 9Santos GW. History of bone marrow transplantation. Clin Haematol. 1983 Oct;12(3):611-39. doi: 10.1016/s0308-2261(83)80003-4
4. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med. 1957 Sep 12;257(11):491-6. doi: 10.1056/NEJM195709122571102
5. Thomas ED, Lochte HL Jr, Caanon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. J Clin Invest. 1959 Oct;38(10 Pt 1-2):1709-16. doi: 10.1172/JCI103949
6. Mathe G. Secondary syndrome: a stumbling block in the treatment of leukemia by whole-body irradiation and transfusion of allogenic hematopoietic cell. In: Diagnosis and treatment of acute radiation injury: proceedings of a scientific meeting, Geneva 17-21 October 1960. Geneva: WHO; 1961.
7. Friedenstein AJ. Precursor cells of mechanocytes. Int Rev Cytol. 1976;47:327-59. doi: 10.1016/s0074-7696(08)60092-3
8. Friedenstein AJ. Stromal mechanisms of bone marrow: cloning in vitro and retransplantation in vivo. Haematol Blood Transfus. 1980;25:19-29. doi: 10.1007/978-3-642-67319-1\_3
9. Ying QL, Nichols J, Evans EP, Smith AG. Changing potency by spontaneous fusion. Nature. 2002 Apr 4;416(6880):545-8. doi: 10.1038/nature729
10. Ying QL, Nichols J, Evans EP, Smith AG. Changing potency by spontaneous fusion. Nature. 2002 Apr 4;416(6880):545-8. doi: 10.1038/nature729
11. Cyranoski D. The potent effects of Japan's stem-cell policies. Nature. 2019 Sep;573(7775):482-485. doi: 10.1038/d41586-019-02847-3
12. Гребенщикова ЕГ, Юдин БГ, редакторы. Биоэтика и биотехнологии: пределы улучшения человека. Москва: Издательство Московского гуманитарного университета. 2017.
13. Юдин БГ, редактор. Актуальные проблемы биоэтики. Москва: ИНИОН РАН; 2016.
14. Кухарчук АЛ, Радченко ВВ, Сирман ВМ. Стволовые клетки: эксперимент, теория, клиника. Эмбриональные, мезенхимальные, нейральные и гемопоэтические стволовые клетки. Черновцы: Золоті литаври. 2004.
15. Chiba S, Ikeda R, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Takeno M, Nagafuchi H, Tadokoro M, Sekino H, Hashimoto T, Suzuki N. Anatomical and functional recovery by embryonic stem cell-derived neural tissue of a mouse model of brain damage. J Neurol Sci. 2004 Apr 15;219(1-2):107-17. doi: 10.1016/j.jns.2004.01.006
16. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, Bragge P, Brazinova A, Büki A, Chesnut RM, Citerio G, Coburn M, Cooper DJ, Crowder AT, Czeiter E, Czosnyka M, Diaz-Arrastia R, Dreier JP, Duhaime AC, Ercole A. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. Lancet Neurol. 2017 Dec;16(12):987-1048. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X
17. Zhou Y, Shao A, Xu W, Wu H, Deng Y. Advance of Stem Cell Treatment for Traumatic Brain Injury. Front Cell Neurosci. 2019 Aug; 13:301. doi: 10.3389/fncel.2019.00301
18. Педаченко ЄГ. Нейрохірургія України: сьогодення і перспективи. Український нейрохірургічний журнал. 2018;(1):5-18. doi: 10.25305/unj.117775
19. Педаченко ЕГ, Шлапак ИП, Гук АП, Пилипенко МН. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи. Киев: ВИПОЛ; 2009.
20. Коновалов АН, Лихтерман ЛБ, Потапов АА. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Москва: Антидор; 1998.
21. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet. 1975 Mar 1;1(7905):480-4. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92830-5
22. Лихтерман ЛБ. Учение о последствиях черепно-мозговой травмы. Нейрохирургия. 2019;21(1):83-89. doi: 10.17650/1683-3295-2019-21-1-83-89
23. Maroon JC, Winkelman R, Bost J, Amos A, Mathyssek C, Miele V. Chronic traumatic encephalopathy in contact sports: a systematic review of all reported pathological cases. PLoS One. 2015 Feb 11;10(2):e0117338. doi: 10.1371/journal.pone.0117338
24. Shah EJ, Gurdziel K, Ruden DM. Mammalian Models of Traumatic Brain Injury and a Place for Drosophila in TBI Research. Front Neurosci. 2019 Apr 26;13:409. doi: 10.3389/fnins.2019.00409
25. Umile EM, Sandel ME, Alavi A, Terry CM, Plotkin RC. Dynamic imaging in mild traumatic brain injury: support for the theory of medial temporal vulnerability. Arch Phys Med Rehabil. 2002 Nov;83(11):1506-13. doi: 10.1053/apmr.2002.35092
26. Algattas H, Huang JH. Traumatic Brain Injury pathophysiology and treatments: early, intermediate, and late phases postinjury. Int J Mol Sci. 2013 Dec;15(1):309-41. doi: 10.3390/ijms15010309
27. Jain KK. Neuroprotection in traumatic brain injury. Drug Discov Today. 2008 Dec;13(23-24):1082-9. doi: 10.1016/j.drudis.2008.09.006
28. Bedi SS, Walker PA, Shah SK, Jimenez F, Thomas CP, Smith P, Hetz RA, Xue H, Pati S, Dash PK, Cox CS Jr. Autologous bone marrow mononuclear cells therapy attenuates activated microglial/macrophage response and improves spatial learning after traumatic brain injury. J Trauma Acute Care Surg. 2013 Sep;75(3):410-6. doi: 10.1097/TA.0b013e31829617c6
29. Richardson RM, Singh A, Sun D, Fillmore HL, Dietrich DW 3rd, Bullock MR. Stem cell biology in traumatic brain injury: effects of injury and strategies for repair. J Neurosurg. 2010 May;112(5):1125-38. doi: 10.3171/2009.4.JNS081087
30. Molcanyi M, Riess P, Bentz K, Maegele M, Hescheler J, Schäfer B, Trapp T, Neugebauer E, Klug N, Schäfer U. Trauma-associated inflammatory response impairs embryonic stem cell survival and integration after implantation into injured rat brain. J Neurotrauma. 2007 Apr;24(4):625-37. doi: 10.1089/neu.2006.0180
31. Cox CS Jr. Cellular therapy for traumatic neurological injury. Pediatr Res. 2018 Jan;83(1-2):325-332. doi: 10.1038/pr.2017.253
32. Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, Hazzi C, Stedeford T, Willing A, Freeman TB, Saporta S, Janssen W, Patel N, Cooper DR, Sanberg PR. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. Exp Neurol. 2000 Aug;164(2):247-56. doi: 10.1006/exnr.2000.7389

33. Riess P, Zhang C, Saatman KE, Laurer HL, Longhi LG, Raghupathi R, Lenzlinger PM, Lifshitz J, Boockvar J, Neugebauer E, Snyder EY, McIntosh TK. Transplanted neural stem cells survive, differentiate, and improve neurological motor function after experimental traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2002 Oct;51(4):1043-52; discussion 1052-4. doi: 10.1097/00006123-200210000-00035
34. Philips MF, Mattiasson G, Wieloch T, Björklund A, Johansson BB, Tomasevic G, Martínez-Serrano A, Lenzlinger PM, Sinson G, Grady MS, McIntosh TK. Neuroprotective and behavioral efficacy of nerve growth factor-transfected hippocampal progenitor cell transplants after experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2001 May;94(5):765-74. doi: 10.3171/jns.2001.94.5.0765
35. Zhang C, Saatman KE, Royo NC, Soltész KM, Millard M, Schouten JW, Motta M, Hoover RC, McMillan A, Watson DJ, Lee VM, Trojanowski JQ, McIntosh TK. Delayed transplantation of human neurons following brain injury in rats: a long-term graft survival and behavior study. *J Neurotrauma*. 2005 Dec;22(12):1456-74. doi: 10.1089/neu.2005.22.1456
36. Chiba S, Iwasaki Y, Sekino H, Suzuki N. Transplantation of motoneuron-enriched neural cells derived from mouse embryonic stem cells improves motor function of hemiplegic mice. *Cell Transplant*. 2003;12(5):457-68. doi: 10.3727/000000003108747019
37. Chiba S, Ikeda R, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Takeno M, Nagafuchi H, Tadokoro M, Sekino H, Hashimoto T, Suzuki N. Anatomical and functional recovery by embryonic stem cell-derived neural tissue of a mouse model of brain damage. *J Neurol Sci*. 2004 Apr 15;219(1-2):107-17. doi: 10.1016/j.jns.2004.01.006
38. Qu K, Ortoleva P. Understanding stem cell differentiation through self-organization theory. *J Theor Biol*. 2008 Feb 21;250(4):606-20. doi: 10.1016/j.jtbi.2007.10.019
39. Zhang R, Liu Y, Yan K, Chen L, Chen XR, Li P, Chen FF, Jiang XD. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2013 Aug 23;10:106. doi: 10.1186/1742-2094-10-106
40. Zhang ZX, Guan LX, Zhang K, Zhang Q, Dai LJ. A combined procedure to deliver autologous mesenchymal stromal cells to patients with traumatic brain injury. *Cytotherapy*. 2008;10(2):134-9. doi: 10.1080/14653240701883061
41. Cox CS Jr, Baumgartner JE, Harting MT, Worth LL, Walker PA, Shah SK, Ewing-Cobbs L, Hasan KM, Day MC, Lee D, Jimenez F, Gee A. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for severe traumatic brain injury in children. *Neurosurgery*. 2011 Mar;68(3):588-600. doi: 10.1227/NEU.0b013e318207734c
42. Cox CS Jr, Hetz RA, Liao GP, Aertker BM, Ewing-Cobbs L, Juranek J, Savitz SI, Jackson ML, Romanowska-Pawliczek AM, Triolo F, Dash PK, Pedroza C, Lee DA, Worth L, Aisiku IP, Choi HA, Holcomb JB, Kitagawa RS. Treatment of Severe Adult Traumatic Brain Injury Using Bone Marrow Mononuclear Cells. *Stem Cells*. 2017 Apr;35(4):1065-1079. doi: 10.1002/stem.2538
43. Steinberg GK, Kondziolka D, Bates D; SB623 Stroke Phase 1/2A Study Group. Response by Steinberg et al to Letter Regarding Article, «Clinical Outcomes of Transplanted Modified Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Stroke: A Phase 1/2A Study». *Stroke*. 2016 Dec;47(12):e269. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015209
44. Wang S, Cheng H, Dai G, Wang X, Hua R, Liu X, Wang P, Chen G, Yue W, An Y. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation significantly improves neurological function in patients with sequelae of traumatic brain injury. *Brain Res*. 2013 Sep 26;1532:76-84. doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.001
45. Ting AE, Mays RW, Frey MR, Hof WV, Medicetty S, Deans R. Therapeutic pathways of adult stem cell repair. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Jan;65(1):81-93. doi: 10.1016/j.critrevonc.2007.09.007
46. Mays RW, van't Hof W, Ting AE, Perry R, Deans R. Development of adult pluripotent stem cell therapies for ischemic injury and disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2007 Feb;7(2):173-84. doi: 10.1517/14712598.7.2.173
47. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, Dib N, Strumpf RK, Schulman SP, Gerstenblith G, DeMaria AN, Denktas AE, Gammon RS, Hermiller JB Jr, Reisman MA, Schaer GL, Sherman W. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 8;54(24):2277-86. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.055
48. Newman RE, Yoo D, LeRoux MA, Danilkovitch-Miagkova A. Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009 Jun;8(2):110-23. doi: 10.2174/187152809788462635