

ДАЙДЖЕСТ ІНСТИТУТУ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ **STEM CELLS REVIEW**

STEMCELL[®]
CLINIC

CRYOBANK[®]

TiLa[®]
clinic

PLACENTA[®]
STEMCELL LAB

R&D[®]
CENTRE

CENTRE OF
SCIENCE

**Клітинна терапія
у лікуванні непліддя**

**Інститут клітинної терапії
представляв Україну
на Cord Blood Connect 2021**

**Біоінженерія органів
зі стовбурових клітин:
реалії та перспективи**

#1(5)/2022



Інститут клітинної терапії представляв Україну на Cord Blood Connect 2021

23 та 30 вересня 2021 р. в США проходив **Всесвітній конгрес з пуповинної крові Cord Blood Connect**, це основна щорічна подія в галузі біобанкінгу та клінічного застосування перинатальних тканин (пуповина, плацента, пуповинна кров). Організатором заходу була авторитетна міжнародна організація Cord Blood Association, активним членом якої є Інститут клітинної терапії.

У Конгресі взяли участь як корифеї галузі, так і представники основних біобанків світу (країни ЄС, Азії, Африки, Латинської Америки, США). Президентом Конгресу була професор Джоан Куртзберг (університет Дьюка, США), що виконала першу у світі нерідну трансплантацію пуповинної крові та започаткувала застосування цього біоматеріалу в дитячій неврології.

Під час сесійних засідань обговорювалися питання оптимізації результатів клінічного застосування стовбурових клітин пуповинної крові, збільшення доступності трансплантатів та пришвидшення їх забезпечення пацієнтам, можливості застосування пуповинної крові при лейкемії у дорослих, перспективи створення нових клітинних препаратів для регенеративної терапії, економічні аспекти клітинного біобанкінгу та терапії.

Низка доповідей була присвячена можливостям застосування пуповинної крові та тканини пуповини в лікуванні гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку та аутизму. Відзначено ефективність застосування стовбурових клітин пуповинної крові у лікуванні дитячого церебрального паралічу. Представлено та обговорено досвід трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин пуповинної крові в Японії.

Інститут клітинної терапії виступив із доповіддю **«18 років досвіду біобанкінгу та клінічного застосування пуповинної крові в Україні»**, яку представила к.мед.н., доц. Христина Насадюк. Ця наукова праця Інституту клітинної терапії опублікована в провідному журналі галузі Stem Cells Translational Medicine.

Нові знання та know-how, отримані на Cord Blood Connect, будуть впроваджені в діяльність Кріобанку Інституту клітинної терапії.



Інститут клітинної терапії представляв Україну на черговій нараді CBA

Cord Blood Association (CBA) – це авторитетна міжнародна організація, що об'єднує ліцензовані банки пуповинної крові з усього світу та кращих фахівців галузі. Організація сприяє розвитку публічних та приватних банків пуповинної крові та ширшому застосуванню препаратів стовбурових клітин, із них виділених.

Інститут клітинної терапії є дійсним членом Cord Blood Association, і у 2021 р. вже двічі був єдиним представником від України на міжнародних нарадах організації, присвячених актуальним питанням кріоконсервування пуповинної крові та перинатальних тканин (пуповина, плацента). Остання нарада стосувалася температурного режиму збору, транспортування, обробки та кріозберігання пуповинної крові.

Нараду, що у зв'язку з дотриманням протиепідемічних вимог через пандемію COVID-19 проходила онлайн, модерували Філіп Джонсон, директор з виробництва та науковий директор Queensland Cord Blood Bank з Австралії та Патрік Трепаньєєр, дослідник стовбурових клітин з Héma-Québec Cord Blood Bank з Канади.

Учасниками обговорення були представники провідних банків пуповинної крові США, Бразилії, Об'єднаного Королівства Великобританії та Північної Ірландії, Португалії, Німеччини, Польщі, Південноафриканської республіки, Сінгапуру.

Досвід провідних біобанків протидії небажаним перепадам температури на всіх етапах заготівлі пуповинної крові (від пологової зали до розміщення у рідкому азоті) впроваджено у щоденну діяльність Кріобанку Інституту клітинної терапії.



Новини з галузі клінічного застосування пуповинної крові (за матеріалами Всесвітнього конгресу з пуповинної крові Cord Blood Connect)

Наукову доповідь Інституту клітинної терапії включено до програми Всесвітнього конгресу з пуповинної крові Cord Blood Connect-2021, і було представлено на цьому важливому заході. Новини Всесвітнього конгресу з пуповинної крові 2021 будуть висвітлені в наступному номері Дайджесту, а поки що пропонуємо згадати основні здобутки галузі, представлені у 2020 р.

Надзвичайно цікавими були роботи з університету Дьюка (США). Зокрема, робота Hyunjung Min та співавторів, присвячена терапевтичним можливостям мезенхімальних стовбурових клітин пуповини у лікуванні неврологічних захворювань. Вченими показано протизапальний ефект мезенхімальних стовбурових клітин, тож практичне значення даної роботи не лише у створенні нових

вже застосовується для лікування людей, хворих на лейкоцистоз, в рамках 1 фази клінічного дослідження.

Група вчених з університету Монашу (Австралія) Tayla Penny та співавтори в експериментальних дослідженнях на щурах з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку, яке у людей призводить до дитячого церебрального паралічу та аутизму, показали значний терапевтичний ефект багатократного застосування пуповинної крові, а саме запобігання зниженню маси головного мозку, зменшення запалення в центральній нервовій системі та поведінкових розладів. За даними вчених, багатократні інфузії пуповинної крові ефективніші, ніж одноразові.

Einat Galamidi-Cohen в співавторстві з дослідниками з Ізраїлю та США на основі проведених досліджень зробили висновок, що вік донора впливає на результат трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Таким чином, застосування пуповинної крові, зібраної при народженні, може запобігти ускладненням, що мають місце при застосуванні гемопоетичних стовбурових клітин від донорів старшого віку.

Застосування пуповинної крові, зібраної при народженні, може запобігти ускладненням, що мають місце при застосуванні гемопоетичних стовбурових клітин від донорів старшого віку.

підходів до лікування розсіяного склерозу, але й вивченні протизапальної дії клітинної терапії, що важливо і для лікування COVID-19.

Arjun Saha та співавтори також з університету Дьюка (США) створили клітинний препарат DUOC-01 з пуповинної крові, що містить клітини, схожі до макрофагів. В дослідженнях на мишах було показано, що препарат пуповинної крові сприяє відновленню мієлінових оболонок нервів, що поражаються, зокрема, при розсіяному склерозі. Препарат

Rachel Hollowell та співавтори (університет Дьюка (США) провели дослідження можливих побічних реакцій інфузій пуповинної крові. Спостереження охопило дітей з неврологічними захворюваннями, що лікувалися на базі вищезгаданого університету. Пацієнтам застосовувалися власні стовбурові клітини пуповинної крові або від сиблінгів (братів чи сестер), сумісні за системою HLA. Небажані реакції на інфузію виникали лише у 10% дітей, але ці посттрансфузійні ускладнення були незначними, і їх вдалося взяти під контроль. Таким чином

вчені зробили висновок про безпечність застосування пуповинної крові, зокрема у дітей з неврологічними захворюваннями.

Belen Alvarez-Palomo та співавтори з Іспанії розглянули можливість культивування клітин ендотеліальних попередників пуповинної крові з можливістю їх подальшого клінічного застосування. Адже, як відомо, пуповинна кров, крім гемопоетичних та мезенхімальних стовбурових клітин, містить клітини ендотеліальні попередники, перспективні для клітинної терапії та біоінженерії, зокрема відновлення судин та кісток, створення штучних судинних структур чи лікування ран. Вченими розроблено ефективний протокол виділення клітин ендотеліальних попередників із замороженої пуповинної крові.

Frances Verter та Pedro Silva Couto з авторитетної освітньої організації в галузі біобанкінгу пуповинної крові опублікували роботу, присвячену застосуванню перинатальних тканин у лікуванні COVID-19. Так, лише в першій половині 2020 року у 22 країнах світу було зареєстровано 111 клінічних досліджень, в яких для лікування COVID-19 застосовувалася клітинна терапія. В більшості випадків використовуються мезенхімальні стовбурові клітини. У 79% випадків застосовуються мезенхімальні стовбурові клітини перинатальних тканин (пуповина, плацента).

Ngairé Elwood та співавтори з Австралії повідомили про підвищення актуальності застосування пуповинної крові в умовах пандемії COVID-19. Пандемія COVID-19, як виявилось, негативно вплинула на доступність та транспорт трансплантатів кісткового мозку, тоді як кріоконсервовані трансплантати пуповинної крові негайно готові до застосування, і можуть транспортуватися в замороженому стані. Відзначено, що трансплантаційна активність, пов'язана із застосуванням пуповинної крові, значно зросла в 2020 році порівняно з аналогічним періодом 2019 року, особливо в Австралії.

Обмеженням при застосуванні пуповинної крові в гематологічній трансплантології довгий час вважався її відносно невеликий об'єм та повільніше відновлення кровотворення у реципієнта, хоча і нижчий ризик розвитку синдрому «трансплантат проти хазяїна». Проте, розвиток технологій експансії (розмноження) гемопоетичних стовбурових клітин дозволяє вирішувати ці проблеми. Так, Maude Dumont-Lagace та група дослідників з Канади вивчили ефективність трансплантації препарату розмножених клітин пуповинної крові UM171. Порівняно 20 пацієнтів, яким виконали трансплантацію UM171- розмножених клітин пуповинної крові з 12 пацієнтами після трансплантації неманіпульованих клітин з цього ж біоматеріалу. У хворих після трансплантації UM171-розмножених клітин пуповинної крові відзначено швидше відновлення Т-клітинного імунітету, а отже кращий протівірусний захист, нижчу частоту розвитку синдрому «трансплантат проти хазяїна» та інфекційних ускладнень.

Джерело:

<https://stemcellsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sct.12576>



Біохімічна характеристика та підходи до застосування екстрактів плаценти в медичній практиці

Плацента – це важливий орган, який під час внутрішньоутробного розвитку забезпечує взаємозв'язок між організмом матері та плода та виконує дихальну, видільну, трофічну, захисну, ендокринну та імунну функції. Проте, навіть не маючи спеціальних знань, з давніх-давен людство вважало біологічну роль плаценти значно ширшою і навіть наділяло її певними міфічними властивостями. У деяких древніх народів побутувала традиція зберігати плаценту після пологів, інколи її навіть якийсь час пеленали разом із дитиною.

Біологічні властивості екстракту плаценти вперше описав відомий офтальмолог В.П. Філатов тільки на початку минулого століття, хоча з лікувальною метою екстракти плаценти в країнах Європи та Азії, в Індії та Китаю застосовували значно давніше, перш за все, для стимуляції загоєння ран. Як сказав відомий дослідник плаценти P. D. Chakraborty, «Плацента - це унікальна скарбниця, що містить практично всі біологічно активні речовини, що синтезуються в організмі людини» (2009).

Встановлено, що хімічний склад екстракту плаценти значно залежить від способу його приготування. Тому методи, що використовуються для отримання плацентарних препаратів, в значній мірі обумовлюють їх ефективність і безпечність.

Екстракт плаценти характеризується наступними властивостями:

- 1) Імунорегулюючими;
- 2) Регенеративними;
- 3) Нейропротективними;
- 4) Протизапальними та знеболюючими;
- 5) Протиалергічними;
- 6) Протипухлинними;
- 7) Нормалізовує гормональну функцію у жінок.

Імунорегулююча дія екстракту плаценти передбачає як стимулюючий, так і інгібуючий вплив на імунну систему людини в залежності від перебігу патологічного процесу. Таким чином, введення екстракту плаценти може спричинювати як посилення процесів імунного захисту, так і через різні механізми пригнічення надмірної імунної відповіді. Є дані, що екстракт плаценти може зменшувати прояви реакції «трансплантат-проти-хазяїна», що часто виникає як ускладнення після трансплантації кісткового мозку. Цей факт дозволяє вважати, що імунодепресивна дія екстракту плаценти пов'язана із пригніченням ним функції гіперактивованих Т-лімфоцитів.

Відомо також, що плацента відіграє важливу роль у підтриманні толерантності материнського організму до антигенів плода, і дія екстракту плаценти може зменшувати надмірне антитілоутворення, що вказує на потенційний вплив цього препарату і на функцію В-лімфоцитів. Всі ці факти створюють передумови для можливого застосування екстрактів плаценти у лікуванні алергічних та аутоімунних захворювань.

Регенеративна дія екстракту плаценти. Завдяки збалансованому вмісту великої кількості факторів росту та інших цитокінів, екстракт плаценти володіє вираженими регенеративними властивостями. Застосування екстракту плаценти сприяє швидшому загоєнню ран та виразок, стимулює регенерацію гепатоцитів, відновлення пошкоджених нервів.

Згідно з даними літератури, екстракт плаценти сприяє загоєнню як чистих, так і інфікованих ран, впливаючи на всі етапи загоєння ранового дефекту. Фактори росту та низькомолекулярні пептиди, що містяться в екстракті плаценти, беруть участь у формуванні міжклітинного

матриксу та процесах клітинної адгезії, а протизапальна дія плацентарних препаратів призводить до зменшення агрегації тромбоцитів. Водний екстракт плаценти стимулює синтез колагену, необхідного для загоєння рани, підвищує утворення імуноглобулінів класу G (IgG) та M (IgM), рівень лімфокінів, а також володіє протимікробною дією. Показано ефективність екстракту плаценти у лікуванні хронічних варикозних виразок нижніх кінцівок та експериментальних ушкоджень печінки.

Нейропротективна дія екстракту плаценти.

Біологічно активні речовини, що містяться в екстракті плаценти, володіють нейропротективною дією. Це дозволяє вважати їх перспективними лікарськими засобами для лікування та реабілітації хворих з неврологічними захворюваннями та травмами.

Показано, що застосування екстракту плаценти у дітей з розумовою відсталістю (віком до 5 років) з рівнем IQ 85-90 призводило до зростання в них коефіцієнта IQ та покращення процесів пов'язаних з навчанням, аналізом та пам'яттю шляхом впливу на механізми дофамінергічної, серотонінергічної та норадренергічної трансмісії, наслідком чого було зростання рівня норадреналіну, дофаміну та 5-гідрокситриптофану в головному мозку. Загальновідомо, що ці біогенні аміни тісно пов'язані з поведінковими і нейрохімічними порушеннями. Зростання рівня дофаміну в головному мозку при дії екстракту плаценти можна розглядати як антистресовий механізм. Також дані літератури свідчать, що дія екстракту плаценти може сприяти відновленню пошкоджених нервів.

Протизапальна дія екстракту плаценти. Екстракт плаценти володіє вираженими протизапальними властивостями, пов'язаними з інгібуванням активності циклооксигенази-2. За таким ж механізмом діє більшість протизапальних та знеболюючих препаратів.

Нормалізація гормональної функції у жінок. Показано, що завдяки високому вмісту біологічно активних гормонів та гормоноподібних речовин у збалансованій пропорції, препарати плаценти

ефективні у лікуванні порушень гормонального балансу у жінок, зменшують небажані прояви клімактерію і можуть успішно застосовуватися у лікуванні гестозів у вагітних.

Протипухлинна дія екстракту плаценти.

Встановлено, що екстракт плаценти чинить протипухлинну дію, не зважаючи на високий вміст проангіогенних факторів, які могли б навпаки сприяти васкуляризації пухлини. Протипухлинну дію екстракту плаценти вчені пояснюють тим, що даний препарат стимулює диференціацію клітин, і, таким чином, зменшує їх злоякісні характеристики. Показано також, що дія екстракту плаценти може призводити до загибелі пухлинних клітин.

Таким чином, унікальний біохімічний склад екстракту плаценти та його різноспрямований вплив на процеси життєдіяльності дозволили розробити підходи до застосування цього препарату в різних галузях медицини.

Інститут клітинної терапії володіє унікальними методиками кріоконсервування плаценти, що дозволяють зберігати цінні біологічно активні речовини, виділення стовбурових клітин без втрати їх життєздатності та виготовлення плацентарного екстракту. Директор Кріобанку Інституту клітинної терапії к.б.н., лауреат Державної премії України Галина Лобинцева має понад 50 років досвіду роботи з тканиною плаценти.

Також фахівцями Інституту клітинної терапії розроблено крем, що містить 6 % екстракту натуральної плаценти. Це розкішний beauty-коктейль, який глибоко зволожує шкіру, покращує її тонус та розгладжує зморшки. Крем підходить і жінкам і чоловікам.

За матеріалами:

Насадюк Х.М. Біохімічна характеристика та підходи до застосування екстрактів плаценти в медичній практиці. "З турботою про жінку". - 2013. - вип.4, № 43. - С. 54-56.

Міжнародна діяльність Інституту клітинної терапії

Наука стрімко розвивається, і на сьогоднішній день проводити сучасні, соціально важливі наукові дослідження можливо лише в міжнародній співпраці. Адже такі техноємні галузі як клітинна та молекулярна біологія, генетика вимагають високоякісного обладнання, яким оснащені лише окремі наукові осередки світу, як і участі висококваліфікованих фахівців з унікальним досвідом. Логістика сучасних наукових досліджень не рідко виглядає таким чином, що частина досліджень проводиться в США, частина в Україні, Японії чи Австралії.

Висока кваліфікація співробітників і сучасне оснащення Кріобанку дозволяє Інституту клітинної терапії проводити високотехнологічні наукові дослідження в галузі молекулярної біології, результати яких дають можливість створювати нові клітинні та геноінженерні препарати, брати участь у міжнародних наукових проєктах.

В рамках участі Кріобанку Інституту клітинної терапії в Європейській кооперації з науки та технологій співробітники Центру науки ІКТ протягом 2018-2022 рр. реалізують міжнародний науковий проєкт з дослідження перинатальних тканин (пуповина, плацента). Дослідження підтримані міжнародним грантом COST Action CA17116 з програми Європейського союзу Horizon 2020.

Також Кріобанк Інституту клітинної терапії брав участь у реалізації міжнародного наукового проєкту Thymistem в рамках 7 рамкової програми Європейського Союзу, підтриманого грантом в 6,1 млн євро.

З 2019 р. Інститут клітинної терапії в рамках наукової співпраці між Україною та Францією бере участь у міжнародному науковому проєкті “Вплив циркулюючих вірусних трансактиваторних білків (HIV-1 Tat and EBV Zta) на експресію генів при В-клітинному лімфомагенезі”.

Інститут клітинної терапії є членом Cord Blood Association, це найбільш авторитетна міжнародна організація, в яку входять лише ліцензовані банки пуповинної крові після відповідного аудиту. Також Інститут клітинної терапії є багаторічним членом Міжнародного товариства клітинної терапії (ISCT з 2010 р.), Міжнародної федерації асоціацій з дослідження плаценти, Міжнародного товариства з дослідження стовбурових клітин (ISSCR). З 2013 р. Інститут клітинної терапії – дійсний член Міжнародного товариства дослідження стовбурових клітин плаценти – IPLASS. В 2014 р. вчені з Інституту клітинної терапії в м. Гранада (Іспанія) отримали відзнаку від IPLASS за серію робіт, присвячених стовбуровим клітинам плаценти. Інститут клітинної терапії також є співзасновником і дійсним членом Асоціації кріобанків, інших тканин і клітин людини.

Участь наукових співробітників Інституту клітинної терапії у міжнародних наукових проєктах дозволяє Кріобанку йти в ногу з вимогами сучасності, отримувати доступ до останніх технологій кріоконсервування біоматеріалу та клітинної терапії, ділитися власним досвідом із закордонними партнерами. Відповідно клієнти Кріобанку та пацієнти клініки Інституту клітинної терапії першими отримують доступ до останніх досягнень світової медицини.

Чи зберігають клітини життєздатність у процесі тривалого низькотемпературного зберігання?

Розвиток регенеративної та репродуктивної медицини, підвищення рівня страхової культури і більш свідоме ставлення сучасної людини до свого здоров'я призвели до високої популярності біобанків у всьому світі.

Біобанки - це спеціалізовані медичні заклади, які займаються кріоконсервуванням і довгостроковим зберіганням біологічного матеріалу в умовах наднизьких температур. Заморожені клітини і тканини в майбутньому можуть бути використані для лікування або реабілітаційних заходів. Найбільш популярними послугами біобанків є кріоконсервування пуповинної крові, плаценти та пуповини, а також репродуктивних клітин і тканин (сперма, тканина яєчника, ембріонів, яйцеклітин та ін.).

Теоретично з точки зору науки біологічну тканину в рідкому азоті при температурі -196 C можна зберігати безкінечно довго, проте сучасна прагматична людина, клієнт біобанку, нерідко бажає отримати більш конкретні відповіді на запитання: «Як довго можна зберігати заморожені клітини без втрати ними життєздатності? Чи проводив хто-небудь подібні дослідження? Чи є які-небудь задокументовані дані, що підтверджують життєздатність розмороженого біоматеріалу після тривалого кріозберігання?»

Перші кріобанки пуповинної крові виникли в 90-х рр. ХХ століття в США, і в цей період американські вчені поряд з донорськими чи особистими (приналежними клієнтам) зразками пуповинної крові зберегли певну кількість референтних проб, які через певні проміжки часу розморожують, оцінюють життєздатність клітин і їх придатність для клінічного застосування.

Так, за даними відомого американського вченого, одного із основоположників біобанкінгу пуповинної крові Х.Броксмєєра, кріозберігання пуповинної крові протягом 24 років не має негативного впливу на якісні показники стовбурових клітин.

Важливі фактичні дані про збереження життєздатності біоматеріалу отримані і репродуктологами. Так, на сьогоднішній день в світі народилося більше 30 дітей у жінок, яким ретрансплантували власну заморожену тканину яєчника. Також в історії екстракорпорального запліднення є дані, згідно з якими від вагітностей із заморожених яйцеклітин народилося близько 2 000 дітей і більше 300 000 дітей - від вагітностей із заморожених сперматозоїдів.

У 2010 р. в американському штаті Вірджинія на світ з'явилася дитина з ембріона, який 20 років зберігався в замороженому стані. А в 2014 р. нова наукова сенсація сталася в Японії, де народилася здорова дитина з яйцеклітини, замороженої 13 років тому.

Таким чином, результати біологічних досліджень і накопичений у світі клінічний досвід використання замороженого біоматеріалу після тривалого низькотемпературного зберігання свідчать про те, що правильне кріоконсервування та кріозберігання дозволяють цілком успішно застосовувати заморожені клітини і тканини навіть через багато років.

Однак, критичний вплив на якісні показники збереженого біоматеріалу має процедура заморожування і належні умови кріозберігання клітин і тканин в біобанку, тому довіряти цінний біоматеріал, який можна зібрати лише раз у житті, слід лише ліцензованим кріобанкам.

Банки пуповинної крові в Україні та світі

Після першої трансплантації пуповинної крові у 1988 р. медична спільнота зацікавилася питанням довготермінового зберігання цього біологічного матеріалу. Так, в 1992 р. в США професор Девід Харріс «про всяк випадок» заморозив пуповинну кров свого сина, згодом ставши директором найбільшого у світі банку пуповинної крові CordBloodRegistry. Упродовж останніх 30 років у світі сформувалася ціла індустрія банкінгу пуповинної крові як важлива складова системи охорони здоров'я.

Розрізняють 2 типи банків пуповинної крові: аутологічні або сімейні банки (власних клітин), які ще називають приватними, та публічні (донорські). Батьки при народженні дитини мають право вибору: зберегти пуповинну кров малюка в аутологічному банку, при цьому дитина на 100% буде забезпечена власним запасом стовбурових клітин, або пожертвувати її в публічний (донорський) банк.

Інформація щодо всіх зразків пуповинної крові з публічних банків занесена в міжнародні реєстри донорів гемопоетичних стовбурових клітин і, при появі запиту на трансплантат певного фенотипу, даний зразок передається до відповідного трансплантаційного центру всередині країни або закордоном. Наприклад, близько 20% зразків пуповинної крові, заготовлених в США, експортується закордон. Публічні банки пуповинної крові створені і активно функціонують у США, Канаді, Франції, Італії, Іспанії Німеччини, Японії, Китаї та інших країнах.

Вартість зразка пуповинної крові з публічного банку становить близько 18 000 євро і в розвинених країнах світу покривається страховими компаніями.

Вартість трансплантата пуповинної крові в різних країнах світу (дані WMDW, WMDA, SBSC та Асоціації кріобанків)

Регіон	Вартість, USD	К-ть зразків	Загальна вартість, USD
Америка	34 200	1 702	58 208 400
Європа	24 300	815	19 804 500
Азія	20 600	1 232	25 379 200
Загалом	79 100	3 749	103 392 100

Індустрія біобанкінгу пуповинної крові залишається однією з таких, що найбільш стрімко розвивається у світі. Протягом 7 років відзначено 21-кратне збільшення (на 2 100%) кількості компаній, що беруть участь в біотехнологічній промисловості.

В Україні ситуація виглядає по іншому – публічний банкінг не розвинений. Проте, батьки можуть зберегти пуповинну кров своєї дитини в аутологічному банку або, при необхідності, шукати донорський матеріал за кордоном.

У 2003 р. в Україні на базі Інституту клітинної терапії було створено перший вітчизняний Кріобанк пуповинної крові, який також першим отримав ліцензію МОЗ України та міжнародний сертифікат якості ISO 9001:2018. Кріобанк Інституту клітинної терапії пропонує майбутнім батькам послуги зі зберігання пуповинної крові, пуповини, плаценти у відповідності з міжнародними стандартами та виготовлення ексклюзивних біопрепаратів для всієї родини.

Кріобанк Інституту клітинної терапії підтримав Всесвітній тиждень грудного вигодовування

Щорічно в усьому світі з 1 по 7 серпня відзначається Тиждень грудного вигодовування. Ця громадська кампанія, спрямована на підвищення обізнаності жінок про важливість грудного молока для здоров'я дитини, заснована і координується Світовим альянсом з грудного вигодовування. Всесвітній тиждень грудного вигодовування підтримується UNESCO та Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Відомо, що грудне молоко - це ідеально збалансована їжа для малюка в перші 6 місяців життя. Крім цінних для дитини нутрієнтів, грудне молоко містить імуноглобуліни класу G, які надзвичайно важливі для формування імунітету в новонародженого. А згідно останніх досліджень вчених, грудне молоко - це ще й джерело стовбурових клітин. Унікальні клітини-попередники, що містяться в грудному молоці, здатні проходити через слизові оболонки травного тракту малюка і можуть служити додатковою материнською підтримкою для розвитку дитини.

Ключові факти про грудне годування:

- Грудне годування протягом перших шести місяців життя має вирішальне значення для здоров'я дитини та матері.
- Грудне молоко містить природні антибіотики, які захищають дітей від розвитку інфекційних захворювань, таких як гастрит, діарея та пневмонія.
- Грудне годування захищає маму від раку молочної залози та матки, діабету та післяпологової депресії.
- У довгостроковій перспективі грудне годування захищає немовлят від хвороб, пов'язаних з ожирінням, діабетом і збільшує IQ.
- У віці 6 місяців дитину слід поступово привчати до твердої їжі.

Цілі Всесвітнього тижня грудного годування:

- Заохочення батьків до грудного вигодовування.
- Підвищення обізнаності про важливість грудного годування та шкоду, яку заподіює передчасне додаткове харчування.
- Надання перевірених наукових матеріалів про важливість грудного годування.
- Підтримка грудного вигодовування на робочих місцях.

Результати наукових досліджень свідчать, що 595 379 дитячих смертей у віці від 6 до 59 місяців від діареї та пневмонії щорічно пов'язані з відсутністю грудного вигодовування. З відсутністю грудного вигодовування пов'язують також 974 956 випадків ожиріння у дітей щороку у всьому світі.

Грудне вигодовування могло б попередити 98 243 випадків смертей жінок від раку молочної залози та яйників, а економічний ефект профілактики цих захворювань завдяки лактації склав би 1 мільярд доларів в рік.

За матеріалами:

<https://www.moh.gov.sa/en/HealthAwareness/healthDay/2019/Pages/HealthDay-2019-08-01-07.aspx>,

<https://academic.oup.com/heapol/advance-article/doi/10.1093/heapol/czz050/5522499>

та даними Асоціації кріобанків

Крім грудного годування, додатковою біологічною страховкою для малюка на випадок захворювання, можуть стати зібрані при пологах перинатальні тканини (пуповина, плацента та пуповинна кров) та збережені в першому та єдиному в Україні ISO-акредитованому кріобанку Інституту клітинної терапії.

Пуповинна кров: вчора, сьогодні і завтра

«Рідке золото медицини», «найбільше історія успіху в галузі біотехнологій», «еліксир молодості» – як лише не називали пуповинну кров лікарі й підприємці. На сьогодні пуповинна кров – це цінний біологічний матеріал, співставний за своїм клітинним складом із кістковим мозком. Саме тому, в розвинених країнах світу програми заготівлі пуповинної крові фінансуються державою.

Пуповинна кров – багате джерело гемопоетичних та мезенхімальних стовбурових клітин, обидва види надзвичайно важливі для практичної медицини. Гемопоетичні стовбурові клітини є попередниками клітин крові та імунітету. Сьогодні трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку чи пуповинної крові – один із основних методів лікування гемобластозів («раку крові») і єдина терапія низки апластичних анемії, природжених імунодефіцитів, променевої хвороби. Секреція гемопоетичними стовбуровими клітинами факторів росту дозволяє застосовувати пуповинну кров також в регенеративній терапії серцево-судинних захворювань, уражень печінки, нирок, легень, репродуктивної системи, ускладнень COVID-19.

Мезенхімальні стовбурові клітини є попередниками структур сполучної тканини (кістки, суглоби, ендокорд серця, судини і навіть кров), відтак їх введення сприяє відновленню уражених патологічним процесом тканин. Не менш важливою є відома протизапальна дія мезенхімальних стовбурових клітин, це дозволяє їх ефективно застосовувати у лікуванні системних запальних захворювань сполучної тканини (ревматоїдний артрит, системна склеродермія, системний червоний вовчак та ін) та інших аутоімунних хвороб (розсіяний склероз, хвороба Крона, виразкових коліт та ін). На сьогодні зареєстровано близько 200 клінічних досліджень застосування мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні COVID-19.

Перші спроби клінічного застосування пуповинної крові датовані 30-40-ими роками ХХ століття, а офіційно напрямок використання цього біоматеріалу в медицині розпочала професор Паризького університету (Франція) Еліан Глюкман у 1988 р. Еліан Глюкман 33 роки тому вперше у світі трансплантувала хлопчику, хворому на анемію Фанконі, стовбурові клітини пуповинної крові, зібраної при народженні його сестрички, замість кісткового мозку.

На даний момент у світі тільки в гематології виконано понад 45 000 трансплантацій стовбурових клітин пуповинної крові. У регенеративній терапії серцево-судинних та неврологічних захворювань, уражень опорно-рухового апарату, патології печінки кількість застосувань пуповинної крові у різних країнах світу є значно більшою.

Нові напрямки клітинної терапії із застосування пуповинної крові – це створення CAR-T-клітин з векторною протипухлинною та противірусною дією (Нобелівська премія 2018 р.), iPS-клітин (Нобелівська премія 2012 р.), застосування клітин-попередників судин (ендотеліальні прогенітори) та ін.

Досвід застосування стовбурових клітин у лікуванні патології органів дихання

Захворювання органів дихання завжди займали провідне місце у структурі причин зниження працездатності та погіршення якості життя молодих людей. А пандемія COVID-19, що спалахнула у березні 2020 р., привернула ще більшу увагу вчених до необхідності розробки нових методів відновлення легеневої тканини.

На сьогодні у лікуванні COVID-19 в рамках клінічних досліджень переважно застосовують мезенхімальні стовбурові клітини пуповини та плаценти, оскільки вони володіють вираженим протизапальним ефектом і зменшують прояви так званого «цитокінового шторму». Під останнім розуміють надмірне виділення власними імунокomпетентними клітинами біологічно активних речовин запальної дії у відповідь на інфікування коронавірусом SARS-CoV-2. Раніше отримані дані про ефективність клітинної терапії у лікуванні респіраторного дистрес-синдрому.

Також, за даними ВОЗ, бронхолегенева дисплазія – одна з основних причин смертності дітей у віці до 5 років і головна причина смерті недоношених дітей. Прояви бронхолегеневої дисплазії включають порушення розвитку легень у недоношених

дітей, знижену альвеоляризацію, інфекційні ускладнення. Функція легень при бронхопульмональній дисплазії порушується не лише в дитячому, але і в юнацькому віці. Існуючі методи лікування бронхолегеневої дисплазії включають замісну терапію сурфактантом, глюкокортикоїди, вітамін А. Серед альтернативних методів лікування бронхолегеневої дисплазії розглядається застосування мультипотентних стромальних клітин пуповинної крові.

Серед можливих шляхів введення стовбурових клітин в організм пацієнта у лікуванні бронхолегеневої дисплазії вивчається інтратрахеальна, інтраперитонеальна інфузія, а також введення клітин у портальну вену. Отримані позитивні результати доклінічних досліджень на мишах стали передумовою до проведення 1 фази клінічного дослідження з вивчення ефективності застосування стовбурових клітин пуповинної крові у лікуванні бронхолегеневої дисплазії у дітей. Перші результати такого лікування були представлені на Всесвітньому конгресі з пуповинної крові у Монако, в якому брав участь і Інститут клітинної терапії. Дві фракції стовбурових клітин пуповинної крові вводилися інтратрахеально в праву і ліву легені в дозі $1-2 \times 10^7$ МСК/кг дітям у віці 7–14 днів після народження, на 24-26 тижні гестації. Побічних ефектів проведеної терапії не спостерігалось. Порівняно з контрольною групою хворих відзначено покращення респіраторних показників у дітей, що отримували інтратрахеальні інфузії пуповинної крові.

Результати 2-річного спостереження за групою недоношених дітей, яким вводилися стовбурові клітини пуповинної крові, показали, що клітинна терапія бронхолегеневої дисплазії – безпечна й ефективна. Біотехнологи також працюють над практичною реалізацією ідеї вирощування легень із стовбурових клітин.



Клітинна терапія у лікуванні непліддя

Клітинна терапія дедалі ширше застосовується в допоміжних репродуктивних технологіях, зокрема для стимуляції розвитку ендометрію матки перед імплантацією ембріона, як і для відновлення порушеної репродуктивної функції у чоловіків та жінок.

Аналіз 5695 міжнародних клінічних досліджень доктором Ф. Вертер (міжнародна організація Parents Guide to Cord Blood Foundation) в галузі клітинної терапії за 2011-2020 роки дозволив науковиці відібрати 112, що стосувалися репродуктивного здоров'я.

Найчастішими причинами порушення репродуктивної функції у чоловіків були еректильна дисфункція, хвороба Пейроні та зменшення кількості сперматозоїдів (азооспермія). У жінок – недостатня функція яєчників, захворювання ендометрію, невдалі імплантації під час циклів екстракорпорального запліднення, внутрішньоматкові синехії та синдром Ашермана.

У 49 клінічних дослідженнях клітинна терапія застосовувалася для регенерації ендометрію у безплідних жінок. Можливість відновлення ендометрію стовбуровими клітинами було продемонстровано вперше ще в 2004 році. На сьогодні дана технологія вважається перспективною, і в майбутньому може покращити ефективність лікування непліддя, результатів екстракорпорального запліднення та зменшити потребу в сурогатному материнстві.

Взагалі клітинна терапія в сучасній репродуктології застосовується в наступних напрямках:

- 1) Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин у лікуванні злоякісних пухлин жіночих та чоловічих статевих органів
- 2) Клітинна імунотерапія злоякісних пухлин жіночих та чоловічих статевих органів
- 3) Лікування чоловічого та жіночого непліддя
- 4) Створення тканинно-інженерних конструкцій для застосування в гінекології (штучна матка)
- 5) Пренатальна (до народження) трансплантація стовбурових клітин з метою лікування генетичних захворювань плода
- 6) Відновна хірургія молочної залози із використанням власних тканин та клітин

За даними:

<https://parentsguidecordblood.org/en/news/restoring-womens-fertility-birth-tissues>
та Асоціації кріобанків



Біоінженерія органів зі стовбурових клітин: реалії та перспективи

Можливість трансплантації органів – одне з найбільших досягнень медичної науки. Згідно легенди, першу таку операцію виконали в 3 столітті н.е. святі Кузьма й Дем'ян, пересадивши живому чоловіку ногу від померлого замість ампутованої власної, ураженої гангrenoю.

Операції з трансплантації донорських органів хірургами активно відпрацьовувалися з середини XIX століття, проте часто супроводжувалися невдачами через їх відторгнення, адже в ті часи лікарі ще не мали уявлень про імунологічну сумісність. Розвитку трансплантології сприяло відкриття «імунологічного паспорту людини» - системи HLA (human leukocyte antigen) та створення імуносупресивних лікарських засобів (кортизон, циклоспорин) для пригнічення реакцій відторгнення.

У 1954 р. у США була виконана перша успішна трансплантація нирки людині, у 1963 р. – трупної легені. В середині XX століття Доннал Томас розробив підходи до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку, і зараз це найпоширеніша трансплантологічна операція, проте замість кісткового мозку дедалі частіше використовується пуповинна кров, зібрана при пологах, або клітини периферичної крові, отримані після вживання

донором спеціальних препаратів.

Катастрофічний брак донорських органів для трансплантації змушує вчених шукати способи вирощування прототипів органів, зокрема із стовбурових клітин.

Загальні принципи біоінженерії органів зводяться до наступних:

- 1) виділення стовбурових клітин (з пуповинної крові, плаценти, пуповини, кісткового мозку чи інших джерел);**
- 2) засівання стовбурових клітин на 3D матрицю;**
- 3) лабораторне кондиціонування стовбурових клітин під впливом відповідних факторів росту.**

В якості матриці використовується полімерний каркас, або ж очищені мембрани, отримані з тканин тварин чи трупного матеріалу.

На сьогодні повідомлялося про отримання в лабораторії функціонуючих прототипів серця, печінки, нирки, легені. І хоча дані органи ще недостатньо досконалі для трансплантації їх людині, вони вже слугують як моделі для дослідження впливу нових лікарських засобів.



Успіхи біоінженерії та відновлювальної терапії органів та тканин в Україні та світі

Тканини
чи органи

У світі

В Україні

Шкіра та слизові оболонки

Клапоті шкіри, вирощені зі стовбурових клітин, вже застосовуються для лікування опіків, обморожень та хронічних ран. Створені 3D-принтери для вирощування шкіри на місці опіку.

Повідомлялося про отримання слизових оболонок із стовбурових клітин пуповини (Іспанія).

У 2020 р. в Нідерландах за допомогою стовбурових клітин виростили мініатюрні слізні залози людини, які здатні "плакати".

Інститутом клітинної терапії у співпраці з ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» проводиться клінічне дослідження, в рамках якого мезенхімальні стромальні клітини плаценти застосовуються у лікуванні трофічних виразок нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет.

У співпраці з ОКУ «Чернівецька обласна лікарня» Інститут клітинної терапії проводить клінічне дослідження, в якому ядровмісні клітини пуповинної крові застосовуються у лікуванні трофічних виразок при хронічній венозній недостатності нижніх кінцівок.

Кістки, хрящі та зуби

500 мг мезенхімальних стовбурових клітин дозволяють отримати близько 3 кг кісткової тканини. Дані літератури свідчать про використання отриманих із стовбурових клітин плаценти та пуповини кістково-хрящових конструкцій в ортопедії та травматології.

У 2020 р. в США було лабораторно вирощено нижньощелепні кістки і успішно пересаджено їх свиням.

В Україні кріоконсервані Кріобанком Інституту клітинної терапії мезенхімальні стовбурові клітини плаценти та кісткового мозку вводяться внутрішньосуглобово у лікуванні остеоартрозу в рамках клінічного дослідження з ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». Позитивний ефект даного лікування публічно відзначав легендарний український футболіст та колишній головний тренер національної збірної з футболу – Андрій Шевченко.

Розроблена технологія застосування власних культивованих хондроцитів (клітин хряща) при хірургічному лікуванні хворих на грижі міжхребцевих дисків (Клінічна база: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України», розробник та виробник клітинного препарату: ТОВ «Інститут клітинної терапії»).

Орган зору

В Токійському університеті (Японія) повідомлялося про отримання рогівки ока зі стовбурових клітин та про вирощене повноцінне око в очниці жаби.

В США (Каліфорнійський у-т) повідомлялося про отримання восьмишарової сітківки.

В Україні Інститутом клітинної терапії у співпраці з ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова» розроблено технологію створення імплантів рогівки з амніотичної мембрани плаценти, яка успішно пройшла клінічні випробування під егідою Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин МОЗУ.

Серце, клапани
серця, судини

У 2020 р. ученим з Пітсбургського та Колумбійського університетів (США) вдалося виростити прототип людського серця в лабораторії з усіма камерами та судиною сіткою.

Ще в 2006 р. в Цюріху (Швейцарія) зі стовбурових клітин амніотичної рідини вперше було вирощено клапани серця. Успіхів у цьому напрямку також досягнула команда д-ра Ральфа Содіана (Мюнхенський у-т, Німеччина).

Відомо про декілька десятків операцій з трансплантації пацієнтам графтів судин, вирощених із стовбурових клітин.

Ппульсуючі клітини серця ще в 2007 р. були отримані в Україні.

На базі ДУ «Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О. О. Шалімова АМНУ» стовбурові клітини пуповинної крові, оброблені Інститутом клітинної терапії, застосовуються для відновлення порушеної скоротливої функції серця в рамках клінічного дослідження.

На базі ДУ «Національний Інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова АМНУ» стовбурові клітини міокарда, кісткового мозку, плаценти та жирової тканини, оброблені Інститутом клітинної терапії, застосовуються у лікуванні хворих на ішемічну кардіоміопатію.

Печінка

Протягом 2020 року командам учених з Пітсбургського та Колумбійського університету (США) вдалося виростити печінку з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (Нобелівська премія 2012 року). Цю печінку було успішно пересаджено лабораторним щурам.

Інститут клітинної терапії розробив методику лікування вірусних гепатитів та цирозів печінки із застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові та перинатальних тканин (пуповина, плацента).

Нирка

У 2002 р. компанія Advanced Cell Technology отримала повноцінну нирку (довжиною 5 см), яку імплантували корові. Тканинно-інженерна нирка успішно виробляла сечу. Дослідження в цьому напрямку продовжуються.

У 2013 р. вчені з університету Квінсленда (Австралія) виростили зі стовбурових клітин міні-нирку.

Легені

Вченим з Єльського університету (США) на донорському безклітинному матриксі вдалося виростити і трансплантувати щурам легені. Ці тканинно-інженерні органи функціонували у тварин від 45 хвилин до двох годин.

Інститутом клітинної терапії у співпраці з Київською міською клінічною лікарнею №4 проводиться клінічне дослідження «Лікування коронавірусної COVID-19 пневмонії (збудник SARS-CoV-2) кріоконсервованими аlogenними мультипотентними мезенхімальними стовбуровими клітинами плаценти та пуповини (NCT04461925).

