

Застосування стовбурових клітин в ендокринології: проблеми і перспективи

М.Д. Тронько,
О.І. Ковзун,
В.М. Пушкарьов

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Останніми роками завдяки досягненням сучасної біології в медицині з'явився й інтенсивно розвивається новий напрямок, який одержав назву регенеративна медицина. Основною метою регенеративної медицини є відновлення структури та функцій відсутніх чи пошкоджених клітин, тканин або органів людини для відтворення їхньої нормальної функції. Концептуально регенеративна медицина заснована на використанні для відновлення організму його власних ресурсів. Використання стовбурових клітин (СК) — один із найперспективніших напрямків розвитку сучасної медицини. Одержані дані свідчать про ефективність застосування СК для лікування низки тяжких, зокрема й ендокринних, захворювань. Гормональна замісна терапія ендокринних порушень не може відтворити складну метаболічну взаємодію гормонів. Трансплантація органів або клітин є більш фізіологічним підходом до лікування ендокринних захворювань. Серед актуальних проблем одне із важливих місць займає патологія щитоподібної залози (ЩЗ). Отримані дані щодо властивостей СК, які культивують за сучасними технологіями, відкрили можливість їхнього застосування для комплексного лікування тиреоїдної патології. Алотрансплантацію культивованих клітин паращитоподібних залоз (ПЩЗ) можна розглядати як альтернативу до застосування вітаміну D₃ і кальцію при лікуванні гіпаратиреозу. Проблема лікування хронічної надниркової недостатності також далека від остаточного вирішення. Альтернативою лікування гіпокортицизму може стати метод трансплантації органних культур надниркових залоз, який продемонстрував досить високу клінічну ефективність. Гіпогонадізм у чоловіків визначається як зниження рівня тестостерону в сироватці крові в поєднанні з характерними симптомами. Найчастіше гіпогонадізм асоціюється з цукровим діабетом (ЦД), ожирінням та метаболічним синдромом. Доведено, що клітинна терапія з використанням аутологічних клітин строми кісткового мозку в комплексі з лікуванням ЦД та заходами, спрямованими на нормалізацію маси тіла, сприяє відновленню показників ерекtilьної функції та концентрації загального тестостерону в крові.

Ключові слова: стовбурові клітини, регенеративна медицина, ендокринні залози.

Типи СК

СК в залежності від походження ділять на три категорії: ембріональні, фетальні та соматичні [1]. У літературі використовуються

дві основні класифікації СК: за їх здатністю до диференціювання або за їхнім походженням [1-3].

За здатністю до диференціювання розрізняють наступні види клітин [2]:

- тотипотентні — ембріональні клітини та клітини позазародкових структур до імплантації (11-й день після запліднення), які диференціюються в повноцінний організм; до них відноситься запліднена яйцеклітина, або зигота [4];
- поліпотентні — ембріональні клітини з післяімплантаційного періоду до 8-го тижня включно, які диференціюються в цілісний орган або тканинні структури; із цих клітин розвиваються три зародкових листки: ектодерма, мезодерма та ентодерма [3];
- мультипотентні — утворюють клітини декількох типів, але в межах одного зародкового листка;
- уніпотентні — зберігають здатність до диференціювання тільки в один тип клітин [2, 3].

За походженням розрізняють наступні види клітин:

1. Ембріональні СК (ЕСК) утворюють внутрішню клітинну масу, або ембріобласт, на ранній стадії розвитку ембріона (на етапі бластоцисти або із зародків 5-тижневих ембріонів), або тератокарциноми (пухлинної лінії) *in vitro*. Вони є плюрипотентними. Отримують їх шляхом виділення з ембріонів, отриманих із заплідненої в пробірці яйцеклітини. ЕСК людини виділяють з ембріона трьох або п'ятиденного віку за допомогою виборчого комплемент-залежного лізису бластоцист із подальшим видаленням трофобластів або шляхом розчинення глікопротеїнової мембрани бластоцист ферментом проназа. Раніше для вирощування культури клітин використовували фідерний шар з ЕСК миші. Однак, такий метод створює умови для забруднення культури ЕСК ксеногенними білками та вірусами тварин. При культивуванні протягом шести та більше місяців ЕСК можуть диференціюватися в будь-які інші типи клітин [5].
2. Фетальні СК, які здатні трансформуватися в різні типи клітин (мультипотентні) і знаходяться в пуповинній крові та плаценті, отримують із матеріалу плода після абортів (зазвичай термін внутрішньоутробного розвитку плода складає 9-12 тижнів). Ці клітини плюрипотентні та мають деякі переваги над дорослими: пластичні, антигени гістосумісності виражені слабо, реакція відторгнення незначна, крім того, можна вибрати

СК, які вже почали диференціювання в певному напрямку [6].

3. Постнатальні соматичні СК присутні у вже сформованих тканинах дорослого організму. Ці клітини мультипотентні. Залежно від умов, що створюють фон для диференціювання і росту, ці клітини здатні диференціюватися в клітини іншої тканини. Головним завданням постнатальних СК є реконструкція уражених тканин. Вони поділяються на три основні групи: гемопоетичні (кровотворні), мультипотентні мезенхімальні (стромальні) та тканиноспецифічні клітини-попередники [7].

Гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК) — мультипотентні СК, що дають початок усім клітинам крові мієлоїдного та лімфоїдного рядів [8]. Джерела ГСК [1]: червоний кістковий мозок, пуповинна кров і стимульована периферична кров після активації кісткового мозку за допомогою спеціальних фармакологічних препаратів.

Найбільш важливим і перспективним джерелом ГСК є пуповинна (кордова) кров. Переваги пуповинної крові як джерела СК у тому, що кров збирають на самому ранньому етапі життя, коли вона ще не перебувала під впливом зовнішніх чинників; також використання пуповинної крові дає гарантію на повну сумісність матеріалу. Клітини пуповинної крові мають абсолютну генетичну ідентичність до тканин господаря і часткову до тканин матері та близьких родичів. Вміст кровотворних СК може досягати 1-2% від загальної кількості лейкоцитів. Ці клітини мультипотентні та диференціюються в клітини обмеженої кількості типів. У світовій медицині пуповинна кров посідає одне з перших місць як джерело СК, що зумовлено низкою переваг крові пуповини над іншими джерелами СК. Найбільшими з них є її менша імунологічна реактивність, можливість здійснювати трансплантацію за п'ятьма типами тканинної специфічності HLA із шести можливих [9].

Процедура збору пуповинної крові абсолютно нешкідлива ні для матері, ні для новонародженого. Також слід звернути увагу на те, що кров пуповини містить значну кількість клітин-попередників (вміст СК у пуповинній крові в 10-12 разів вищий, ніж у кістковому мозку). Щодо СК пуповинної крові немає юридичних, моральних, релігійних та етичних

Огляди

застережень, пов'язаних з її використанням для медичних цілей [10].

Також цінними є ангіобласти пуповинної крові, що вже успішно застосовуються в біоінженерії структур серцево-судинної системи. Клапани серця, вирощені з власних СК, позбавляють дітей, хворих на вади серця, від повторних операцій із заміни клапана в міру того, як росте серце. Не слід забувати про необмежену можливість тривалого зберігання гемопоетичних клітин пуповинної крові в замороженому стані або ліофілізованих середовищах. Важливим є також те, що СК пуповинної крові — це молоді клітини з вищим потенціалом проліферації та диференціації, ніж клітини дорослого організму, і менш схильні до мутацій [9].

Мезенхімальні СК, які також називають мультипотентними стромальними клітинами або мезенхімальними стромальними клітинами (МСК), — це група гетерогенних клітин, адгезивних до пластику. У багатьох дослідженнях документально підтверджено можливість отримання СК/клітин-попередників із біологічною характеристикою МСК із багатьох тканин (як дорослого організму, так і ембріональних), таких як кістковий мозок, жирова тканина, шкіра, ембріональні тканини, пульпа зуба й молочні зуби, периферична кров, м'язи, легені, підшлункова залоза, печінка та інші тканини дорослого організму [10, 11]. Описуючи культури МСК, найчастіше мають на увазі клітини, отримані з кісткового мозку або жирової тканини [11]. МСК у кістковому мозку мають здатність до диференціювання в остеобласти, хондроцити, адипоцити, міобласти й фібробласти, а також до пригнічення імунної реакції у відповідь на трансплантацію. Також МСК присутні й в інших тканинах (регіонарні СК), наприклад у шкірі, судинах, нервовій тканині тощо, і диференціюються в клітини відповідних тканин [12].

Для трансплантації можна використовувати алогенні МСК, що не мають повної сумісності [13]. Ці спостереження викликали значний інтерес до потенційного застосування МСК у регенеративній медицині.

МСК дорослої людини є важливим клітинним ресурсом для тканинної інженерії та регенеративної медицини, що пояснюється їхньою здатністю до самопідтримки популяції та пластичністю до диференціювання в різних

напрямах. Однією з перешкод застосування МСК у регенеративній медицині та тканинній інженерії є їхня здатність до спонтанного диференціювання за тривалого культивування *in vitro*. Найбільший інтерес представляють мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини (ММСК), які виділяють з жирової, кісткової та хрящової тканин і характеризуються проангіогенним, антифібротичним і антиапоптотичним ефектами, що визначає широкий спектр їхнього застосування. Але серед усіх популяцій постнатальних СК і прогеніторних клітин значна увага приділена МСК жирової тканини, до переваг використання якої можна віднести простоту і малоінвазивність способу експлантації їхнього тканинного джерела та великий «вихід» клітин при виділенні [11].

МСК можуть розмножуватися не лише за умов *in vivo*, але й *in vitro*. Вони мають великий регенеративний потенціал і здатні трансформуватися в різні типи тканин організму. Особливістю МСК, що обґрунтовує їхнє широке застосування в клітинній терапії, є виражені імуносупресивні властивості. Ці властивості вже використовуються для гальмування автоімунних реакцій та реакцій трансплантата проти хазяїна. Показано, що імуносупресія МСК досягається завдяки синтезу таких гуморальних факторів, як цитокіни, індоламіно-2,3-діоксигенази, оксиду нітрогену, тощо. Наприклад, введення людських МСК імуносупресованим мишам внутрішньовенно або підшкірно не викликає відторгнення [9]. Таким чином, МСК, отримані з різних джерел, можуть бути успішно використані для замісної регенеративної терапії.

Тканиноспецифічні прогеніторні клітини локалізуються в різних тканинах та органах і відповідають за оновлення клітинної популяції тканини. Ці клітини є оліго- та уніпотентними і можуть ділитися певну кількість разів [14, 15]. До них відносяться нейрональні СК, СК шкіри, скелетної мускулатури, міокарда, жирової тканини та стромальні клітини спинного мозку [16].

Існує й інший спосіб отримання СК із будь-яких інших клітин шляхом епігенетичного перепрограмування, такі клітини називаються індукованими СК [17].

Існують індуковані тотипотентні клітини, які використовують для клонування й

отримання генетично модифікованих тварин. Отримують їх за допомогою перенесення ядер соматичних клітин в ооцити-реципієнти. У 2006 р. була представлена технологія генетичного перепрограмування, що дозволяє отримання індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (ІПСК) із соматичних клітин дорослого організму. Фібробласти миші були трансдуковані вірусними векторами, що містять гени основних транскрипційних факторів підтримки плюрипотентності: *OCT4*, *SOX2*, *KLF4* і *c-Myc* [17]. Трохи пізніше ІПСК були отримані й для людини [18, 19].

Відкриття можливості використання власних клітин пацієнта для отримання ІПСК стало проривом у галузі клітинної терапії для лікування важких захворювань [17, 20].

ІПСК володіють тими ж властивостями, що й ЕСК: є плюрипотентними й мають здатність до самовідновлення *in vitro*. ІПСК надають можливості для розвитку персоналізованої медицини, а також є об'єктом для вивчення епігенетичних процесів, що відбуваються при переході зі спеціалізованого в плюрипотентний стан, в якому клітини *in vivo* знаходяться лише протягом 2-3 днів на самому ранньому етапі ембріонального розвитку на стадії бластоцисти.

У 2014 р. було розпочато клінічні випробування пігментного епітелію сітківки ока, отриманого з персональних ІПСК пацієнтки, для терапії вікової макулодистрофії. Такий інтерес до терапії хвороб зору за допомогою клітинних технологій пов'язаний, у першу чергу, з тим, що технології діагностики та моніторингу зору дозволяють постійно вести спостереження за трансплантованими клітинами неінвазивними методами. У наш час клітинна трансплантологія продовжує швидко розвиватися. Ведуться дослідження в області отримання плюрипотентних соматичних клітин тварин і людини та індукція перепрограмування з отриманням ІПСК, ідентичних ЕСК [19-21].

Для реалізації можливостей клітинної терапії щодо лікування важких захворювань необхідно вміти надійно управляти СК для їхнього успішного перетворення, пересадки та приживлення. Для цього необхідно щоб СК могли: досить швидко ділитися; утворювати необхідний тип клітин; не руйнуватися в організмі після пересадки; вростати в навколишні тканини після пересадки; виконувати

необхідні функції відповідно до типу клітин і не шкодити організму після пересадки.

Використання СК — один із найперспективніших напрямків розвитку сучасної медицини. Сьогодні велика кількість наукових фактів свідчить про ефективність застосування СК для лікування низки тяжких захворювань серцево-судинної системи [22], інфаркту міокарда [23], інсульту [24], склерозу [25] та багатьох інших. Значна увага приділяється застосуванню генної терапії та СК при лікуванні ендокринних захворювань, зокрема цукрового діабету та його ускладнень [26-28].

Перспективи використання СК у терапії ендокринопатій

Сучасна гормональна замісна терапія ендокринних порушень не може відтворити складну метаболічну взаємодію гормонів. Трансплантація органів або клітин є більш фізіологічним підходом до лікування ендокринних порушень. В останні роки досягнуто значного прогресу в трансплантації органів і клітин при ендокринних порушеннях. Але існує багато обмежень у широкому застосуванні алотрансплантації через відторгнення. Запропоновано різні методи імуноманіпуляцій, які покликані подолати відторгнення, що включають імуносупресію, імуномодуляцію та імуноізоляцію.

Однією з поширених проблем клінічної ендокринології є відновлення втрачених функцій ЩЗ. Внаслідок катастрофи на Чорнобильській АЕС та погіршення екологічного стану в Україні надзвичайно збільшився відсоток тиреоїдної патології серед населення, що вимагає необхідності пошуку нових ефективних засобів лікування. Замісна гормональна терапія післяопераційного гіпотиреозу не завжди є адекватною і в повному обсязі не забезпечує ендокринний гомеостаз у хворих. Крім того, тривале застосування гормональних препаратів викликає в пацієнтів низку ускладнень, які можуть спричинити інвалідизацію або навіть смерть пацієнта. Перспективним і найбільш фізіологічним методом лікування вважається трансплантація клітин ЩЗ.

Щитоподібна залоза

Серед актуальних медичних проблем одне із важливих місць займає патологія ЩЗ. Ця залоза має велике значення для життєдіяльності організму і є найбільшим ендокринним

Огляди

органом, який серед ендокринних залоз з'являється першим у процесі ембріогенезу. ЩЗ виробляє два гормони – тироксин (T_4) і трийодтиронін (T_3), які беруть участь у регуляції обміну речовин і продукуванні енергії, необхідної для роботи всіх систем та органів організму [29, 30]. Захворювання ЩЗ належать до розряду найсерйозніших хвороб, тому що супроводжуються зміною гормонального фону всього організму й призводять до порушення життєво важливих процесів в інших органах, а також провокують виникнення супутніх захворювань.

Аналіз даних літератури свідчить про те, що захворювання ЩЗ займають перше місце серед всієї ендокринної патології та є складною проблемою в клінічній ендокринології та ендокринній хірургії. Це підтверджується зростаючим рівнем захворюваності, високими показниками інвалідизації за цієї патології, що пов'язано з погіршенням екологічного стану, недостатнім надходженням йоду, негативними зрушеннями в харчуванні населення та зростанням частоти аутоімунних хвороб [31].

Консервативна корекція тиреоїдної патології не завжди ефективна. Хірургічне лікування тиреопатій призводить до розвитку післяопераційного гіпотиреозу, який збільшує ризик серцево-судинних, метаболічних і депресивних розладів [32]. Крім того, гіпотиреоз потребує щоденної замісної гормональної терапії левотироксином протягом усього життя [33, 34].

У зв'язку з цим на особливу увагу заслуговує проблема трансплантації культур ЩЗ із метою лікування післяопераційного гіпотиреозу, який є одним із ускладнень хірургічного лікування дифузного токсичного зоба і раку ЩЗ. Отримані дані щодо властивостей СК, які культивують за сучасними технологіями, відкрили можливість їхнього застосування для комплексного лікування тиреоїдної патології [35, 36]. Була встановлена наявність популяцій тиреоїдних СК у зрілій ЩЗ [37]. Намітився новий напрямок у лікуванні гіпотиреозу з використанням штучно отриманих із плюрипотентних СК культур тиреоцитів, які здатні до синтезу тиреоїдних гормонів [36]. Іншою складовою цієї методики стало створення моделі ЩЗ на основі 3D-принтингу, яка може бути «насичена» отриманими тиреоцитами й використана для трансплантації [38].

У ЩЗ мишей СК для тиреоцитів Т (фолікулярні клітини – продуценти три- і тетраїодтироніну) представлені двома популяціями клітин: CD45-/c-kit-/Sca-1+ і CD45-/c-kit-/Sca-1-. Ці клітини експресують ABCG2 і маркери генів СК, що кодуєть *nucleostemin* і *Oct4*, тоді, як клітин, в яких експресуються гени, що кодуєть маркери диференціації ЩЗ, мало [39]. У ЩЗ дорослої людини виявлені СК і клітини-попередники ентодермального походження [39].

На експериментальній моделі з 12 вагітних самок щурів лінії Вістар, опромінених радіоізотопом ^{131}I в різні терміни гестації, розроблено спосіб отримання первинної культури клітин ЩЗ новонароджених щурів. Аналіз і характеристика морфофункціональних показників свідчать, що під впливом опромінення ЩЗ зазнає деструктивних змін на клітинному рівні: утворення двоядерних клітин та клітин із мікроядрами, апоптоз і порушення диференціації фолікулів. У першу чергу, це стосується малодиференційованих клітин, які проліферують, і клітин на початкових стадіях диференціації, що призводить до порушення їх функцій. Утворення в культурі клітин ЩЗ перснеподібних клітин свідчить про істотні генотоксичні порушення і вказує на нестабільність геному в нащадків тварин, опромінених *in utero* ^{131}I . Отримана первинна культура тиреоцитів новонароджених щурів мала ознаки тканини ЩЗ – утворювала фолікулоподібні структури, які продукували гормони [40].

Аутоімунні захворювання наразі займають одне з основних місць у списку важких захворювань, до яких відноситься аутоімунний тиреоїдит (АІТ) і Хвороба Грейвса (дифузний токсичний зоб) [31, 41].

АІТ – це захворювання, у патогенезі якого лежить гіперімунна реакція, яка призводить до руйнування ЩЗ та розвитку гіпотиреозу. Наразі немає ефективних засобів лікування АІТ, оскільки гормональна терапія ЩЗ, хірургічне втручання або імуномодулювальна терапія пов'язані з серйозними ризиками та побічними ефектами. Тому існує нагальна потреба у визначенні нових методів лікування АІТ і, зокрема, актуальним є пошук методів корекції даної патології серед засобів клітинної терапії [42].

Ефективність дії СК на морфофункціональний стан ЩЗ та імунної системи вивчали на щурах. Експериментальний АІТ у щурів викликали шляхом імунізації тварин антигеном ЩЗ людини. Адекватність даної моделі підтверджується результатами гормональних, гістологічних та імунологічних досліджень. Щурам з АІТ після закінчення імунізації одноразово вводили у хвостову вену культуру кріоконсервованих МСК, виділених із тканин тіла 15-денних ембріонів щурів популяції Вістар. Введення СК тваринам з АІТ призводило до зниження рівня антитіл до тиреоглобуліну в сироватці крові та нормалізації імунорегуляторного індексу. Також СК сприяли відновленню фолікулярної структури ЩЗ щурів і нормалізації рівня тиреоїдних гормонів, що вказує на позитивний ефект такої корекції та перспективність даного напрямку при пошуку нових способів лікування тиреопатій [42].

На моделі АІТ щурів лінії Sprague-Dawley було показано здатність трансплантованих МСК впливати на співвідношення Th17/Treg. Припускають, що трансплантовані клітини можуть бути потенційною стратегією імунотерапії для лікування АІТ [43]. Встановлено, що МСК безпосередньо впливають на тиреоїдну паренхіму, відновлюючи її функціональну активність і запобігаючи розвитку гіпофункції залози. Рівень антитіл до тиреоглобуліну, основного маркера інтенсивності автоімунних процесів у ЩЗ щурів, залишався підвищеним, що може свідчити про стабільність процесів автоімунної агресії. Тобто, у динаміці експерименту під впливом МСК від 7 доби до 1 місяця відзначаються позитивні зміни в тиреоїдній системі, але її повної нормалізації не відбувається. Все ж вважається, що застосування терапії СК є перспективним напрямком для корекції патології ЩЗ [44].

Оцінка впливу аlogenних кріоконсервованих клітин фетальної печінки та кріоконсервованих клітин фетальних мезодермальних тканин на морфоструктуру ЩЗ щурів з експериментальним АІТ показала, що обидва типи клітин проявляють позитивний вплив на ЩЗ щурів з індукованим АІТ вже в ранні терміни дослідження. Вони потенціюють процеси проліферації тиреоцитів і диференціювання мікрофолікулів вже через 7 діб після введення. Відзначається зниження вмісту антитіл

до тиреоглобуліну в сироватці крові та нормалізація рівня загального T_4 , що вказує на відновлення функції ЩЗ. Цей ефект зберігався впродовж місяця спостереження. При цьому клітини мезодермального походження мали більш виражений вплив, ніж клітини фетальної печінки. Отримані дані свідчать про перспективність використання СК і клітин-попередників фетального походження для корекції АІТ, що може бути підґрунтям для розробки нового ефективного підходу до лікування автоімунного ураження тиреоїдної паренхіми [44].

За умов експериментального АІТ мишам SWA/J внутрішньовенно в різні часові проміжки вводили клітини амніотичного епітелію людини. Ці клітини покращували цитокінове середовище в мишей з АІТ завдяки пригніченню рівнів інтерлейкіну 17A та інтерферону γ і підвищення вмісту трансформуючого фактора росту β . Їх введення знизило рівень антитіл до тиреоглобуліну, антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреотропного гормону (ТТГ). Отримані результати продемонстрували імунорегуляторний ефект клітин амніотичного епітелію людини для гальмування запалення, що може стати новою терапевтичною стратегією для автоімунних захворювань у клініці [45].

За експериментального АІТ, викликаного в собак імунізацією тиреоглобуліном, після трансплантації МСК, отриманих із жирової тканини, та цих же клітин, що надмірно експресують ген *CTLA4-Ig*, знизилися рівні автоантитіл до тиреоглобуліну в сироватці крові та інфільтрація Т-лімфоцитів між фолікулами ЩЗ. Таким чином, трансплантація цих типів клітин може стати привабливою тактикою для полегшення автоімунного тиреоїдиту та запобігання розвитку гіпотиреозу [46].

На моделі післяопераційного гіпотиреозу в щурів показано ефективність комбінованої трансплантації органотипових культур ЩЗ і сім'яників, отриманих від новонароджених поросят. Трансплантація підвищує рівень T_4 у плазмі крові та нормалізує білковий, ліпідний та вуглеводний обмін у щурів із післяопераційним гіпотиреозом. Клітини сім'яників, трансплантовані в такій комбінації, здійснюють імунологічну протекцію та сприяють відновленню функціональної активності органотипової культури ЩЗ після кріоконсервування [47].

Огляди

Для дослідження характеру мікроскопічних змін у тканині ЩЗ за експериментально змодельованого гіпотиреозу після трансплантації МСК було використано статевозрілих безпородних щурів. Були сформовані групи тварин, в яких після трансплантації МСК на 20, 40, 60 та 90 добу проводили гістологічні, гормональні, біохімічні та інші дослідження, які дають змогу сформулювати певні висновки щодо дії МСК по сприянню відновлення структурно-функціональної одиниці – фолікулів. Трансплантація МСК у ЩЗ щурів дала найкращий ефект порівняно з внутрішньовенним, внутрішньосерцевим введенням та традиційним методом лікування [48].

Через 6 та 8 тижнів після внутрішньовенної ін'єкції МСК кісткового мозку дорослим самцям щурів-альбіносів Sprague-Dawley з індукованим гіпотиреозом спостерігалось підвищення показників вільного T_3 і вільного T_4 та зниження показника тиреотропного гормону. Але, через 10 тижнів відбувався помітний регрес у відповідь на лікування СК за всіма обстеженими параметрами. Ін'єкція МСК кісткового мозку майже відновила функцію та гістологічні структури ЩЗ через 8 тижнів. Однак це покращення знизилось через 10 тижнів. Тому автори рекомендують вводити повторно другу дозу МСК [49].

На підставі даних морфометрії та вивчення гормональної активності тканини ЩЖ, трансплантованої у великий сальник, було продемонстровано високий ступінь життєздатності та функціональної активності автотрансплантата за умов застосування автологічних поліпотентних МСК у 150 шестимісячних щурів самців лінії Вістар. Результати експериментального дослідження дозволяють застосовувати цю методику для профілактики післяопераційного гіпотиреозу після радикальних операцій на ЩЗ. Крім того, визначено стимулювальний вплив автологічних поліпотентних МСК на регенерацію тиреоїдної тканини, автотрансплантованої у великий сальник, і можливу диференціацію автологічних поліпотентних МСК у клітини тиреоїдного епітелію, що також може слугувати передумовою для застосування даної методики для профілактики післяопераційного гіпотиреозу [50].

Також, на експериментальних моделях гіпотиреозу в мишей було показано, що

трансплантація фолікулярних клітин ЩЗ, отриманих з ембріональних СК гризунів, дозволила врятувати гіпотиреоїдних тварин [51].

Методи пересадки в різних авторів відрізняються, як правило, лише місцем введення культури клітин ЩЗ: у прямий м'яз живота, у паренхіму печінки, у ворітну вену, під капсулу нирки й селезінки, у великий сальник, підшкірну жирову клітковину, у рану, що загоюється, у передню камеру ока, в яєчко, у шлуночки головного мозку, під фасцію невідомуючого передпліччя, внутрішньочеревинно, ретробульбарно тощо [42, 45, 49].

Застосування стандартних методів ало-і ксенотрансплантації клітин ЩЗ не дозволяє досягти тривалого та стійкого ефекту через загибель тиреоцитів, у першу чергу через реакцію відторгнення, яка розвивається, а також через недостатнє живлення клітин. Судинне русло є хорошим середовищем для тривалого зберігання клітинного матеріалу, що має дифузний тип живлення. Експериментально обґрунтовано можливості ксенотрансплантації культури тиреоцитів у судинне русло, як найбільш імунологічно «вигідну» зону, а також надано функціональну оцінку життєдіяльності ксенотрансплантата та ефективності імуноізоляції в різні терміни після пересадки.

З метою розробки методу трансплантації культури клітин ЩЗ у судинне русло для лікування первинного гіпотиреозу в експерименті імплантували культуру клітин ЩЗ кроликів у поліамідній капсулі – в аорту і стегову артерію лабораторних тварин (собаки масою від 9 до 14 кг). Відзначено підвищення рівнів T_4 і T_3 . Показники, близькі до еутиреоїдного стану, були досягнуті між 5-м і 6-м тижнями спостереження для T_4 і між 7-м та 8-м тижнями для T_3 . На 7-8 тижні гістологічне дослідження виявило наявність у просвіті капсули функціональних тиреоїдних фолікулів. Клітинно-фолікулярні елементи були розташовані переважно біля новоутворених судин. У ділянці фіксації капсули до стінки судини в ложі спостерігалася помірна нейтрофільна та лімфоцитарна інфільтрація, що не вказувало на гостру або хронічну реакцію відторгнення. Впровадження ксенотрансплантації культури тиреоцитів у судинне русло для лікування хворих на первинний гіпотиреоз дозволить досягти більш тривалого та стійкого метаболічного

ефекту порівняно з іншими методами трансплантації [52].

Стримуючими чинниками у впровадженні тиреоїдної трансплантації в клінічну практику є дефіцит алогенного донорського матеріалу та необхідність імуносупресії. Дослідження дають підставу рекомендувати включення ксенотрансплантації культури тиреоцитів до комплексної терапії хворих із різними формами первинного гіпотиреозу. Клінічний досвід щодо трансплантаційного лікування післяопераційного гіпотиреозу дозволив зробити наступні висновки: використання в клініці ксеногенної ендокринної тканини дозволяє розв'язати проблему дефіциту алогенного донорського матеріалу і не вимагає застосування імуносупресивної терапії, відкриває нові можливості використання вільної трансплантації культури тиреоцитів для лікування хворих із важкими формами тиреоїдної недостатності. Крім того, цей спосіб є ефективною і довготривалою альтернативою замісної медикаментозної терапії.

Приблизно 2-3 мільйони ЕСК було пересаджено під капсулу лівої нирки миші. Починаючи з 2-4 тижнів після трансплантації, рівень T_4 і T_3 почав зростати, через 8 тижнів реципієнти фолікулів повернулися до еутиреоїдного стану із нормальним рівнем тиреоїдних гормонів та ТТГ, який відповідає тому, що трансплантовані клітини повністю функціональні й чутливі до ТТГ. Після трансплантації під капсулами нирок мишей із гіпотиреозом було виявлено докази тривалого функціонального приживлення передбачуваних органодів, які через 8 тижнів виробляли T_4 і T_3 та регулювали ТТГ. Попередники (прогенітори) ЩЗ можуть перерости у фолікулярні органоди ЩЗ, які забезпечують функціональну секрецію гормонів ЩЗ *in vivo* та відновлюють стан гіпотиреоїдних мишей після трансплантації. Завдяки дослідженню було виявлено регуляторні механізми, які лежать в основі раннього органогенезу ЩЗ і забезпечують значний крок до клітинної регенеративної терапії гіпотиреозу. Через 8 тижнів після трансплантації рівні циркуляції T_3 і T_4 в мишей, які отримували фолікулярні органоди ЩЗ, були подібними до рівнів, які спостерігалися в нормальних мишей. Навпаки, у мишей із гіпотиреозом, які отримували лише недиференційовані СК, не виявлено поліпшення рівня гормонів ЩЗ [53].

На моделі органодів ЩЗ, отриманих від пацієнтів із потенціалом регенерації ЩЗ, клітини ЩЗ миші та людини культивували як органоди, здатні до самовідновлення, що мали нормальний рівень проліферації та передбачувані характеристики СК й ЩЗ без зміни експресії генів, пов'язаних із пухлиною ЩЗ. Ці органоди утворили в культурі структури, схожі на тканину ЩЗ. Ксенотрансплантація диспергованих органодних клітин під капсулу нирки на моделі миші з гіпотиреозом призвела до формування гормоноутворювальних фолікулів, схожих на ЩЗ. Це дослідження надає докази того, що клітини, специфічні за тиреоїдним походженням, можуть утворювати органоди, здатні до самовідновлення та диференціювання у функціональну тканину ЩЗ. Подальша ксенотрансплантація цих органодів ЩЗ демонструє доказ принципу функціонального утворення мініатюрних залоз [54].

При вивченні впливу МСК на показники ендогенної інтоксикації в щурів із гострим поширеним перитонітом на тлі експериментального гіпотиреозу автори використовували білих щурів лінії Вістар. Встановлено, що наявність гіпотиреозу в експериментальних тварин, у яких моделювали гострий перитоніт, супроводжувалась більш вираженим, ніж в еутиреоїдних щурів, зростанням показників ендотоксикозу — середньо молекулярних пептидів, еритроцитарного та лейкоцитарного індексів інтоксикації й гіршою динамікою їхньої нормалізації. Застосування СК, отриманих із пуповинної крові вагітних самок, супроводжується суттєвим зменшенням ендогенної інтоксикації у тварин із перитонітом на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу [55].

Вважають, що гіпотиреоз можна вилікувати також шляхом трансплантації довгоживучих функціональних попередників ЩЗ або зрілих фолікулярних епітеліальних клітин, як джерела автологічних клітин [36].

Відомо, що селеніт натрію (Na_2SeO_3) може покращувати порушене окислення в пацієнтів з АІТ. Відзначалися також позитивні ефекти МСК, отриманих із жирової тканини (АМСК), на тваринній моделі тиреоїдиту. Однак вплив АМСК у поєднанні з Na_2SeO_3 на тиреоїдит невідомий. На моделі тиреоїдиту в щурів комбінація АМСК та Na_2SeO_3 відновлювала структуру тканини ЩЗ до норми, підвищувала

Огляди

рівень більшості антиоксидантних і запальних цитокінів, але знижувала рівень інтерлейкіну 10 у тканині ЩЗ. Na_2SeO_3 стимулював ріст АМСК і збільшував рівень відновленого глутатіону та загальної антиоксидантної здатності в АМСК. Також Na_2SeO_3 збільшував рівень фактора росту гепатоцитів, трансформуючого фактора росту- β , фактора СК у супернатантах культури АМСК. Результати мікроерей-аналізу показали, що рівні експресії певних генів, які беруть участь у мітозі, реплікації та репарації ДНК, убіквітинації, синтезі та метаболізмі й транспорті мітохондрій, змінюються у відповідь на лікування Na_2SeO_3 . Отже, комбіноване лікування може забезпечити нову терапію для пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото [56].

Нову модель ініціації регенерації тканини ЩЗ, за умов слабкої вродженої регенерації, було показано на експериментальній моделі мишей, яка допомогла визначити участь резидентних клітин-попередників та СК ЩЗ і продемонструвала основну роль цих клітин у регенерації ЩЗ при серйозному пошкодженні тканини залози [57].

Паращитоподібні залози

Головним регулятором фосфорно-кальцієвого обміну є паратиреоїдний гормон (ПТГ), недостатність якого або резистентність тканин до його дії призводять до розвитку гіпопаратиреозу. Гіпопаратиреоз є ендокринопатією, яка характеризується гіпокальціємією, гіперфосфатемією, та відсутністю або надмірно низьким рівнем ПТГ у крові [58].

Традиційна терапія гіпопаратиреозу препаратами кальцію та вітаміну D має ряд недоліків у зв'язку з порівняно коротким періодом циркуляції ПТГ у плазмі крові, швидким руйнуванням його в шлунково-кишковому тракті й низькою біодоступністю внаслідок великої молекулярної маси та високої гідрофільності. Перспективними виглядають дослідження в області тканинної інженерії. Так, наприклад, успішно трансплантовані диференційовані клітини, подібні до ПЩЗ із функцією секреції паратиреоїдних гормонів, СК жирової тканини щурів відкривають новий шлях до лікування гіпопаратиреозу [59]. Було підтверджено, що ці СК є мультипотентними з адипогенними, хондрогенними, нейрогенними, міогенними та остеогенними можливостями. Отже, СК, отримані з жирової

клітковини людини, у культурі можна диференціювати в клітини ПЩЗ і використовувати для відновлення функцій [60].

Застосування хірургічного методу лікування післяопераційного гіпопаратиреозу шляхом алотрансплантації алогенних паратиреоцитів є перспективним високотехнологічним і малоінвазивним підходом. Використання цього методу дозволяє полегшити симптоми захворювання, скасувати парентеральне введення солей кальцію та зменшити обсяг стандартної замісної терапії. Тривалість функціонування клітинного трансплантата складає 6-12 місяців. При розвитку дисфункції трансплантата можлива повторна пересадка [61].

Розроблено метод ендоваскулярної алотрансплантації паратиреоцитів в артерію селезінки, перевагами якого є мінімальна травматичність, можливість виконання під місцевою анестезією, скорочення часу операції та тривалості перебування пацієнта в стаціонарі, відсутність чинників, що лімітують здійснення ретрансплантації. Терміни функціонування паратиреоїдного алотрансплантата складають до 4,5 місяців. Внутрішньопечінкова пересадка паратиреоцитів призводить до ранньої дисфункції алотрансплантата. У комплексній оцінці секреторної активності алогенних паратиреоцитів, імплантованих у м'язи передпліччя, слід використовувати Casanova-тест [62].

Щоб підвищити ефективність трансплантації ПЩЗ застосовують метод спільної трансплантації з клітинами, що походять від жирової тканини, включаючи стромальні судинні фракції та СК, що походять від жирової клітини. Так, СК, що походять від жирової клітини, покращили виживаність при трансплантації ПЩЗ та паращитоподібних трансплантатів судин. Ефективність ранньої трансплантації при первинному гіпопаратиреозі становила 85-99% [63].

За важкого післяопераційного гіпопаратиреозу терапевтичною альтернативою є алотрансплантація макроінкапсульованих клітин ПЩЗ. Така трансплантація була здійснена пацієнту з безперервною ендовенозною потребою кальцію для виживання. Макрокапсулу, сконструйовану з мікропористої мембрани полівініліденфториду, імплантували в глибоку стегову артерію. Функціональна

активність трансплантата протягом 3 місяців дозволила скасувати парентеральне введення кальцію та компенсувати симптоми захворювання. За допомогою цієї методики можна імплантувати клітини або тканини парацитоподібного походження, щоб замінити їх у пацієнтів із післяопераційним гіпаратиреозом. Алотрансплантація макроінкапсульованих клітин ПЩЗ дозволяє заповнити гормонодефіцит шляхом імплантації клітин або тканини ПЩЗ без застосування імуносупресії [64].

Також пропонується алотрансплантація мікрокапсульованих клітин ПЩЗ, за допомогою якої можна імплантувати клітини або тканини парацитоподібного походження без імуносупресії. Повідомляється про алотрансплантацію парацитоподібної тканини в пацієнта з безперервною ендовенозною потребою кальцію для виживання. Мікрокапсули готували з комерційного альгінату натрію. Мікросфери імплантували в недомінантне передпліччя та в ногу. Автори показали функціональність трансплантата протягом 20 місяців без потреби введення ендogenous кальцію [65].

Алотрансплантацію культивованих клітин ПЩЗ можна розглядати як альтернативу до застосування вітаміну D₃ і кальцію при лікуванні гіпаратиреозу. Дослідження показали, що в деяких пацієнтів алотрансплантація парацитоподібних клітин може вважатися методом лікування постійного гіпаратиреозу після операції на ЩЗ. Функція трансплантата та/або виживаність не залежали від вихідної (початкової) життєздатності або секреторної активності культивованих клітин, використаних для трансплантації [66].

Паратиреоїдні тканини, які використовували для алотрансплантації — це культивовані парацитоподібні клітини, кріоконсервовані парацитоподібні клітини та інкапсульовані мікросфери. Середня виживаність трансплантата після алотрансплантації становила 47% під час спостереження за пацієнтами до 6 місяців і 41% — через 12 місяців. Через 24 місяці після алотрансплантації рівень ПТГ дорівнював майже 12 пг/мл, а рівень Са — майже 8 мг/дл. Автори підкреслюють, що алотрансплантація ПЩЗ для лікування гіпаратиреозу є ефективною та безпечною [67].

Вважається, що трансплантація диференційованих МСК мигдалин, інкапсульованих в екстрацелюлярний матрикс Matrigel, відновлює функцію ПЩЗ *in vivo* і є ефективною та безпечною [68]. Ця нова стратегія ефективна протягом тривалих періодів (3 місяці) і тому, ймовірно, буде доцільною в клініці для лікування гіпаратиреозу. Розробка сфероїдів МСК мигдалин також може забезпечити зручну та ефективну платформу для дослідників умов, пов'язаних з аномальним гомеостазом кальцію [69]. Є й новіша стратегія для лікування гіпаратиреозу — це інкапсульовані в гідрогелі МСК мигдалин, які стали найефективнішими при лікуванні гіпаратиреозу, демонструючи покращений гомеостаз кальцію в крові [70].

Для вдосконалення способу профілактики післяопераційного гіпаратиреозу, під час оперативного втручання в кивальний м'яз шиї (*musculus sternocleidomastoideus*) вводили суспензію культури ПЩЗ, отриманої за спрощеними умовами. Такий спосіб дозволяє в ранньому та подальшому післяопераційному періоді отримувати пацієнтом власний ПТГ, підвищити ефективність профілактики й знизити розвиток ускладнень. Протягом 6 місяців спостереження не зафіксовано гіпаратиреозу та гіпокальціємії. Застосування цього способу дозволяє значно зменшити частоту тимчасової та тривалої гіпокальціємії, суттєво підвищити ефективність та безпеку хірургічних втручань [71].

Розроблено також спосіб корекції післяопераційного гіпаратиреозу на ранніх термінах його розвитку внаслідок високої життєздатності та функціональної активності трансплантованих клітин ПЩЗ. Після встановлення гіпокальціємії в край найширшого м'яза спини трансплантують культуру аутологічних клітин ПЩЗ. Функціональну активність культивованих клітин підтверджує рівень ПТГ у живильному середовищі. Ін'єкційний спосіб трансплантації дозволяє виключити ризик міграції трансплантата. Введення суспензії культури аутологічних клітин ПЩЗ забезпечує нормалізацію рівнів іонізованого кальцію і ПТГ практично до 14-ї доби післяопераційного періоду, що свідчить про високу життєздатність і функціональну активність трансплантованих клітин ПЩЗ [72].

Огляди

Надиркові залози

Проблема лікування хронічної надиркової недостатності надзвичайно складна та далека від остаточного вирішення. Синтетичні гормональні препарати не завжди забезпечують стійку компенсацію захворювання. Крім того, тривале застосування кортикостероїдів спричиняє розвиток серйозних захворювань [73, 74].

Альтернативою лікування гіпокортицизму може стати метод трансплантації органних культур надиркових залоз (ННЗ) новонароджених поросят, який продемонстрував досить високу клінічну ефективність [75, 76].

На підставі клінічного досвіду було розроблено показання до застосування вищезазначеного методу при лікуванні хвороби Аддісона, постадреналектомічного гіпокортицизму тощо. У попередніх клінічних дослідженнях для лікування гіпокортицизму використовували лише монокультуру ННЗ новонароджених поросят. При вивченні впливу комбінованої ксенотрансплантації органної культури ННЗ із гепатоцитами на перебіг хронічного гіпокортицизму позитивний результат спостерігався вже через 10-14 днів. Спостерігалася тенденція до подальшого поліпшення загального стану. Через 3-6 місяців після трансплантації в більшості хворих цілком зникали ознаки гіпокортицизму. Значно поліпшилися також показники гормональної забезпеченості організму хворих. На думку авторів, ксенотрансплантація органної культури ННЗ із культурою гепатоцитів за постадреналектомічного синдрому є не конкурентним, а доповнювальним традиційну глюко-мінералокортикоїдну терапію методом лікування. Ефект ксенотрансплантації органної культури ННЗ із гепатоцитами у хворих із гіпокортицизмом триває до 12 місяців [77].

Запропоновано технічно простий, відтворюваний, економічно доступний спосіб для лікування хронічної надиркової недостатності шляхом трансплантації органної культури кори ННЗ плодів людини і новонароджених поросят. Встановлено, що ксенотрансплантація культури з ННЗ новонароджених поросят за ефективністю не поступається такій культурі ННЗ плодів людини, а кількість матеріалу для трансплантації практично не обмежена. Трансплантація органної культури кори ННЗ новонароджених поросят забезпечує клінічну

компенсацію хронічного гіпокортицизму у хворих після тотальної адреналектомії й вилучення гормонально-активної пухлини кори ННЗ впродовж 6-9 міс. Вміст гормонів кори ННЗ та їхніх метаболітів у крові й сечі хворих зберігається в межах нормальних величин. Побічних ефектів після трансплантації органних культур кори ННЗ новонароджених поросят не спостерігали. За показаннями її можна повторювати неодноразово.

Також показано, що за умови спільного культивування тканини ННЗ і печінки новонароджених поросят відбувається посилення функціональної активності адреналектомічних гіпокортицидів, а після їхньої спільної ксенотрансплантації у хворих із різними формами гіпокортицизму продовжується період компенсації захворювання і знижується доза кортикостероїдів, які використовували як замісну терапію [78].

Крім того, досліджували індуковані стероїдогенні клітини людини, які залишались життєздатними при трансплантації в капсулу нирки миші та в ННЗ. Імплантація стероїдогенних клітин збільшувала базальний рівень кортикостерону в плазмі крові та подовжувала виживання мишей, що свідчить про можливість відновлення стероїдогенних клітин за допомогою терапії клітинної трансплантації при надирковій недостатності [79]. Цей спосіб, що використовує найновіші технології, спрямовані на виділення та генерування клітин *de novo*, які можуть бути використані для нових підходів регенеративної медицини для лікування патології ННЗ.

Були отримані обнадійливі результати за допомогою методів заміщення клітин. Зокрема, інкапсуляція надиркових СК відкриває нові перспективи для успішної трансплантації. Крім того, СК із мозкової речовини ННЗ можуть мати потенціал для лікування нейродегенеративних захворювань. Цікаво, що клітини-попередники GLI1+ в надирковій капсулі дорослої миші започатковують гетеротопну гонадоподібну тканину [80].

Здійснено також трансплантацію бичачих надиркових клітин, інкапсульованих в альгінат.

Трансплантація біоштучної ННЗ із ксеногенними клітинами може стати варіантом лікування пацієнтів із надирковою недостатністю та іншими розладами, пов'язаними зі стресом [81].

Статеві залози

Зростання патології статевих залоз і порушення андрогенної функції, що спостерігаються останніми роками, зумовлено негативним впливом несприятливих екологічних і психостресорних чинників. Гіпогонадізм або тестикулярна недостатність у чоловіків визначається як зниження рівня тестостерону в сироватці крові в поєднанні з характерними симптомами [82]. Найчастіше гіпогонадізм асоціюється з ЦД, ожирінням та метаболічним синдромом [83].

Тестостерон у чоловіків продукується в клітинах Лейдіга, а їхня дисфункція може призводити до дефіциту гормону [84].

Низький рівень тестостерону може бути результатом первинного дефекту всередині сім'яників або вторинно від порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній вісі. При дисфункції клітин Лейдіга клітини слабо реагують на стимуляцію лютеїнізуювальним гормоном гіпофіза і виробляють менше тестостерону. Найпоширенішим лікуванням первинного гіпогонадізму є замісна терапія тестостероном. Однак така терапія викликає безпліддя і пов'язана з іншими несприятливими наслідками, такими як збільшення ризику серцево-судинної захворюваності й смертності.

Останні два десятиліття було досягнуто значного прогресу в ідентифікації джерел клітин Лейдіга для використання в трансплантаційній хірургії, включаючи штучну індукцію лейдігоподібних клітин із різних типів СК, наприклад, СК Лейдіга, МСК та плюрипотентних СК. Лейдігоподібні клітини, отримані з плюрипотентних СК, є перспективною моделлю для вивчення молекулярних механізмів, що лежать в основі диференціації клітин Лейдіга. Терапія на основі СК, яка відновлює в організмі клітини, що виробляють тестостерон, є перспективною для лікування первинного гіпогонадізму [85].

Сучасним стандартом лікування гіпогонадізму залишається довічна замісна терапія андрогенами, яка пов'язана з низкою протипоказань і розвитком побічних ефектів. Зокрема, через включення механізму зворотного негативного зв'язку по гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній вісі в пацієнтів знижується продукція лютеїнізуювального та фолікулостимулювального гормонів, що призводить до порушення

копулятивної й репродуктивної функцій. Отже, успішно усуваючи деякі симптоми андрогенодефіциту, екзогенний тестостерон пригнічує сперматогенез і лише посилює такий значущий прояв гіпогонадізму, як чоловіча інфертильність [86]. Іншими негативними ефектами терапії екзогенним тестостероном є підвищення ризиків інфарктів міокарда, інсультів і раку простати. Тому виникає потреба в пошуку нових підходів до лікування чоловічого гіпогонадізму, націлених на відновлення власного андроген-продукуючого апарату.

Є два напрямки терапії СК чоловіків із гіпогонадізмом. Перший метод передбачає диференціацію дорослих клітин Лейдіга від СК різного походження з кісткового мозку, жирової тканини або ембріональних джерел. Другий метод передбачає виділення, ідентифікацію та трансплантацію СК Лейдіга в тканину яєчка.

Показано, що клітинна терапія з інтратестикулярною трансплантацією аутологічних клітин строми кісткового мозку є перспективним напрямком лікування андроген-дефіцитних станів у чоловіків. Інтратестикулярне введення клітин строми кісткового мозку виявилось ефективним методом лікування експериментального андрогенного дефіциту. Через 28 діб після введення клітин рівень тестостерону збільшувався, а рівень естрадіолу зменшувався до аналогічних показників інтактних тварин. При гістологічному дослідженні сім'яників виявлено нормалізацію морфометричних показників сперматогенезу. Регенеративні властивості культури СК при інтратестикулярному введенні сприяють відновленню секреторної та екскреторної функцій яєчок і є альтернативною медикаментозною терапією. Основні переваги лікування з використанням живої культури в тому, що достатньо одноразового введення культури СК для відновлення зниженої функції яєчок. Крім того, така терапія не викликає побічних ефектів [87].

Доведено, що клітинна терапія з використанням аутологічних клітин строми кісткового мозку в комплексі з лікуванням ЦД та заходами, спрямованими на нормалізацію маси тіла, сприяє відновленню показників еректильної функції, концентрації загального тестостерону в крові поряд із нормалізацією показників вуглеводного та жирового обміну [87].

Огляди

При моделюванні метаболічних порушень із використанням стрептозотоцину і жирової дієти в самців мишей лінії C57Bl/6 змінювався метаболізм та розвивалося запалення в підшлунковій залозі й сім'яниках. Секреція запальних медіаторів вказує на хронічний стан процесу запалення. Хронічне запалення і чинники діабету викликали розвиток порушень репродуктивної системи в самців мишей. Одночасно з метаболічними й репродуктивними порушеннями виявлялося збільшення кількості СК і прогеніторних клітин підшлункової залози та сім'яників. В експериментах *in vitro* та *in vivo* виявлено високий регенеративний потенціал попередників гемангіогенезу та інсулін-продукуючих β -клітин, сперматогоніальних СК самців мишей при метаболічних порушеннях. Низькі темпи регенерації мікроциркуляторного русла, інсулін-продукуючих β -клітин і статевих клітин при метаболічних порушеннях пов'язані зі сповільнювальною дією діабетичних чинників і запалення на СК та прогеніторні клітини [88].

Перспективним методом лікування гіпогонадізму є ксенотрансплантація органної культури сім'яників. Так, за даними авторів, у результаті трансплантації органної культури сім'яників новонароджених поросят хворим із первинним гіпогонадізмом спостерігається підвищення рівня тестостерону в крові, зниження вмісту фолітропіну й, особливо, лютропіну порівняно з такими до лікування. Безпосередньо після ксенотрансплантації компенсація рівня тестостерону відбувається значною мірою коштом гормону, який секретується трансплантованими клітинами Лейдіга [89].

Також, ефективним методом лікування гіпогонадізму вважають підшкірну автотрансплантацію СК Лейдіга в комбінації з клітинами Сертолі та міоїдними клітинами. Автори виявили, що самі по собі СК не здатні до самооновлення і диференціації, однак у поєднанні з клітинами Сертолі й міоїдними перетворюються в зрілі клітини Лейдіга. За результатами досліджень у мишей-реципієнтів при вищезгаданій автотрансплантації було зафіксовано підвищення рівня тестостерону в сироватці крові зі збереженням рівня лютеїнізувального гормону. Крім того, було встановлено, що продукція тестостерону

в пересаджених автотрансплантах регулювалася за допомогою сигнального шляху hedgehog (НН). Введення агоністів desert НН (ДНН) та антагоністів ДНН призводило відповідно до зростання і зниження рівня тестостерону. Отже, автотрансплантація СК Лейдіга призводить до збільшення рівня сироваткового тестостерону без впливу на рівні ЛГ і ФСГ [90].

Подібні дослідження *in vitro* та *in vivo* також показують можливість індукції СК до диференціації в дорослі клітини Лейдіга, які виробляють тестостерон. Крім того, їх можна трансплантувати з клітинами Сертолі для підвищення рівня тестостерону *in vivo*. Подібна терапія викликає мінімальний вплив на рівень лютеїнізувального та фолікулостимулювального гормонів. Терапія СК Лейдіга забезпечує ефективно підвищення рівня тестостерону без згубного впливу на рівень гонадотропіну [91].

Для лікування первинного чоловічого гіпогонадізму в експерименті запропоновано спосіб трансплантації аlogenної тканини кісткового мозку лабораторним тваринам із первинним гіпогонадізмом, змодельованим шляхом тимчасової ішемії тестикул. Трансплантацію аlogenної тканини кісткового мозку здійснювали шляхом ін'єкції під білкову оболонку тестикула клітинно-гелевого комплексу, який складається з клітинної маси аlogenного кісткового мозку і біорозкладного гетерогенного гідрогелю Сферо®ГЕЛЬ медіум. Запропонований спосіб простий, доступний, має високу ефективність лікування гіпогонадізму й ґрунтується на точній та контрольованій експериментальній моделі цієї патології, практично позбавленої побічних ефектів [92].

На моделі ішемії сім'яників у мишей вивчали СК та прогеніторні клітини. Ішемія сім'яників супроводжувалася зниженням концентрації вільного тестостерону та порушеннями в тестикулярній тканині. Накопичення дегенеративно змінених статевих клітин супроводжувалося зменшенням кількості сперматогоніальних СК з фенотипом CD117-CD29+ CD90+ і CD117+ CD29+ CD90+. Одночасно з патоморфологічними змінами в сім'яниках і пригніченням сперматогенезу ішемія викликала зменшення кількості прогеніторних гемопоетичних клітин, гемопоетичних СК з імунофенотипом Lin-CD117+

Sca-1+ c-kit+ CD34+ і Lin- CD117+ Sca-1+ c-kit+ CD34- і мультипотентних МСК (CD45-CD31- CD90+ CD106+) в тестикулярній тканині. Також в ішемізованій тестикулярній тканині мишей розширювалася популяція CD45- CD31+-ендотеліальних клітин [88].

СК із кількох нестероїдних джерел, включаючи ембріональні СК, індуковані плюрипотентні СК, зрілі фіброласти та МСК із кісткового мозку, жирової тканини та пуповини, були трансдиференційовані в клітини, подібні до клітин Лейдіга. Дорослі клітини Лейдіга, утворені з СК Лейдіга *in vitro*, а також клітини, подібні до клітин Лейдіга, були успішно трансплантовані тваринам із виснаженими дорослими клітинами Лейдіга, з відновленням рівня тестостерону в крові. Трансплантація СК Лейдіга на моделях гризунів відновлює продукцію тестостерону і є потенційним рішенням для лікування дефіциту гормону. Однак залишається невідомим, чи ці сприятливі ефекти будуть відтворені й на моделях крупніших тварин. Тому автори оцінювали безпеку та ефективність трансплантації аутологічних СК Лейдіга на моделі приматів із дефіцитом тестостерону. Трансплантація СК Лейдіга мавп відновила сперматогенез і покращила симптоми, пов'язані з дефіцитом тестостерону [93].

Трансплантація СК Лейдіга може стати новою стратегією лікування дефіциту тестостерону. Досліджувались потенційні терапевтичні переваги трансплантації CD51+ СК Лейдіга та можливість контролю цих трансплантованих клітин віссю гіпоталамус-гіпофіз-гонади. Клітини CD51+ були виділені з ячок мишей C57BL/6. Вони експресують маркери СК Лейдіга і здатні до самовідновлення, широкої проліферації та диференціації в множинні мезенхімальні клітинні лінії та клітини Лейдіга *in vitro*. У щурів-реципієнтів спостерігалось часткове відновлення вироблення тестостерону та сперматогенезу. Крім того, трансплантовані клітини можуть регулюватися віссю гіпоталамус-гіпофіз-гонади й отже, можуть відновити нейроендокринну регуляцію функції ячок шляхом фізіологічного відновлення добових рівнів тестостерону в сироватці крові [94].

Після трансплантації в яєчка на моделі щурів клітини p75+ (рецептор нейротрофіну) диференціювались у клітини Лейдіга *in vivo* і виділяли тестостерон. Крім того, трансплантація

клітин p75+ прискорила відновлення рівня тестостерону в сироватці крові, сперматогенезу та ваги репродуктивних органів. Був розроблений метод ідентифікації та ізоляції СК Лейдіга людини на основі експресії p75 і показано, що трансплантовані p75+ СК Лейдіга людини можуть замінити порушені СК Лейдіга для вироблення тестостерону [95].

Отже, більш фізіологічним і патогенетично виправданим слід вважати метод, спрямований на відновлення функціонально-активних стероїдогенних клітин Лейдіга, що знаходяться в паренхімі яєчок та є основним джерелом тестостерону в організмі чоловіків. Найперспективнішою стратегією в таких випадках є клітинна терапія із застосуванням аутологічних клітин строми кісткового мозку, регенеративний потенціал яких пов'язаний з їхньою плюрипотентністю — можливістю диференціювання в будь-які клітини організму людини під впливом відповідних чинників.

Передчасна недостатність яєчників (ПНЯ) — це стан жіночого гіпогонадізму [96]. Однією з причин розвитку ПНЯ є протипухлинна хіміотерапія [97]. Наразі найефективнішим методом лікування ПНЯ вважається замісна гормонотерапія, яка, однак, має ряд побічних ефектів і не забезпечує відновлення фертильності та корекції патологічних змін в органах-мішенях. Тому перспективним є пошук альтернативних методів лікування, що ґрунтуються на використанні СК. Показано, що при лікуванні ПНЯ, індукованої хіміотерапією, ефективність застосування МСК жирової тканини залежить від способу їхнього введення. Спостерігалось більш швидке і повне відновлення морфологічної структури, статевої функції та поведінкових реакцій у мишей при лікуванні ПНЯ шляхом інтраоваріального введення МСК жирової тканини [98].

Трансплантація клітин амніотичного епітелію людини покращує функцію яєчників, пошкоджену хіміотерапією на моделі мишей. Амніотичні МСК людини та клітини амніотичного епітелію людини після трансплантації виявляли терапевтичну активність, але результати свідчать про те, що амніотичні МСК людини є найефективнішим типом клітин для поліпшення роботи яєчників, ніж клітини амніотичного епітелію людини. Цей виразний ефект пояснюється клітинними біологічними характеристиками амніотичних МСК людини

Огляди

(активність теломерази, рівень експресії плюрипотентних маркерів, секреція цитокінів і колагену), які перевершують клітини амніотичного епітелію людини, за винятком імунологічного відторгнення. Щоб перейти до ефективнішої клінічної терапії, достатньо врахувати властивості клітин.

Висновки

Використання СК — один із найперспективніших напрямків розвитку сучасної медицини, зокрема, ендокринології. Різні типи СК можуть застосовуватись у комплексному лікуванні тиреоїдної патології, їх можна розглядати як альтернативу до застосування вітаміну D₃ і кальцію при лікуванні гіпопаратиреозу. Метод трансплантації органних культур ННЗ може стати альтернативою лікування гіпокортицизму. Клітинна терапія гіпогонадізму в чоловіків із використанням аутологічних клітин стромы кісткового мозку сприяє відновленню показників ерекційної функції та концентрації загального тестостерону в крові. Перспективною є трансплантація клітин амніотичного епітелію людини для покращення пошкодженої функції яєчників.

Список використаної літератури

1. Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, Musilkova J, Pajorova J, Slepicka P, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells — a review. *Biotechnol Adv.* 2018 Jul-Aug;36(4):1111-26. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.03.011.
2. Lagarkova MA. Such various stem cells. *Biochemistry (Mosc).* 2019 Mar;84(3):187-9. doi: 10.1134/S0006297919030015.
3. Bozdağ SC, Yüksel MK, Demirer T. Adult stem cells and medicine. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1079:17-36. doi: 10.1007/5584_2018_184.
4. Posfai E, Schell JP, Janiszewski A, Rovic I, Murray A, Bradshaw B, et al. Evaluating totipotency using criteria of increasing stringency. *Nat Cell Biol.* 2021 Jan;23(1):49-60. doi: 10.1038/s41556-020-00609-2.
5. Yang J, Ryan DJ, Wang W, Tsang JC, Lan G, Masaki H, et al. Establishment of mouse expanded potential stem cells. *Nature.* 2017 Oct 19;550(7676):393-7. doi: 10.1038/nature24052.
6. Fetal stem cells in regenerative medicine. Principles and translational strategies. *Anticancer Res.* 2016 Aug;36(8):4374-5.
7. Abbaspanah B, Momeni M, Ebrahimi M, Mousavi SH. Advances in perinatal stem cells research: a precious cell source for clinical applications. *Regen Med.* 2018 Jul 1;13(5): 595-610. doi: 10.2217/rme-2018-0019.
8. Ng AP, Alexander WS. Haematopoietic stem cells: past, present and future. *Cell Death Discovery.* 2017;3:17002. doi: 10.1038/cddiscovery.2017.2.
9. Alatyayt SM, Alasmari HM, Aleid OA, Abdel-Maksoud MS, Elsherbiny N. Umbilical cord stem cells: Background, processing and applications. *Tissue Cell.* 2020 Aug;65:101351. doi: 10.1016/j.tice.2020.101351.
10. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic A, Jovicic N, Arsenijevic N, et al. Ethical and safety issues of stem cell-based therapy. *Int J Med Sci.* 2018 Jan 1;15(1):36-45. doi: 10.7150/ijms.21666.
11. Berebichez-Fridman R, Montero-Olvera PR. Sources and clinical applications of mesenchymal stem cells: State-of-the-art review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018 Aug;18(3): e264-77. doi: 10.18295/squmj.2018.18.03.002.
12. Dulak J, Szade K, Szade A, Nowak W, Józkwicz A. Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. *Acta Biochim Pol.* 2015;62(3):329-37. doi: 10.18388/abp.2015_1023.
13. Friedenstein AJ, Ivanov-Smolenski AA, Chajlakjan RK, Gorskaya UF, Kuralesova AI, Latzinik NW, Gerasimow UW. Origin of bone marrow stromal mechanocytes in radiochimeras and heterotopic transplants. *Exp Hematol.* 1978;6(5):440-4.
14. Pizzute T, Lynch K, Pei M. Impact of tissue-specific stem cells on lineage-specific differentiation: a focus on the musculoskeletal system. *Stem Cell Rev Rep.* 2015 Feb;11(1):119-32. doi: 10.1007/s12015-014-9546-8.
15. Bhartiya D. Adult tissue-resident stem cells—fact or fiction? *Stem Cell Res Ther.* 2021 Jan 21;12(1):73. doi: 10.1186/s13287-021-02142-2.
16. Sambasivan R, Tajbakhsh S. Adult skeletal muscle stem cells. *Results Probl Cell Differ.* 2015;56:191-213. doi: 10.1007/978-3-662-44608-9_9.
17. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006 Aug 25;126(4):663-76. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
18. Park IH, Zhao R, West JA, Yabuuchi A, Huo H, Ince TA, et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature.* 2008 Jan 10;451(7175):141-6. doi: 10.1038/nature06534.
19. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007 Nov 30;131(5):861-72. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
20. Golchin A, Shams F, Kangari P, Azari A, Hosseinzadeh S. Regenerative medicine: injectable cell-based therapeutics and approved products. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1237:75-95. doi: 10.1007/5584_2019_412.
21. Панова АВ, Голюсова ДВ, Киселев СЛ. Перспективы применения плюрипотентных стволовых клеток человека в эндокринологии. *World J Personalized Medicine.* 2017;1(1):13-7 (Panova AV, Goliusova DV, Kiselev SL. Prospects for the use of human pluripotent stem cells in endocrinology. *World J Pers Med.* 2017;1(1):13-7. Russian). doi: 10.14341/wjpm9297.
22. Fadini GP, Mehta A, Dhindsa DS, Bonora BM, Sreejit G, Nagareddy P, Quyyumi AA. Circulating stem cells and cardiovascular outcomes: from basic science to the clinic. *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4271-82. doi: 10.1093/eurheartj/ehz923.
23. Carotenuto F, Teodori L, Maccari AM, Delbono L, Orlando G, Di Nardo P. Turning regenerative technologies into treatment to repair myocardial injuries. *J Cell Mol Med.* 2020 Mar;24(5):2704-16. doi: 10.1111/jcmm.14630.
24. Guo Y, Peng Y, Zeng H, Chen G. Progress in mesenchymal stem cell therapy for ischemic stroke. *Stem Cells Int.* 2021 Jun 15;2021:9923566. doi: 10.1155/2021/9923566.
25. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2020 Feb;55(2):283-306. doi: 10.1038/s41409-019-0684-0.
26. Тронько МД. Сучасний стан і перспективи розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології на 2015-2020 роки. Доповідь на VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України м. Київ, 20-22 жовтня 2014 року *Ендокринологія.* 2015;20(1):373-80 (Tron'ko MD. Current state and prospects of development of fundamental and clinical endocrinology for 2015-2020. Report at the VIII Congress of the Association of Endocrinologists of Ukraine, Kyiv, 20-22 Oct 2014. *Endokrynolog ia.* 2015;20(1):373-80. Ukrainian).
27. Kassem DH, Kamal MM. Therapeutic efficacy of umbilical cord-derived stem cells for diabetes mellitus: a meta-analysis study.

- Stem Cell Res Ther. 2020 Nov 16;11(1):484. doi: 10.1186/s13287-020-01996-x.
28. Wang Y, Shan SK, Guo B, Li F, Zheng MH, Lei LM, et al. The multi-therapeutic role of MSCs in diabetic nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 7;12:671566. doi: 10.3389/fendo.2021.671566.
 29. Gauthier BR, Sola-García A, Cáliz-Molina MÁ, Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Capilla-González V, Martin-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020 Nov;19(11):e13260. doi: 10.1111/acer.13260.
 30. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development*. 2017 Jun 15;144(12):2123-40. doi: 10.1242/dev.145615.
 31. Benvenga S, Antonelli A, Vita R. Thyroid nodules and thyroid autoimmunity in the context of environmental pollution. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015 Dec;16(4):319-40. doi: 10.1007/s11154-016-9327-6.
 32. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017 Apr-Jun;13(2):55-9. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
 33. Borson-Chazot F, Terra JL, Goichot B, Caron P. What is the quality of life in patients treated with levothyroxine for hypothyroidism and how are we measuring it? A critical, narrative review. *J Clin Med*. 2021 Mar 30;10(7):1386. doi: 10.3390/jcm10071386.
 34. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine*. 2019 Oct;66(1):18-26. doi: 10.1007/s12020-019-02023-7.
 35. Ma R, Shi R, Morshed SA, Latif R, Davies TF. Derivation and 97% purification of human thyroid cells from dermal fibroblasts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:446. 10.3389/fendo.2020.00446.
 36. Posabella A, Alber AB, Undeutsch HJ, Drosner RA, Hollenberg AN, Ikonomou L, et al. Derivation of thyroid follicular cells from pluripotent stem cells: insights from development and implications for regenerative medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 20;12:666565. doi: 10.3389/fendo.2021.666565.
 37. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev* 1992;72:667-97.
 38. Jamee R, Araf Y, Naser IB, Promon SK. The promising rise of bioprinting in revolutionizing medical science: Advances and possibilities. *Regen Ther*. 2021 Jun 15;18:133-45. doi: 10.1016/j.reth.2021.05.006.
 39. Mariniello K, Ruiz-Babot G, McGaugh EC, Nicholson JG, Gualtieri A, Gaston-Massuet C, et al. Stem cells, self-renewal, and lineage commitment in the endocrine system. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Nov 8;10:772. doi: 10.3389/fendo.2019.00772.
 40. Бойко ОА, Лавренчук ГІ, Гурандо ВР, Довгалоук АІ, Кліщ ІМ. Структурно-функціональні зміни в культурі клітин щитоподібної залози новонароджених щурів, опромінених in utero радіоізотопами йоду-131 в різні терміни гестації. Вісник наукових досліджень. 2019;1:103-11 (Boiko OA, Lavrenchuk GI, Gurando V, Dovgalyuk AI, Klishch IM. Morphofunctional changes in cell cultures of thyroid gland of newborn rats irradiated in utero by radio isotopes of iodine-131 I n various terms of gestation. *Visnyk naukovykh doslidzhen'*. 2019;1:103-11. Ukrainian).
 41. Oftedal BE, Wolff ASB. New era of therapy for endocrine autoimmune disorders. *Scand J Immunol*. 2020 Nov;92(5):e12961. doi: 10.1111/sji.12961.
 42. Малова НГ, Сиротенко ЛА, Кравчун НА. Свойства и перспективы применения стволовых клеток (обзор литературы и собственные данные). Проблемы эндокринной патологии. 2018;2:65-74 (Malova NG, Sirotenko LA, Kravchun NA. Properties and prospects of stem cell application (review and own data). *Problemy endokrynnoyi patolohiyi*. 2018;2:65-74. Russian).
 43. Cao Y, Jin X, Sun Y, Wen W. Therapeutic effect of mesenchymal stem cell on Hashimoto's thyroiditis in a rat model by modulating Th17/Treg cell balance. *Autoimmunity*. 2020 Feb;53(1):35-45. doi: 10.1080/08916934.2019.1697689.
 44. Малова НГ, Комарова ІВ, Сиротенко ЛА, Анікеєва КС. Функціональна активність щитоподібної залози щурів з експериментальним аутоімунним тиреоїдитом на ранніх термінах після введення алогенних кріоконсервованих фетальних клітин. Проблеми ендокринної патології. 2017;1:53-62 (Malova NG, Komarova IV, Sirotenko LA, Anikeeva KS. Rat's thyroid gland with experimental autoimmune thyroiditis functional activity on early terms after introduction kryo canned fetal stem cells. *Problemy endokrynnoyi patolohiyi*. 2017;1:53-62. Ukrainian).
 45. Караченцев ЮІ, Малова НГ, Комарова ІВ, Сиротенко ЛА, Сергієнко ЛЮ, Оченашко ОВ, Петренко ОЮ. Морфологічні особливості щитоподібної залози щурів із експериментальним аутоімунним тиреоїдитом після введення алогенних кріоконсервованих фетальних клітин. Проблеми криобіології і криомедицини. 2017; 27(4):356-66 (Karachentsev YuI, Malova NG, Komarova IV, Sirotenko LA, Sergienko LYu, Ochenshko OV, et al. Morphological features of thyroid gland in rats with experimental autoimmune thyroiditis after administering cryopreserved allogeneic fetal cells. *Problemy kriobiologii i kriomeditsiny*. 2017;27(4):356-66. Ukrainian/English).
 46. Choi EW, Lee JM, Lee HW, Yang J, Youn HY. Therapeutic effects of CTLA4Ig gene-transduced adipose tissue-derived mesenchymal stem cell transplantation on established autoimmune thyroiditis. *Cell Transplant*. 2015;24(11):2221-36. doi: 10.3727/096368914X685122.
 47. Легач ЄІ. Ефективність комбінованої трансплантації щитоподібної залози та сім'яників за умов експериментального гіпотиреозу. Укр радіол журн. 2006;14(4):444-9 (Legach YeI. The efficacy of thyroid gland and testes combined transplantation in experimental hypothyrosis. *Ukr radiol zhurn*. 2006;14(4):444-9. Ukrainian).
 48. Бокотько РР, Мазуркевич АЙ, Сердюков ЯК, Данілов ВБ, Малуок МО, Харкевич ЮО, та ін. Мікроскопічні зміни в щитоподібній залозі білих щурів за відновлення її структури шляхом введення мезенхімальних стовбурових клітин при експериментальному гіпотиреозі. Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин. 2017;18(2):377-82 (Bokot'ko RR, Mazurkevich AY, Serdyukov YK, Danilov VB, Maluyok MO, Kharkevich you, et al. Microscopic changes in thick-dimensional rats of wheat ruresafter the restoration of its structure by introducing cerebralstem cells in experimental hypothythresis. *Naukovo-tekhnichnyy byuletent' Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrol'noho instytutu veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok i Instytutu biolohiyi tvaryn*. 2017;18(2):377-82. Ukrainian).
 49. Shadia E El Nabarawy, Olfat A Abd-El-Aty, Mona AA Arafa, Rasha K Elsaid. Role of stem cells in management of experimentally induced hypothyroidism in albino rat. *Med J Cairo Univ*. 2019 Sept;87(5):2707-23. doi: 10.21608/MJCU.2019.58594.
 50. Галян АН, Попов ОС, Лян НИ, Ларионов ММ, Тихонов ВИ, Дыгай АМ, Удут ВВ. Аутоотрансплантация ткани щитовидной железы в условиях клеточной терапии как вариант профилактики послеоперационного гипотиреоза. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2011;4(39):39-46 (Galyan AN, Popov OS, Lyan NI, Larionov MM, Tichonov VI, Dygay AM, Uдут VV. Thyroid tissue autotransplantation in cell therapy as an option of postoperative hypothyroidism prevention. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii*. 2011;4(39):39-46. Russian).
 51. Hollenberg AN, Choi J, Serra M, Kotton DN. Regenerative therapy for hypothyroidism: mechanisms and possibilities. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Apr 15;445:35-41. doi: 10.1016/j.mce.2016.11.012.
 52. Третьак СИ, Хрыщанович ВЯ. Современные методы лечения гипотиреоза: монография. Минск: БГМУ, 2011; 150 с. (Tretyak SI, Khryshchanovich VYa. Modern methods of hypothyroidism treatment: monograph. Minsk: BGMU; 2011, 150 p. Russian).
 53. Kurmann AA, Serra M, Hawkins F, Rankin SA, Mori M, Astapova I, et al. Regeneration of thyroid function by transplantation of differentiated pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 2015;17(5):527-42.
 54. Ogundipe VML, Groen AH, Hoeser N, Nagle PWK, Hess J, Faber H, et al. Generation and differentiation of adult tissue-

Огляди

- derived human thyroid organoids. *Stem Cell Reports*. 2021 Apr 13;16(4):913-25. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.02.011.
55. Кліщ ІМ, Верба РВ. Використання стовбурових клітин із пуловинної крові для корекції порушень ендогенної інтоксикації у щурів із гострим поширеним перитонітом на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2017;3:35-42 (Klishch IM, Verba RV. Use of cord blood stem cells for correction of violations of endogenous intoxication in rats with acute distributed peritonitis on the background of mercazolil-induced hypothyroidism. *Shpytal'na khirurgiya. Zhurnal imeni L. Ya. Koval'chuka*. 2017;3:35-42. Ukrainian).
 56. Che K, Liu X, Chi J, Li P, Gao J, Fu Z, et al. The effects of adipose-derived mesenchymal stem cells combined with sodium selenite on Hashimoto's thyroiditis. *Am J Transl Res*. 2020 Oct 15;12(10):6422-33.
 57. Ma R, Morshed SA, Latif R, Davies TF. A stem cell surge during thyroid regeneration. *Front Endocrinol*. 2021;11:606269. doi: 10.3389/fendo.2020.606269.
 58. Mihai R, Thakker RV. Management of endocrine disease: Postsurgical hypoparathyroidism: current treatments and future prospects for parathyroid allotransplantation. *Eur J Endocrinol*. 2021 May;184(5): R165-75. doi: 10.1530/EJE-20-1367.
 59. Zhang P, Zhang H, Dong W, Wang Z, Qin Y, Wu C, Dong Q. Differentiation of rat adipose-derived stem cells into parathyroid-like cells. *Int J Endocrinol*. 2020 Jun 12;2020:1860842. doi: 10.1155/2020/1860842.
 60. Zhao Y, Luo B. Adipose-derived stem cells: a novel source of parathyroid cells for treatment of hypoparathyroidism. *Medical Hypotheses*. 2016;93:143-5. doi:10.1016/j.mehy.2016.05.011.
 61. Спосіб лікування післяопераційного гіпопаратиреоза: А 61К 35/12, А 61Р 5/18 / Хрышчановіч ВЯ, Третьяк СИ, Харламова АН; заявитель УО Белорус. гос. мед. ун-т. № а 20120550; заявл. 05.04.12; опубл. 30.12.2013 (Khryshchanovich VYa, Tretyak SI, Harlamova AN, inventors; Belarusian state medical university, assignee. Method for the treatment of postoperative hypoparathyroidism. Patent of Belarus № а 20120550. 2013 Dec 30. Belarusian).
 62. Хрышчановіч ВЯ, Третьяк СИ, Большов АВ, Бейманов АЭ, Ходосовская ЕВ, Колесникова ТС, и др. Мининвазивные методы лечения послеоперационного гипопаратиреоза. Эндососударная аллотрансплантация паратиреоцитов. Военная медицина. 2015;2:80-3 (Khryshchanovich VYa, Tretyak SI, Bolshov AV, Beimanov AE, Khodosovskaya EV, Kolesnikova TS, et al. Minimally invasive methods of treatment of postsurgical hypoparathyroidism. *Endovascular parathyroid allotransplantation. Voyennaya meditsina*. 2015;2:80-3. Russian).
 63. Cui Q, Zhang D, Kong D, Tang J, Liao X, Yang Q, et al. Co-transplantation with adipose-derived cells to improve parathyroid transplantation in a mice model. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(200). doi: 10.1186/s13287-020-01733-4.
 64. Khryshchanovich V, Ghousein Y. Allotransplantation of macroencapsulated parathyroid cells as a treatment of severe postsurgical hypoparathyroidism: case report. *Ann Saudi Med*. 2016 Mar-Apr;36(2):143-7. doi: 10.5144/0256-4947.2016.21.3.1130.
 65. Cabané P, Gac P, Amat J, Pineda P, Rossi R, Caviedes R, Caviedes P. Allotransplant of microencapsulated parathyroid tissue in severe postsurgical hypoparathyroidism: a case report. *Transplant Proc*. 2009 Nov;41(9):3879-83. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.211.
 66. Nawrot I, Woźniewicz B, Tołłoczko T, Sawicki A, Górski A, Chudziński W, et al. Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results. *Transplantation*. 2007 Mar 27;83(6):734-40. doi: 10.1097/01.tp.0000258601.17505.9d.
 67. Parameswaran R, Samuel M, Satish RL, Kripesh A, Moorthy V, Vajjhala R, et al. Parathyroid allotransplantation to treat post-thyroidectomy hypoparathyroidism: A review of case studies. *Surgeon*. 2021 Jun;19(3):183-92. doi: 10.1016/j.surge.2020.06.008.
 68. Park YS, Kim HS, Jin YM, Yu Y, Kim HY, Park HS, et al. Differentiated tonsil-derived mesenchymal stem cells embedded in Matrigel restore parathyroid cell functions in rats with parathyroidectomy. *Biomaterials*. 2015 Oct;65:140-52. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.06.044.
 69. Park YS, Hwang JY, Jun Y, Jin YM, Kim G, Kim HY, et al. Scaffold-free parathyroid tissue engineering using tonsil-derived mesenchymal stem cells. *Acta Biomater*. 2016 Apr 15;35:215-27. doi: 10.1016/j.actbio.2016.03.003
 70. Park YS, Lee Y, Jin YM, Kim G, Jung SC, Park YJ, et al. Sustained release of parathyroid hormone via in situ cross-linking gelatin hydrogels improves the therapeutic potential of tonsil-derived mesenchymal stem cells for hypoparathyroidism. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018 Mar;12(3): e1747-56. doi: 10.1002/term.2430.
 71. Черенько СМ, Січінава РМ, Нечай ОП, Ларін ОС, Смоляр ВА. Спосіб профілактики післяопераційного гіпопаратиреозу патент № 115216 Опубл.: 10.04.2017 Бюл. № 7 номер заявки 2018 u10228 (Cherenko SM, Sichinava RM, Nechai OP, Larin OS, Smolyar VA, inventors; Ukrainian scientific and practical center for endocrine surgery, transplantation of endocrine organs and tissues of the Ministry of Health of Ukraine, assignee. Methods for the prevention of hypoparathyroidism during surgery. Patent of Ukraine No. 115216. 2017 Apr 10. Ukrainian).
 72. Аюшеева АВ, Лепехова СА, Гольдберг ОА, Ильичева ЕА, Курганский ИС, Каргин АГ. Способ коррекции послеоперационного гипопаратиреоза. RU2581023C1 патент № 2581023 C1 РФ опубл 10.04.2016 Бюл № 10 (Ayusheeva AV, Lepekhova SA, Goldberg OA, Ilyicheva EA, Kurganskiy IS, Kargin AG, inventors; Federal State Budgetary Scientific Institution "Irkutsk scientific center of surgery and traumatology", assignee. A method for correcting postoperative hypoparathyroidism. Patent of Russian Federation No. 2581023. 2016 Apr 10. Russian).
 73. Stefan R Bornstein, Maria Malyukov, Carolin Heller, Christian G Ziegler, Gerard Ruiz-Babot, Andreas Schedl, et al. New horizons: novel adrenal regenerative therapies. *J Clin Endocrinol & Metabol*. 2020 Sept;105(9):3103-7. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa438>.
 74. Liew SY, Akker SA, Guasti L, Pittaway JFH. Glucocorticoid replacement therapies: past, present and future. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2019 Oct;8:152-9. doi: 10.1016/j.coemr.2019.08.011.
 75. Січінава РМ. Гормональний статус у крові хворих з пост-адреналовим гіпокортицизмом після трансплантації органної культури надниркових залоз новонароджених поросят. *Трансплантологія*. 2000;1:153-6 (Sichinava RM. Hormonal status in the blood of patients with postrenal adrenal hypocorticism after transplantation of organ culture of the adrenal glands of newborn piglets. *Transplantolohiya*. 2000;1:153-6. Ukrainian).
 76. Ларін АС, Сичинава РМ, Сидоренко ЛН. Динаміка урвня 17-ОКС и 11-ОКС у реципієнтів при болезні Иценко-Кушинга под впливом ксенотрансплантації органної культури надпочечників новонароджених поросят. *Трансплантологія*. 2004;3:301-3 (Larin AS, Sichinava RM, Sidorenko LN. Dynamics of the level of 17-OCS and 11-OCS in recipients with Itsenko-Cushing's disease under the influence of xenotransplantation of organ culture of the adrenal glands of newborn piglets. *Transplantolohiya*. 2004;3:301-3. Russian).
 77. Турчин ІС, Ларін ОС, Січінава РМ, Сидоренко ЛМ, Дроздович ІІ, Коваленко МО, та ін. Комбінований метод лікування гіпокортицизму. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2009;2(27):57-8 (Turchin IS, Larin OS, Sichinava RM, Sidorenko LM, Drozdovych II, Kovalenko MO, et al. The combined method of hypocorticism treatment. *Klinichna endokrynolohiya ta endokrynna khirurgiya*. 2009;2(27):57-8. Ukrainian).
 78. Ларін ОС, Анастасій ЛВ, Гирявенко ОЯ, Січінава РМ. Комбінована ксенотрансплантація як метод пролонгації життєздатності та функціонування трансплантата під час лікування різних форм гіпокортицизму. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013;1(43):3-14 (Larin OS, Anastasiy LV, Giryavenko OYa, Sichinava RM. Combined xenotransplantation as a method of prolonging the viability and function of the graft in the treatment of various forms of hypocorticism. *Klinichna endokrynolohiya ta endokrynna khirurgiya*. 2013;1(42):3-14. Ukrainian).
 79. Tanaka T, Aoyagi C, Mukai K, Nishimoto K, Kodama S, Yanase T. Extension of survival in bilaterally adrenalectomized mice by implantation of SF-1/Ad4BP-induced steroidogenic cells. *Endocrinology*. 2020 Mar 1;161(3): bqaa007. doi: 10.1210/endo/bqaa007.
 80. Dörner J, Martinez Rodriguez V, Ziegler R, Röhrig T, Cochran RS, Götz RM, et al. GLI1+ progenitor cells in the adrenal capsule of the adult mouse give rise to heterotopic gonadal-like tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Feb 5;441:164-75. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.043.

81. Balyura M, Gelfgat E, Ehrhart-Bornstein M, Ludwig B, Gendler Z, Barkai U, et al. Transplantation of bovine adrenocortical cells encapsulated in alginate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Feb 24;112(8):2527-32. doi: 10.1073/pnas.1500242112.
82. Deebel NA, Galdon G, Zarandi NP, Stogner-Underwood K, Howards S, Lovato J, et al. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020 Jan 1;26(1):58-72. doi: 10.1093/humupd/dmz038.
83. Li J, Lai H, Chen S, Zhu H, Lai S. Interaction of sex steroid hormones and obesity on insulin resistance and type 2 diabetes in men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Diabetes Complications*. 2017 Feb;31(2):318-27. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.022.
84. Chen P, Zirkin BR, Chen H. Stem Leydig cells in the adult testis: characterization, regulation and potential applications. *Endocr Rev*. 2020 Feb 1;41(1):22-32. doi: 10.1210/edrv/bnz013.
85. Li L, Papadopoulos V. Advances in stem cell research for the treatment of primary hypogonadism. *Nat Rev Urol*. 2021 Aug;8(8):487-507. doi:10.1038/s41585-021-00480-2.
86. Liu ZJ, Liu YH, Huang SY, Zang ZJ. Insights into the regulation on proliferation and differentiation of stem Leydig cells. *Stem Cell Rev Rep*. 2021 Feb 17. doi: 10.1007/s12015-021-10133-x.
87. Антонян И.М. Возможности применения стволовых клеток для коррекции вторичного андрогенного дефицита крыс. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013; 2(100):112-5 (Antonyan IM. Ways of administration of stem cells for the correction of secondary hypogonadism in rats. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2013;2(100):112-5. Russian).
88. Пахомова АВ, Першина ОВ, Крупин ВА, Ермолаева ЛА, Ермакова НН, Кудряшова АИ, и др. Роль стволовых и прогениторных клеток в регенерации поджелудочной железы и семенников при метаболических нарушениях. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2017;16(4):220-32. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-220-232 (Pakhomova AV, Pershina OV, Krupin VA, Ermolaeva LA, Ermakova NN, Kudryashova AI, et al. The role of stem and progenitor cells in the regeneration of the pancreas and testes in metabolic disorders. *Byulleten' Sibirskoy meditsiny*. 2017;16(4):220-32. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-220-232. Russian).
89. Лучицкий ЄВ, Дроздович П, Турчин ІС, Кобяков СК, Марков ВВ, Потіха ОП. Ксенотрансплантація органної культури сім'яників як метод лікування гіпгонадизму. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2003;1(2):65-9 (Luchytskyi EV, Drozdovych II, Turchyn IS, Kobayakov SK, Markov VV, Potikha OP. Xenotransplantation of testicular organ culture as a method of treatment of hypogonadism. *Klinichna endokrynolohiya ta endokryna khirurgiya*. 2003;1(2):65-9. Ukrainian).
90. Arora H, Zutton MSSR, Nahar B, Lamb D, Hare JM, Ramasamy R. Subcutaneous Leydig stem cell autograft: a promising strategy to increase serum testosterone. *Stem Cells Transl Med*. 2019 Jan;8(1):58-65. doi: 10.1002/sctm.18-0069.
91. Achua JK, Frech FS, Ramasamy R. Leydig stem cells and future therapies for hypogonadism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020 Dec;27(6):419-23. doi: 10.1097/MED.0000000000000580.
92. Машков АЕ, Куликов АВ, Федулов АВ, Филюшкин ЮН, Куликов ДА, Слесарев ВВ, и др. винахідники; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), патентовладелец. Способ лечения первичного мужского гипогонадизма в эксперименте. Патент РФ № 2618197. 2017 трав. 02 (Mashkov AE, Kulikov AV, Fedulov AV, Filyushkin YUN, Kulikov DA, Slesarev VV, et al., inventors; State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow Region «Moscow Regional Research Clinical Institute named after MF Vladimirsky» (GBUZ MO MONIKI named after MF Vladimirsky), assignee. A method of treating primary male hypogonadism in the experiment. Patent of Russian Federation No. 2618197. 2017 May 02. Russian).
93. Xia K, Chen H, Wang J, Feng X, Gao Y, Wang Y, et al. Restorative functions of autologous stem Leydig cell transplantation in a testosterone-deficient non-human primate model. *Theranostics*. 2020 Jul 9;10(19):8705-20. doi: 10.7150/thno.46854.
94. Zang ZJ, Wang J, Chen Z, Zhang Y, Gao Y, Su Z, et al. Transplantation of CD51+ stem Leydig cells: a new strategy for the treatment of testosterone deficiency. *Stem Cells*. 2017 May;35(5):1222-32. doi: 10.1002/stem.2569.
95. Zhang M, Wang J, Deng C, Jiang MH, Feng X, Xia K, et al. Transplanted human p75-positive stem Leydig cells replace disrupted Leydig cells for testosterone production. *Cell Death Dis*. 2017 Oct 12;8(10):e3123. doi: 10.1038/cddis.2017.531.
96. Sheikhsari G, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomed Pharmacother*. 2018 Jun;102:254-62. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.056.
97. Ding C, Li H, Wang Y, Wang F, Wu H, Chen R, et al. Different therapeutic effects of cells derived from human amniotic membrane on premature ovarian aging depend on distinct cellular biological characteristics. *Stem Cell Res Ther*. 2017 Jul 27;8(1):173. doi: 10.1186/s13287-017-0613-3.
98. Козуб МІ, Скибіна КІІ, Мусатова ІБ, Прокопюк ОВ, Граматюк СМ, Тининіка ЛМ, та ін. Порівняння терапевтичних ефектів різних способів введення мезенхімальних стовбурових клітин мишам з передчасною недостатністю яєчників. *Проблеми ендокринної патології*. 2021; 76(2): doi: 10.21856/j-PEP.2021.2.05 (Kozub MI, Skybina KP, Musatova IB, Prokopiuk OV, Gramatiuk SM, Tynynyka LM, et al. Comparison of therapeutic effects of different methods of administration of mesenchymal stem cells to mice with premature ovarian insufficiency. *Problemy endokrynoyi patolohiyi*. 2021;2(76): 35-40. doi: 10.21856/j-PEP.2021.2.05. Ukrainian).

Application of stem cells in endocrinology: problems and prospects

M.D. Tronko, O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev

Sl «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. In recent years, thanks to the achievements of modern biology, a new direction in medicine called regenerative medicine has emerged and is intensively developing. The main goal of regenerative medicine is to restore the structure and function of missing or damaged human cells, tissues or organs in order to reconstitute their normal functioning. Conceptually, regenerative medicine is based on the use of its own resources to renew the body. The use of stem cells (SC) is one of the most promising directions in the development of modern medicine. The data obtained indicate the effectiveness of the SC use for the treatment of a number of severe diseases, including those of endocrine nature. Hormone replacement therapy for endocrine disorders cannot reproduce the complex metabolic interactions of hormones. Organ or cell transplantation is a more physiological approach to the treatment of endocrine diseases. Among the urgent problems, one of the most important ones is the pathology of the thyroid gland. The data obtained on the properties of SCs cultivated using modern technologies opened up the possibility of their application for the complex treatment of thyroid pathology. Allogeneic transplantation of cultured parathyroid cells can be considered as an alternative to the use of vitamin D₃ and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. The problem of treating chronic adrenal insufficiency is far from being solved. The method of transplantation of adrenal glands organ cultures, which has demonstrated a fairly high clinical efficacy, can be an alternative

Огляди

to the treatment of hypocorticism. Male hypogonadism is defined as a decrease in serum testosterone levels in combination with characteristic symptoms. Hypogonadism is more commonly associated with diabetes mellitus, obesity, and metabolic syndrome. It has been proven that cell therapy with the use of autologous cells of the bone marrow stroma in combination with the treatment of diabetes and measures aimed to normalizing body weight, helps to restore the parameters of erectile function and the concentration of total testosterone in the blood.

Keywords: stem cells, regenerative medicine, endocrine glands.

Применение стволовых клеток в эндокринологии: проблемы и перспективы

Н.Д. Тронько, Е.И. Ковзун, В.М. Пушкарёв

ГУ «Институт эндокринологии и метаболизма им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В последние годы благодаря достижениям современной биологии в медицине появилось и интенсивно развивается новое направление, которое получило название регенеративная медицина. Основной целью регенеративной медицины является восстановление структуры и функций отсутствующих или поврежденных клеток, тканей или органов человека для воспроизведения их нормального функционирования. Концептуально регенеративная медицина основана на использовании для обновления организма его собственных ресурсов. Использование стволовых клеток (СК) — одно из самых перспективных направлений развития современной медицины. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения СК для лечения ряда тяжелых, в том числе и эндокринных, заболеваний. Гормональная заместительная терапия эндокринных нарушений не может воспроизвести сложное метаболическое взаимодействие гормонов. Трансплантация органов или клеток является более физиологическим подходом к лечению эндокринных заболеваний. Среди актуальных проблем одно из наиболее важных мест занимает патология щитовидной железы. Полученные данные относительно свойств СК, культивируемым по современным технологиям, открыли возможность их применения для комплексного лечения тиреоидной патологии. Аллотрансплантацию культивируемых клеток паращитовидной железы можно рассматривать как альтернативу применению витамина D₃ и кальция при лечении гипопаратиреоза. Проблема лечения хронической недостаточности надпочечников далека от окончательного решения. Альтернативой лечения гипокортицизма может стать метод трансплантации органных культур надпочечников, продемонстрировавший достаточно высокую клиническую эффективность. Гипогонадизм у мужчин определяется как снижение уровня тестостерона в сыворотке крови в сочетании с характерными симптомами. Чаще гипогонадизм ассоциируется с сахарным диабетом, ожирением и метаболическим синдромом. Доказано, что клеточная терапия с использованием аутологичных клеток стромы костного мозга

в комплексе с лечением сахарного диабета и мероприятиями, направленными на нормализацию массы тела, способствует восстановлению показателей эректильной функции и концентрации общего тестостерона в крови.

Ключевые слова: стволовые клетки, регенеративная медицина, эндокринные железы.

Для цитування: Тронько МД, Ковзун ОІ, Пушкарёв ВМ. Застосування стовбурових клітин в ендокринології: проблеми і перспективи. Ендокринологія. 2021;26(4):376-395. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.376.

Адреса для листування: Пушкарёв Володимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкарёв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — ідея роботи й консультація під час редагування статті; Ковзун О.І. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Пушкарёв В.М. — аналіз літературних джерел і написання тексту, підготовка до друку і переклад резюме.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 18.11.2021 р.; перероблена 30.11.2021 р.; прийнята до друку 15.12.2021 р.; надрукована 28.12.2021 р.

For citation: Tronko MD, Kovzun OI, Pushkarev VM. Application of stem cells in endocrinology: problems and prospects. Endokrynologia. 2021;26(4):376-395. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.376.

Correspondence address: Pushkarev Vladimir Mikhailovich, pushkarev.vm@gmail.com, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodskaya Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Pushkarev Volodymyr Mikhailovich, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Personal contribution: Tronko M.D. — idea of work and consultations when editing an article; Kovzun O.I. — analysis of literary sources and text writing; Pushkarev V.M. — analysis of literary sources and text writing, preparation for printing and translation of resume.

Funding: The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Declaration of ethics: The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received 18 November 2021; revised 30 November 2021; accepted 15 December 2021; published 28 December 2021.

Для цитирования: Тронько НД, Ковзун ЕИ, Пушкарев ВМ. Применение стволовых клеток в эндокринологии: проблемы и перспективы. Эндокринология. 2021;26(4):376-395. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.376.

Адрес для переписки: Пушкарев Владимир Михайлович, pushkarev.vt@gmail.com, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины,

заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, директор Института, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Елена Игоревна, д-р биол. наук, проф., чл.-корр. НАМН Украины, заместитель директора Института по научным вопросам, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкарев Владимир Михайлович, д-р биол. наук, старш. науч. сотр., главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Личный вклад: Тронько Н.Д. — идея работы и консультация при редактировании статьи; Ковзун Е.И. — анализ литературных источников и написание текста; Пушкарев В.М. — анализ литературных источников и написание текста, подготовка к печати и перевод резюме.

Финансирование: статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования НАМН Украины по плану научно-исследовательских работ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 18.11.2021 г.; переработана 30.11.2021 г.; принята в печать 15.12.2021 г.; напечатана 28.12.2021 г.