

СВОЙСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (обзор литературы и собственные данные)*

Малова Н. Г., Сиротенко Л. А., Кравчун Н. А.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМНУ»,
г. Харьков, Украина
iper_pharma@ukr.net*

В связи с перспективой широкого применения аутологичных СК (стволовых клеток) в регенеративной медицине и тканевой инженерии данная проблема приобретает большое значение в настоящее время. Для специалистов в области клеточной биологии, физиологии, трансплантологии, а также врачей различных специальностей свойства и терапевтический потенциал СК различного происхождения представляют большой интерес [1].

На сегодняшний день, открыты различные СК, локализованные как внутри органов и тканей, так и эндогенного по отношению к ним, происхождения, которые способны, с одной стороны, образовывать зрелые полноценные клетки, а с другой — влиять на резидентные СК при трансплантации [2]. Для клинического применения СК очень важным является их направ-

ленная регуляция на самообновление, пролиферацию и дифференцировку в желательный фенотип, с целью обеспечения полноценной заместительной терапии поврежденных клеток, тканей и даже органов. При этом следует отметить, что СК являются самыми ранними типами клеток в последовательной цепи процессов, обеспечивающих образование и поддержание клеточных линий человека [3]. Эти процессы включают пролиферацию клеток, их миграцию, дифференцировку, созревание и апоптоз [4].

Термин «стволовая клетка» ведет свое происхождение еще с 19–20 столетий. Впервые этот термин появился в научной литературе в 1868 году в работе Эрнста Геккеля [5], он использовал его в двух значениях: с одной стороны как одноклеточного предка всех многоклеточных организмов, а с дру-

* Работа выполнена в соответствии с плановой НИР ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» «Експериментальне обґрунтування застосування біологічно активних сполук різного походження для корекції аутоімунного ураження щитовидної залози» (№ госрегистрации 0114U001206).

Учреждением, финансирующим исследование, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 30.01.2018.

гой как оплодотворенную яйцеклетку, которая дает начало всем клеткам организма. В 20-м столетии русский ученый Максимов А. [6] использовал термин «стволовая клетка» для описания предшественников клеток крови. В дальнейшем было доказано существование гемопоэтических СК [7], способных пролиферировать практически до бесконечности — самообновляться и давать начало специализированным клеткам вследствие дифференциации. Клетки с этими свойствами были обнаружены в тканях эмбрионов, плодов, и взрослых позвоночных животных и человека [8–11].

Ученые Джон Герхарт [12] и Джеймс Томсон [13] в 1998 году впервые выделили СК из эмбриона человека и доказали их способность дифференцироваться в клетки трех зародышевых листков. По своей природе эти клетки являлись плюрипотентными и были способны к образованию всех типов клеток организма. Эти клетки образуются со 2-го по 11-й день развития оплодотворенной яйцеклетки из бластоцисты. Оплодотворенная клетка и клетки, которые появляются в первые несколько делений после оплодотворения, являются тотипотентными, так как они могут образовывать жизнеспособный эмбрион, включая плаценту. В течение последующих дней развития эти клетки становятся плюрипотентными [14]. СК большинства тканей являются мультипотентными — образуют несколько клеточных линий, присущих только данной ткани; олигопотентные — способны образовывать ограниченное число клеточных линий; унипотентные — образуют только один тип зрелых клеток.

Все СК способны нелимитировано делиться и оставаться в недифференцированном состоянии неопределенно длительное время. Их «бессмертность» обеспечивается присутствием в них фермента теломеразы, который добавляет особые повторяющиеся последовательности ДНК на участок теломер, которые укорачиваются при каждом делении [15].

СК способны к симметричному и несимметричному (асимметричному) делению. В процессе симметричного деления образуются только стволовые или комитирован-

ные клетки [16]. Деление СК, в процессе которого образуется одна стволовая клетка и одна клетка, способная к дифференциации, называется несимметричным.

Следовательно, СК способны образовывать различные типы клеток в организме во время раннего периода развития и роста, а также выступать в качестве системы внутреннего восстановления утраченных клеток, обладая способностью к нелимитированному делению и направленной дифференциации.

Между СК и ее окончательно дифференцированными потомками обычно есть несколько промежуточных клеток, которые характеризуются все увеличивающейся степенью специализации (комитированности). Они известны как транзиторные делящиеся клетки. СК являются относительно недифференцированными, и в большинстве тканей не способны выполнять специализированные функции дифференцированных клеток, которые они образуют. В большинстве тканей СК представляют минорные популяции, составляющие обычно не более 1–2 % от общего количества клеток. СК, как правило, находятся в специфическом микроокружении, которое называется «ниша» [17]. Ниша это *in vivo* микроокружение, которое регулирует выживание СК, ее самообновление, дифференциацию. Основные компоненты ниши включают аутокринные и паракринные факторы роста, межклеточные контакты с клетками «ниши» и внеклеточный матрикс.

Из всего разнообразия СК организма млекопитающих, в том числе человека, выделяются эмбриональные СК (ЭСК), происходящие из единичных бластомеров, внутренней клеточной массы бластоцисты, эпибласта, морулы, а также из зародышевых клеток, т. е. из популяций, которые возникают еще до появления специфических тканей. Эти СК не имеют ограничений в программе развития, способны дифференцироваться в любые производные всех трех зародышевых листков (экто-, мезо- и энтодермы) и отличаются высокой подвижностью. Все остальные СК (в разных работах их называют региональными, резервными, соматическими или взрослыми).

СК этой группы обычно образуют потомки, дифференцирующиеся в клетки того региона (органа, ткани) из которого они были выделены [18].

Ранее считалось, что региональные СК во взрослом организме способны дифференцироваться только в тип клеток, гистогенетически связанные с тканью, из которой они были выделены (ортодоксальные дифференцировки). В последние годы появляется все больше данных, предполагающих либо высокую неортодоксальную пластичность этих клеток, либо свидетельствующих о гетерогенности региональных СК в составе ткани [2].

Наиболее изученным типом региональных СК являются мезенхимальные стромальные клетки (МСК) уже применяющиеся в клеточной терапии. МСК характеризуются высокой пластичностью в пределах тканей мезенхимальной природы, что позволяет использовать их для замещения и восстановления функции поврежденных тканей, прежде всего, кости, хряща, скелетных мышц, а также в лечении редкой генетической патологии — незавершенного остеогенеза [19]. Кроме того, МСК можно применять с целью подавления иммунных конфликтов при аллогенной трансплантации и тяжелых аутоиммунных процессах. Известно, что эти клетки способны подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, стимулированную аллогенными лимфоцитами периферической крови или митогенами, что может найти широкое применение в трансплантологии для продления сроков функционирования аллогенного трансплантата. Получены доказательства того, что МСК, благодаря отсутствию экспрессии антигенов HLA класса II, являются неиммуногенными или слабо иммуногенными клетками. В связи с этим они не вызывают иммунного ответа *in vivo* и не провоцируют острого отторжения *in vivo*. Следовательно, МСК обладают большим преимуществом перед другими типами клеток, так как могут безопасно использоваться для аллогенного введения, а также и то, что получение и применение их лишено этических и иммунологических проблем, что для регенеративной медицины является очевидным

преимуществом. В частности, их можно применять в остром периоде заболевания, например, при инфаркте миокарда или инсульте [20].

Имеются клинические данные о дифференцировке аллогенных клеток костномозгового (КМ) происхождения в сердечные миоциты. Например, у 8 мужчин, получивших трансплантат сердца женщин, выявили наличие высоких показателей химеризма в ткани сердца [21]. До 18 % миоцитов 20 % клеток артериол венечных артерий и 14 % клеток капилляров экспрессировали γ -хромосому. Некоторые авторы провели подкожные введения нефракционированных клеток аутологичного КМ в качестве основного метода лечения острого инфаркта миокарда [22].

Другие авторы сообщили о результатах внутрикоронарного вливания аутологичных нефракционированных прогениторных клеток КМ или крови в качестве стимуляторов ангиогенеза при ишемической болезни сердца [23]. Все эти работы показали, что внутрисердечное вливание клеток аутологичного КМ является безопасной и приемлемой процедурой. К аналогичным выводам пришли авторы работ [24].

На основании приведенных данных можно заключить, что как в нормальном, так и в патологически измененном сердце взрослых содержатся мультипотентные СК с фенотипом $\text{Lin}^{-}\text{cKit}^{+}$, которые могут вызывать образование эндотелиальных, гладких мышечных клеток и функционирующих кардиомиоцитов.

В регенерации поврежденной мышцы сердца могут также участвовать миобласты, мезенхимальные СККМ, способные отвечать на сигнальную регуляцию сердца, мигрировать в участок повреждения и давать дифференцированно, в нужном направлении, потомство. Внутрисердечная трансплантация клеток аутологично КМ больным с хронической ишемией миокарда является безопасной и приемлемой процедурой, значительно улучшающей исход лечения больных.

Генетическая модификация может повысить выживаемость трансплантированных СК в ишемической ткани сердца.

На сегодняшний день накоплен уже достаточный экспериментальный материал, позволяющий рассматривать клеточную терапию в качестве метода лечения мышечных патологий. Применение СК для лечения миопатий имеет высокий терапевтический потенциал. Этот метод предлагает использование клеток, способных восполнить недостаток миогенных волокон и снизить мышечную атрофию [25].

Клеточная терапия также показала хорошие результаты при заболеваниях костной системы. Так, младенцам, больным врожденной хрупкостью костей (*ostegenesis imperfectum*), вызванной дисбалансом в костной ткани, после разрушения их КМ вводили трансплантанты КМ здоровых доноров. Спустя 3 месяца у всех детей обнаружили улучшение показателей минерального состава костей по всему телу, сопровождающееся стимуляцией роста и уменьшением числа переломов [19].

В настоящее время появляется много работ, в которых обсуждается возможность применения клеточной терапии при заболеваниях почек. Клеточная терапия может быть успешной стратегией, обеспечивающей динамический и индивидуализированный терапевтический подход. Источниками СК для почечной терапии могут быть КМ взрослых и фетальные ткани, включая метанефрическую мезенхиму и мезонефроз. Системно вводимые СК могут разрастаться в местах почечного заболевания или повреждения и дифференцироваться в клетки, подобные гломерулярным, мезангиальным и тубулярным клеткам [26]. Некоторые авторы описывают применение стволовых прогениторных клеток человека для лечения острой и хронической недостаточности почек как добавочного средства для успешного обновления процессов гемодиализа и гемофильтрации [27].

Кроме того, на моделях хронической печеночной недостаточности (цирроз, алкогольное поражение печени и др.) было убедительно показано частичное восстановление структуры и функции печени после трансплантации фетальных клеток [28]. Эти и многие другие исследования свидетельствуют о возможности функцио-

нальной коррекции патологии печени, связанной с дефицитом гепатоцитов, путем клеточной терапии фетальными клетками. В ряде стран, в том числе и в Украине, проводятся клинические испытания препаратов фетальных клеток печени для лечения гепатических, гематологических, эндокринных и других патологий [29].

На сегодня целый ряд работ посвящен применению в эксперименте и клинике клеток печени плода человека. По данным [30], эти препараты не только положительно влияют на углеводный обмен, но также и иммунологический статус, увеличивая общее количество лимфоцитов, повышая содержание Т-лимфоцитов и изменяя соотношение субпопуляций лимфоцитов. У больных с диабетической ретинопатией после введения криоконсервированных клеток печени плодов объективная картина изменялась в течение 2–3 суток. Во всех случаях наблюдали рассасывание свежего гемофтальма без выраженных пролиферативных изменений в стекловидном теле или кровоизлияний (преретинальных и ретинальных). Все пациенты отмечали улучшение зрительных функций. У них нормализовались иммунологические показатели крови, отмечалась стабилизация показателей глюкозы крови [31].

В последнее десятилетие огромное внимание уделяется применению генной терапии и стволовых клеток при лечении эндокринных заболеваний, в частности сахарного диабета — и это, наверное, одно из особо перспективных научных направлений XXI века. Институтом эндокринологии и обмена веществ им. В. Н. Комиссаренко НАМН Украины совместно с Институтом молекулярной биологии и генетики НАН Украины на модели стрептозотоцин-индуцированного диабета у животных начаты исследования по применению генно-терапевтической коррекции дефицита инсулина путем введения в организм молекулярной конструкции с функционально активным геном преинсулина человека, которая может обеспечить синтез инсулина в неспецифических здоровых клетках [32].

В настоящее время не существует 100 % эффективного метода лечения СД. Введе-

ние инсулина не воссоздает в полной мере той регуляции, с которой β -клетки контролируют обмен глюкозы, в связи с чем, у больных развиваются осложнения. В прошлом для лечения сахарного диабета применялась трансплантация островков Лангерганса, но этот метод имел ограниченное применение из-за сложности получения донорской панкреатической ткани и иммунного отторжения трансплантата. Для эффективного замещения погибших клеток островков необходимы новые источники клеток, и такую возможность предоставляют клеточные препараты, содержащие мультипотентные клетки, способные к дифференцировке в эндокринные клетки островков ПЖ (поджелудочной железы).

Среди источников мультипотентных клеток многие авторы долго отдавали предпочтение панкреатическим клеткам взрослого, у которых можно получить инсулин-продуцирующие клетки как *in vitro*, так и *in vivo* [33]. Однако эти направления регенеративной медицины были лимитированы возможностями размножения и направленной дифференцировки СК ПЖ [34]. В эксперименте на крысах предпринимались попытки индукции аутологичных овальных клеток печени в эндокринные β -клетки для лечения сахарного диабета (СД) 1 типа. Поскольку было установлено, что ведущими транскрипционными факторами в развитии и дифференцировке панкреатических островков являются панкреатические и дуоденальные гомеобокс-содержащие гены Pdx-1, предположили, что трансфекция аденовирусной конструкции с этими генами в клетки печени индуцирует последние к дифференцировке в инсулин-продуцирующие клетки [35].

Действительно, в печени подопытных крыс были обнаружены инсулин-позитивные клетки, которые морфологически напоминали овальные клетки и давали позитивную реакцию на их маркеры — Thy-1 и цитокератин-19. У пролеченных этими клетками крыс, снижался уровень гипергликемии, нормализовался вес тела и уровень липидов в крови [36].

Авторы работы исследовали влияние на течение впервые диагностированного

СД 1 типа высокодозовой иммуносупрессии и аутологичной немиелоаблятивной трансплантации ГСК (гемопоэтическая СК). У больных проводили мобилизацию ГСК обработкой циклофосфамидом и G-CSF (колониестимулирующий фактор гранулоцитов). Затем эти клетки выделяли из периферической крови и криоконсервировали [36]. После аутологичной трансплантации 14 из 15 больных стали инсулиннезависимыми в среднем на протяжении 19 месяцев. Уровень в крови антител к глутаматдекарбоксилазе снижался в среднем через 6 месяцев и оставался стабильным через 12–24 месяца [34].

Trivedi и соавторы [37], для лечения СД, использовали трансплантацию ГСК в комбинации с мезенхимальными СК, выделенными из жировой ткани. У всех пациентов трансплантация прошла успешно и без осложнений. Доза необходимого экзогенного инсулина снизилась на 30-50%, а содержание в плазме С-пептида возросло в 4–26 раз.

Многие экспериментальные работы по клеточной терапии СД характеризуются временными положительными эффектами [38], при анализе тканей ПЖ была отмечена повышенная пролиферативная активность и регенерация β -клеток. Другие авторы [39] сообщили, что инъекция мезенхимальных спленоцитов и полного адьюванта Фрейнда диабетическим мышам NOD подавляли проявления аутоиммунитета и восстанавливали нормогликемию. У этих животных вновь образовывались островки ПЖ, секретирующие инсулин.

После лечения мышей NOD с диабетом — модели инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) — методом трансплантации клеток КМ авторами сделано заключение, что трансплантация КМ обеспечивает возможность пролиферации β -клеток или их предшественников в виде адаптивной реакции [40]. Таким образом, клеточные технологии могут использоваться в лечении не только ИЗСД, но и других типов и вариантов СД, обусловленных разрушением или генетическими дефектами β -клеток, что любые способы клеточной терапии ИЗСД, направленные на увеличе-

ние количества β -клеток, останутся малоэффективными до тех пор, пока не будут найдены способы подавления аутоиммунной реакции против β -клеток [38]. В настоящее время уже проводятся клинические испытания препаратов, подавляющих образование или функцию аутореактивных В- и Т-лимфоцитов у больных ИЗСД, либо индуцирующих толерантность к антигенам β -клеток. Успехи в этом направлении позволят стимулировать *in vivo* эндогенно ПЖ, или применять полученные *in vitro* новообразованные β -клетки для трансплантации больным.

Аутоиммунные заболевания в настоящее время занимают ведущее место в списке тяжелых заболеваний [41]. Определенные ткани ограждены гистогематическими барьерами (половые железы, ткани глаза, мозга, щитовидной железы и др.). При созревании иммунной системы антигены таких тканей не контактируют с лимфоцитами организма, вследствие чего, не происходит элиминации соответствующих клонов клеток. Нарушение гистогематического барьера приводит к попаданию антигенов в кровотоки, собственные иммунокомпетентные клетки распознают их как чужеродные и запускают весь механизм иммунного ответа [42].

К таким органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям относится аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб).

На сегодняшний день при лечении АИТ используют нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, препараты гормонов щитовидной железы, корректоры иммунитета, витамины, адаптогены, микроэлементы, а при значительной гиперплазии щитовидной железы — проводят оперативное лечение [43].

При этом нужно отметить, что специфическая терапия АИТ не разработана. Несмотря на современные достижения медицины, эндокринология пока не имеет длительно действующих эффективных и безопасных методов коррекции аутоиммунной патологии щитовидной железы, при которых процесс не прогрессировал бы до гипотиреоза. Поэтому достаточно акту-

альным является поиск новых методов коррекции данной патологии, в частности среди средств клеточной терапии.

Целью данной работы было изучение эффективности действия стволовых клеток на морфофункциональное состояние щитовидной железы и иммунной системы у крыс с экспериментальным АИТ.

Исследование было проведено на 80 половозрелых самцах крыс массой тела 220–280 г. Экспериментальный АИТ у крыс вызывали путем четырехкратной иммунизации животных антигеном щитовидной железы (ЩЗ) человека в комбинации с полным адъювантом Фрейнда. Крысам с АИТ после окончания иммунизации вводили культуру криоконсервированных МСК ISED Body (СК) предоставленных ГУ «Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины», выделенных из тканей тела 15-дневных эмбрионов крыс популяции Вистар из расчета 500 тысяч клеток на животное, вводили однократно внутривенно инсулиновым шприцем в хвостовую вену. Морфофункциональные особенности ЩЗ изучали в динамике от 7 дней до 1 месяца после введения СК на фоне иммунизации. Измеряли уровень тиреоидных гормонов, антител к тиреоглобулину (АТ ТГ) и тиреоидной пероксидазе (АТ ТПО), изучали показатели иммунограммы и гистологических препаратов. Гистологические препараты выполнены на санном микротоме «Reichert» (Австрия). Серийные срезы (толщиной 7–10 мкм) окрашивались гематоксилином Вейгерта, эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Гистологическую структуру клеток и межклеточного матрикса анализировали с использованием светового микроскопа «Primo Star» («Carl Zeiss»), фотографии делали при помощи цифрового фотоаппарата «Canon Power Short A510».

Полученные в ходе эксперимента данные обрабатывали методом вариационной статистики. Статистическую обработку проводили с помощью параметрических методов. Нормальность распределения переменных определяли при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения показателей, которые характеризовались

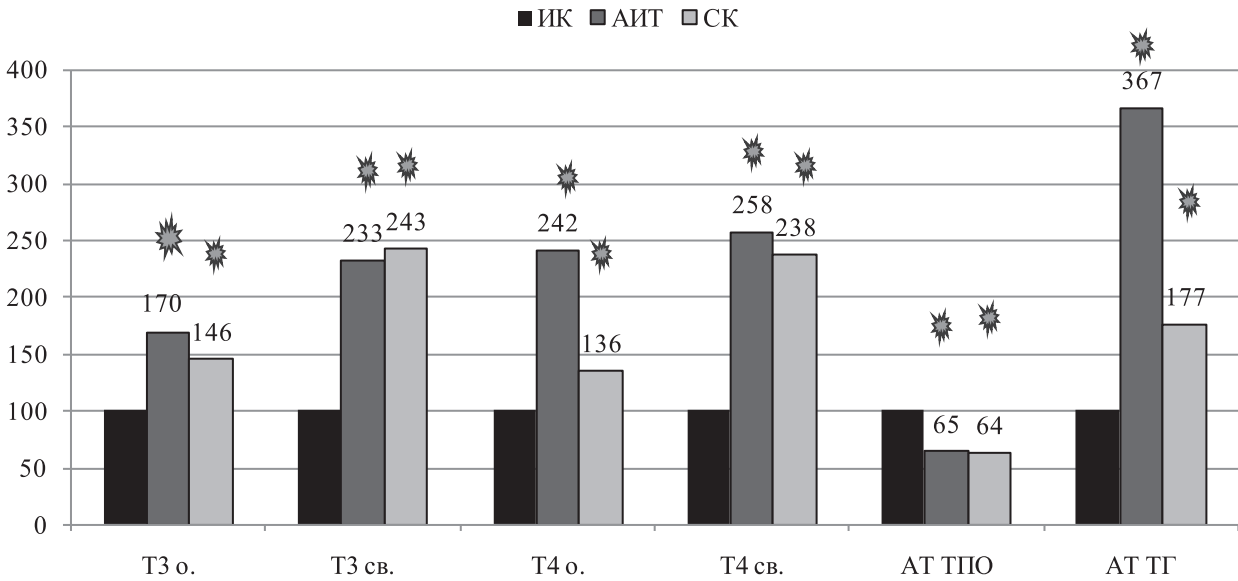


Рис. 1. Уровень свободных и общих фракций тиреоидных гормонов и антител к ТПО и ТГ у самцов крыс (% от уровня интактного контроля)

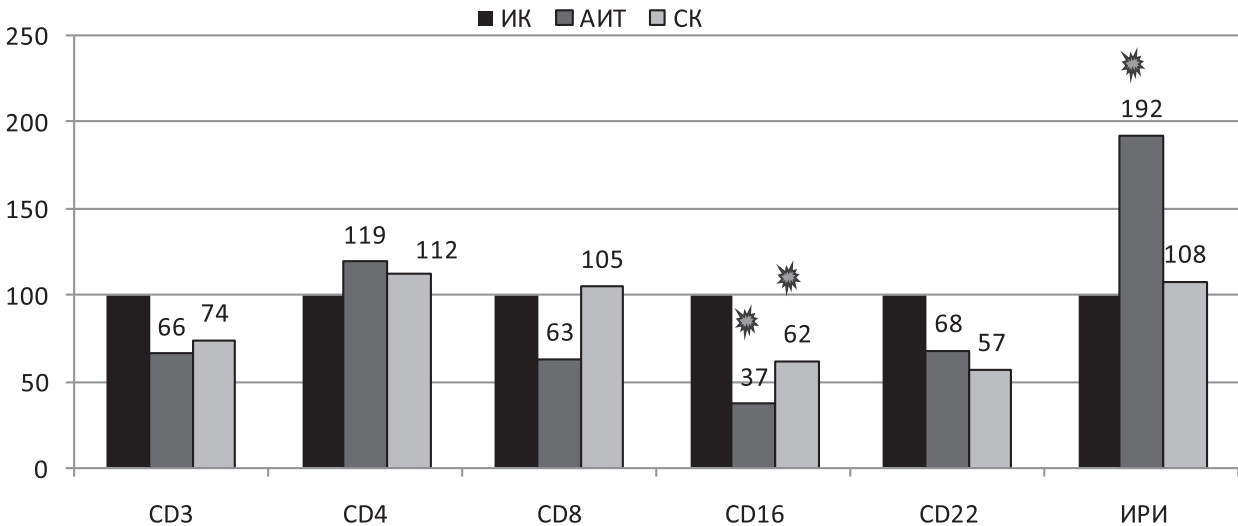


Рис. 2. Уровень субпопуляций Т- и В-лимфоцитов крыс (% от уровня интактного контроля)

нормальным распределением, применяли непарный t критерий Стьюдента. Данные приведены как среднее значение \pm арифметическая ошибка среднего $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$. Разница считалась достоверной при $p < 0,05$ [44].

Моделирование АИТ у крыс вызывало достоверное повышение всех фракций тиреоидных гормонов, а также АТ ТГ. Уровень АТ ТПО достоверно не изменялся относительно контрольных животных, что вполне совпадает с клиническими проявлениями АИТ (рис. 1).

При изучении иммунограмм животных с экспериментальным АИТ определяли сни-

жение общего количества Т-лимфоцитов, повышение уровня Т-хелперной активности и снижение Т-супрессорной активности, в результате чего возрастал иммунорегуляторный индекс. Нарушение этого соотношения также подтверждает развитие АИТ.

Эти данные также подтверждаются морфологическими изменениями в структуре ЩЖ у крыс с АИТ.

На рисунке 3а представлена структура ЩЖ интактного животного, которая имеет четко выраженное фолликулярное строение.

У крыс с экспериментальным АИТ (рис. 3б) гистологически определяются оча-

ги лимфоидной инфильтрации и деструкции ЩЖ с участками спадающихся фолликулов с отсутствием коллоида. Выявленные изменения структуры ЩЖ подтверждают адекватность выбранной модели АИТ.

Через 1 месяц после введение СК результаты гормональных исследований показали, что содержание тиреоидных гормонов достоверно отличалось от таковых при АИТ (см. рис. 1). Определялось достоверное снижение общего тироксина, а также тенденция к нормализации концентрации свободного тироксина в сыворотке крови. Однако при этом содержание трийодтиронина оставалось на уровне аналогичном у крыс с АИТ, очевидно за счет его внутитиреоидальной конверсии.

Показатели иммунограммы животных, которым вводили СК, указывали на иммуносупрессорную активность СК, происходило достоверное повышение уровня СД8

по сравнению с животными, у которых моделировали АИТ. Иммунорегуляторный индекс у крыс этой группы соответствовал показателям контрольных животных (см. рис. 2). Отмечалось так же снижение уровня общих В-лимфоцитов, ответственных за антителообразующую активность, и уменьшение количества АТ ТГ.

Морфологические исследования ЩЖ животных, которым вводили СК, подтвердили тенденцию к нормализации ее структуры. На гистопрепаратах практически не определялась лимфоцитарная инфильтрация, значительные участки занимала новообразованная фолликулярная ткань ЩЖ (рис. 3 в, 3 г).

Таким образом, введение стволовых клеток животным с АИТ приводит к снижению уровня АТ ТГ в сыворотке крови и нормализации иммунорегуляторного индекса. СК способствуют восстановлению

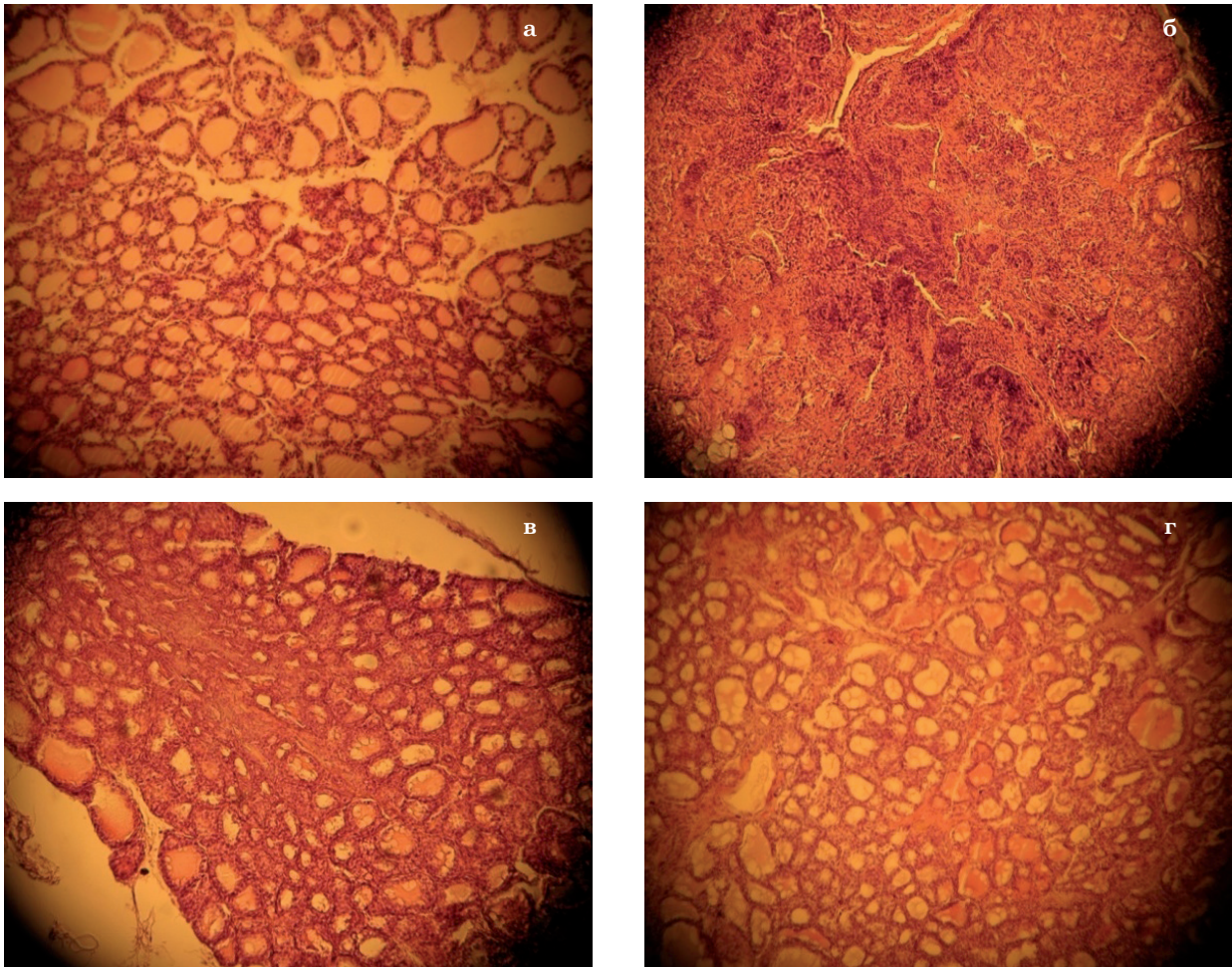


Рис. 3. Микрофото: окраска гематоксилин-эозином, ок. 10, об. 10. Щитовидная железа интактной крысы (а), АИТ через 14 суток (б), после введения СК (в, г)

фолликулярной структуры ЩЖ крыс и нормализуют уровень тиреоидных гормонов. Это указывает на положительный эффект

такой коррекции и перспективность данного направления при поиске новых способов лечения тиреопатий.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Grishhenko VI. *Zhurn AMN Ukraini* 2004; 10 (2): 253-258.
- Petrenko AJu, Hunov JuA, Ivanov JeN. Stvolovye kletki. Svoystva i perspektivy klinicheskogo primeneniya: monografija, *Lugansk*, 2011: 365 p.
- Kuharchuk AL, Radchenko VV, Sirman VM. Stvolovye kletki: jeksperiment, teorija, klinika. Jembrional'nye, mezenhimal'nye, nejral'nye i gemopojeticheskie stvolovye kletki, *Chernovcy*, 2004: 505 p.
- Petrenko AJu, Petrenko JuA, Skorobogatova NG, et al. *Transplantologija* 2008; 10 (1): 84-86.
- Ramalho-Santos M, Willnbring H. *All Stem Cell* 2007; 1 (1): 35-38.
- Maximov A. *Folia Haematol (Leipzig)* 1909; 8: 125-134.
- Becker AJ, Mc Culloch EA, Till JE. *Nature* 1963; 197 (4866): 452-454.
- Evans MJ, Kaufman MH. *Nature* 1981; 292 (5819): 154-156.
- Martin G. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78 (12): 7634-7638.
- O'Donoghue K, Frisk NM. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004; 21: 853-857.
- Young HE, Black JrAC. *Anat Rec* 2004; 276 A (1): 75-102.
- Gearhart J. *Science* 1998; 282 (5391): 1061-1062.
- Thomson JA, et al. *Science* 1998; 282(5391): 1145-1147.
- Sadler TW. *Lang man's medical embryology, Philadelphia*, 2009: 385 p.
- Hiayama E, Hiyama K. *Br J Cancer* 2007; 96 (7): 1020-1024.
- Morrison SJ, Kimble J. *Nature* 2006; 441 (7097): 1068-1074.
- Fuchs E, Tumber T, Guasch G. *Cell* 2004; 116 (6): 639-648.
- Wagers AJ, Weissman IL. *Cell* 2004; 116 (5): 639-648.
- Kuharchuk AL. *Transplantologija* 2004; 7 (3): 70-92.
- UQuaini F, Urbanek K, Beltrami AP, et al. *New Engl J Med* 2002; 346: 5-15.
- Tse HF, Kwong YL, Chan JK, et al. *Lancet* 2003; 361: 47-49.
- Tomoda H, Aoki N. *Clin Cardiol* 2003; 26: 455-457.
- Kawada H, Fujita J, Kinijo K, et al. *Blood* 2004; 104 (12): 3581-3587.
- Torrente Y, Belicchi M, Sampaolesi M, et al. *J Clin Invest Acad Sci USA* 1999; 96: 9089-9094.
- Hovatta O, Mikkola M, Gertow K, et al. *Human Reprod* 2003; 18 (7): 1404-1409.
- Mollura DJ, Hare JM, Rabb H. *Am J Kidney Dis* 2003; 2 (5): 111-117.
- Humes HD, Szcypka MS. *Transpl Immunol* 2004; 12 (3-4): 219-227.
- Otchenashko OV, Bozhkov AI, Petrenko AJu. *Ukr Biohim Zhurn* 2002; 75 (3): 121-126.
- Petrenko AJu, Grishhenko VI, Otchenashko OV, et al. *Mezhdunar Med Zhurn* 2003; 9 (3): 121-126.
- Dithl A. *Immunol Rev* 2000; 174: 160-168.
- Demin JuA, Petrenko AJu. *Med Mezhdunar Zhurn* 2001; 2: 94-96.
- Tron'ko MD. *Endokrinologija* 2015; 20 (1): 373-380.
- Choi Y, Ta M, Atouf F, et al. *Stem Cells* 2004; 22 (6): 1070-1084.
- Hussain MA, Theise TB. *Lancet* 2004; 364: 204-205.
- Moriscot C, de Fraipont F, Richard MJ, et al. *Stem Cells* 2005; 23 (4): 594-603.
- Verda L, Kim DA, Ikehara S, et al. *Stem Cells* 2008; 26 (2): 1-6.
- Trivedi HL, Vanikar AV, Thakker U, et al. *Transplant Proc* 2008; 40 (4): 5-9.
- Trucco M. *J Clin Invest* 2005; 124: 5-12.
- Zorina TD, Subbotin VM, Bertera S, et al. *Stem Cells* 2003; 21: 377-388.
- Jiang R, Han Z, Zhuo G, et al. *Front Med* 2007; 5 (1): 94-100.
- Benvenga S, Antonelli A, Vita R. *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16 (4): 319-340.
- Ljampert IM. *Vestn AMN SSSR* 1988; 5: 12-20.
- Efraimidis G, Tijssen JG, Brosschot JF. *Psychoneuroendocrinol* 2012; 37: 1191-1198.
- Glanc C. *Mediko-biologicheskaja statistika, Moskva*, 1998: 459 p.

**СВОЙСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
(обзор литературы и собственные данные)**

Малова Н. Г., Сиротенко Л. А., Кравчун Н. А.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина
ipep_pharma@ukr.net*

Обзор посвящен свойствам стволовых клеток, и перспективам их применения в разных областях медицины, в частности в эндокринологии. В работе так же представлены результаты собственных исследований, которые обосновывают эффективность применения стволовых клеток при аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Ключевые слова: стволовые клетки, эндокринная патология, аутоиммунные заболевания.

**ВЛАСТИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ
СЛОВБУРОВИХ КЛІТИН
(огляд літератури та власні дані)**

Малова Н. Г., Сиротенко Л. А., Кравчун Н. О.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
ipep_pharma@ukr.net*

Огляд присвячений властивостям стовбурових клітин та перспективам їх застосування в різних галузях медицини, а саме в ендокринології. В роботі також подані результати власних досліджень, що обґрунтовують ефективність застосування стовбурових клітин при автоімунній патології щитовидної залози.

Ключові слова: стовбурові клітини, ендокринна патологія, автоімунні захворювання.

**PROPERTIES AND PROSPECTS
OF STEM CELL APPLICATION
(review and own data)**

N. G. Malova, L. A. Sirotenko, N. A. Kravchun

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine
ipep_pharma@ukr.net*

The review is devoted to the properties of stem cells, and the prospects of their application in different fields of medicine, and in particular in endocrinology. The paper also presents the results of our own studies, which justify the effectiveness of the use of stem cells in the autoimmune pathology of the thyroid gland.

Key words: stem cells, endocrine pathology, autoimmune diseases.