

І.П. Пастер, І.А. Балла

КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦІЯ МІКРОІНКАПСУЛЬОВАНОЇ ТКАНИНИ АДЕНОМИ ПРИЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮДИНИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України", Київ

ВСТУП

Найсерйознішим ускладненням радикального хірургічного втручання на щитоподібній або прищитоподібних залозах (ПЩЗ) є сталий гіпаратиреоз (ГПТ), який супроводжується суттєвим погіршенням якості життя пацієнтів [7, 8]. Замісна терапія з використанням паратгормону (ПТГ) людини або його синтетичних аналогів перебуває на стадії клінічного випробування [23], а стандартне призначення препаратів кальцію та вітаміну D не завжди здатне достатньо компенсувати захворювання та ускладнення, пов'язані з ГПТ [6]. Зокрема, кальцитріол, на відміну від ПТГ, не впливає на утримання кальцію нирками [17]. Тому у таких пацієнтів існує підвищений ризик виникнення нефролітіазу та нефрокальцинозу з наступним порушенням функції нирок.

Одним з альтернативних методів терапії сталого ГПТ, що дозволяє адекватно реагувати на гормональні зміни в організмі, є трансплантація паратиреоїдної тканини або клітин. Хоча ефективність цього методу доведено в експериментальних дослідженнях і в клінічній практиці, актуальною залишається проблема запобігання реакції відторгнення трансплантату без призначення імуносупресивної терапії, застосування якої протягом тривалого часу може призводити до зростання частоти інфекційних захворювань і злоякісних новоутворень.

Попередити можливі негативні наслідки пересадки донорського матеріалу можна за допомогою методу інкапсуляції тканини або клітин у капсули з напівпроникними мембранами, які створюють бар'єр для клітин і антитіл, не обмежуючи дифузію гормонів, поживних речовин, кисню, месенджерів і метаболітів [24-26].

Протягом двох останніх десятиріч фахівці вивчали три головні підходи до інкапсуляції: інтраваскулярні макрокапсули, які мають анастомози із судинною системою, подібні до артеріо-венозного шунта; екстраваскулярні макрокапсули, які трансплантують у різні позасудинні місця; екстраваскулярні мікрокапсули, які трансплантують головним чином у черевну порожнину [19, 22]. Переваги та недоліки цих підходів активно дискутуються та порівнюються у світлі можливості їх застосування в практиці клінічної трансплантації ендокринних залоз. На сьогоднішній день всі три системи про-

демонстрували позитивні результати у передклінічних дослідженнях, але не всі підходи задовольняють технічні та фізіологічні вимоги для ефективного застосування у пацієнтів із відповідною патологією.

Екстраваскулярний підхід є більш прийнятним порівняно з інтраваскулярним, оскільки викликає менше ускладнень, таких як тромбоз та інфекції. 1985 року співробітники Київського науково-дослідного інституту ендокринології та обміну речовин МОЗ УРСР та Інституту хімії високомолекулярних сполук АН УРСР запропонували спосіб отримання капсул для трансплантації гормонпродукуючих клітин, зокрема β -клітин підшлункової залози [1]. Суть пропозиції полягала у використанні макроінкапсуляційної системи з пористої поліуретанової плівки, в яку шприцом вводили культуру β -клітин, після чого виконували підсадку макрокапсул під шкіру черева щурів зі стабілізованим алоксановим цукровим діабетом.

На жаль, експериментальні дослідження та перші клінічні випробування системи макроінкапсуляції алогенної тканини ПЩЗ показали серйозні недоліки цього методу, внаслідок чого через один рік по трансплантації паратиреоїдної тканини без призначення імуносупресивної терапії спостерігали виражений фіброз і відсутність зростання рівня ПТГ у всіх пацієнтів [21].

Мікрокапсули, завдяки своїм просторовим характеристикам, мають кращу дифузійну здатність порівняно з макрокапсулами, а сучасний прогрес у біосумісності мікрокапсул робить цю технологію більш перспективною для клінічного застосування. Для виготовлення мікрокапсул найчастіше застосовують біополімер альгінат, який отримують із морських водоростей або вирощують у біореакторі з використанням бактерій [24-27]. Альгінат складається з нерозгалужених подвійних гомо- та гетерополімерних 1-4-зв'язаних α -D-мануронової та β -L-гулууронової кислот — різноманітних за складом і послідовністю залежно від джерела походження [26, 27].

Найсуттєвіший внесок у розробку методу мікроінкапсуляції тканини ПЩЗ в альгінатні мікрокапсули зробила спільна група дослідників із Philipps-University (Марбург, Німеччина) та з Julius-Maximilians-University (Вюрцбург, Німеччина) під керівництвом M. Rothmund і U. Zimmermann відповідно [12-

17, 24-27], яка показала, що ця процедура виключає можливість відторгнення трансплантата, забезпечує його життєздатність та ендокринну функцію після підсадки експериментальним тваринам і не вимагає післятрансплантаційної імуносупресії.

Нами було показано, що мікроінкапсульована тканина аденоми ПЩЗ людини зберігає свої основні морфофункціональні характеристики у динаміці культивування, що робить її придатною для використання як трансплантата для компенсації гіпофункціонального стану паратиреоїдної системи [2, 5].

Мета даного дослідження полягала у вивченні морфофункціональних характеристик мікроінкапсульованої тканини аденоми ПЩЗ людини за умови ксенотрансплантації щурам з експериментальним ГПТ.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Для проведення експериментальних досліджень тканину аденоми ПЩЗ людини отримували в хірургічному відділі клініки ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України" та обробляли за стандартною методикою, після чого проводили мікроінкапсуляцію з використанням альгілату [11, 27].

Для створення моделі експериментального ГПТ у щурів-самців масою тіла 120-150 г, які утримувалися на стандартному раціоні, в асептичних умовах під ефірним наркозом видаляли ПЩЗ разом із прилеглою частиною щитоподібної залози. Трансплантацію мікроінкапсульованої тканини аденоми ПЩЗ людини в 2,0 мл стерильного 0,9%-ного розчину натрію хлориду проводили тваринам внутрішньочеревно під ефірним наркозом.

На 3-ю, 7-у і 14-у добу після ксенотрансплантації у щурів відбирали альгілатні мікрокапсули з паратиреоїдною тканиною людини для гістологічного дослідження за допомогою мікроскопу "Біолам" ("ЛОМО", Росія). Перед і після паратиреоїдектомії, а також на 7-у, 14-у і 28-у добу після ксенотрансплантації у щурів відбирали аліквоти сироватки крові та заморожували за температури -20 °С для наступного кількісного визначення рівня ПТГ людини імунорадіометричним методом із використанням набору реактивів "hPTH-120 min IRMA" (BioSource Europe S.A., Бельгія) та визначенням поглинання на лічильнику "Beckmann 5500B" (Beckmann, США). Кількісне визначення загального кальцію (ЗК) та білка для розрахунку вільного кальцію (ВК) у сироватці крові щурів проводили спектрофотометричним методом із використанням метилтимолового синього на фотометрі "BTS-330" (Biosystems S.A., Іспанія) та за допомогою біуретової реакції. Розрахунок ВК проводили за загальноприйнятою формулою.

Перед початком дослідження було отримано позитивне рішення Комісії з етики ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України", а також інформовану згоду від кожного пацієнта. Всі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до положень "Європейської конвенції захисту тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою" (Страсбург, 1985) і національних норм із біоетики (I Національний конгрес з біоетики; Київ, 2001).

Отримані дані обробляли стандартними методами варіаційної статистики із застосуванням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Макроскопічно ксенотрансплантат мікроінкапсульованої тканини аденоми ПЩЗ людини залишається цілісним протягом 30 діб після внутрішньочеревного введення щурам з експериментальним ГПТ (рис. 1).

Гістологічна структура ксенотрансплантата мікроінкапсульованої тканини аденоми ПЩЗ людини досить однорідна (рис. 2а). Фрагменти тканини представлено життєздатною функціонально активною секреторною паренхімою, яка складається з паратиреоцитів полігональної форми зі світлою, іноді дрібнозернистою цитоплазмою, з чіткими клітинними межами, які тісно прилягають одна до одної. Ядра округлі, дещо гіперхромні або нормохромні, з помірною кількістю гетерохроматинових зерен і нерівними контурами. Деякі ядра містять ядерця.

Краї тканинних фрагментів тісно прилягають до альгілатних мікрокапсул, стінки яких утворені щільним однорідним шаром, без отворів і не сполучаються з навколишнім середовищем. Більшість мікрокапсул мають чисту поверхню, проте навколо частини з них спостерігається утворення відносно тонкої сполучнотканинної капсули, що складається переважно з поліморфноядерних лейкоцитів, молодих фібробластичних елементів і хаотично орієнтованих колагенових волокон (рис. 2б).

На 7-у добу після ксенотрансплантації мікроінкапсульовані фрагменти аденоми ПЩЗ людини складаються з великої кількості життєздатних функціонально активних паратиреоцитів із великою світлою або дрібнозернистою цитоплазмою й округлими нормохромними ядрами (рис. 3а). Натомість, на відміну від попереднього терміну дослідження, по периферії та у центрі тканинних фрагментів з'являються еозинофільні без'ядерні прошарки та острівці клітинного детриту, поряд з якими паратиреоцити мають дещо більші розміри, ніж у центрі.

Всі альгілатні мікрокапсули цілі, проте зовсім незначна їх частина має чисту поверхню. Більшість мікрокапсул вкрито сполучнотканинною капсулою,

внутрішня поверхня якої складається з поліморфноядерних лейкоцитів (рис. 3б). Основу сполучнотканинної капсули складають різноспрямовані незрілі колагенові волокна, серед яких спостерігається велика кількість лімфоїдних елементів, плазматичних клітин, макрофагальних елементів та активних фібробластів.

На 14-у добу після ксенотрансплантації в мікроінкапсульованих фрагментах аденоми ПЩЗ людини стають помітнішими деструкція частини епітелію, зменшення кількості секреторних клітин і збільшення площі клітинного детриту (рис. 4а). Крім цього, деяка частина життєздатних паратиреоцитів людини спостерігається в біополімерній мікрокапсулі.

Поверхня всіх альгінатних мікрокапсул вкрита досить щільним шаром сполучної тканини, який складається переважно з фібробластичних елементів та орієнтованих вздовж поверхні мікрокапсул колагенових волокон (рис. 4б). Порівняно з попереднім терміном сполучна тканина стає зрілішою, а кількість лімфоїдних елементів зменшується. У товщі сполучнотканинної капсули спостерігається значна кількість кровоносних судин.

Мікроінкапсульована тканина ПЩЗ людини демонструвала життєздатність після ксенотрансплантації тваринам з експериментальним ГПТ [12]. Для порівняння, за даними ультрамікроскопічного дослідження 40-тижневого ксенотрансплантата клітин ПЩЗ новонароджених поросят у черевній порожнині щурів із тотальною паратиреоїдектомією встановлено, що в групі з мікроінкапсульованими клітинами майже всі трансплантовані альгінат-полілізин-альгінатні мікрокапсули залишалися інтактними та вільними від фіброзного обростання, а в контрольній групі спостерігалася відторгнення трансплантата [18]. Мікроінкапсульовані паратиреоцити та їх ядра мали неправильну форму, натомість мембрани клітин та ядер були без видимих змін. Життєздатність паратиреоцитів складала близько 65%, що забезпечувало нормальні рівні ПТГ і ЗК у крові щурів-реципієнтів протягом всього експерименту.

Деформація альгінатних мікрокапсул, що спостерігалася на препаратах у різні терміни після трансплантації, є наслідком нерівномірного видалення води у процесі гістологічної обробки препаратів [9].

Встановлено, що ксенотрансплантація мікроінкапсульованої тканини аденоми ПЩЗ людини приводила до появи ПТГ людини в крові щурів-реципієнтів з експериментальним ГПТ: рівень гормону на 3-у добу складав $46,03 \pm 7,13$ пг/мл ($n=3$), на 7-у — $41,35 \pm 3,50$ пг/мл ($n=3$) і на 15-у — $33,10 \pm 5,89$ пг/мл ($n=3$). Для порівняння: рівень ПТГ у сироватці крові паратиреоїдектомованих щурів був у край низьким і складав лише $0,55 \pm 0,37$ пг/мл ($n=2$), тобто 1,19-1,66% від рівня гормону у тварин після ксенотрансплантації тканини ПЩЗ людини.

Тотальна паратиреоїдектомія призводила до вірогідного зниження рівнів ЗК і ВК у сироватці крові щурів відповідно на 50,9% і 46,0% (таблиця). Ксенотрансплантація цим щурам мікроінкапсульованої тканини аденоми ПЩЗ людини безпосередньо після паратиреоїдектомії приводила до поступової майже повної нормалізації рівнів ЗК і ВК. Так, через 7, 14 і 28 днів по трансплантації рівень ЗК становив відповідно 58,3%, 72,4% і 92,1% від контролю (100%), а рівень ВК — 60,4%, 83,8% і 91,9% відповідно.

Неповна нормалізація рівнів ЗК і ВК у сироватці крові експериментальних тварин може бути пов'язаною як з видовою специфічністю ПТГ, так і з імунною реакцією реципієнта на недостатньо очищений від домішок комерційний біополімер, що є причиною деякого зниження функціональної активності мікроінкапсульованого ксенотрансплантата [26, 27].

Раніше нами було показано, що ксенотрансплантація неінкапсульованої тканини аденоми ПЩЗ людини приводила до менш вираженої нормалізації рівнів ЗК і ВК у сироватці крові щурів з експериментальним ГПТ: їх значення сягали лише 86,5-88,8% від контролю (100%) [3, 4].

З даних попередніх досліджень відомо, що ксенотрансплантація мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ людини щурам з експериментальним ГПТ приводила до появи ПТГ людини у сироватці крові

Таблиця

Вплив ксенотрансплантації мікроінкапсульованої тканини аденоми прищитоподібної залози людини на вміст загального та вільного кальцію у сироватці крові щурів з експериментальним гіпаратиреозом

Групи	ЗК, ммоль/л	ВК, ммоль/л
Контроль	$2,28 \pm 0,05$ (7)	$1,11 \pm 0,03$ (7)
Паратиреоїдектомія	$1,12 \pm 0,13$ (4)*	$0,60 \pm 0,04$ (4)*
Паратиреоїдектомія та трансплантація (7-а доба)	$1,33 \pm 0,10$ (4)	$0,67 \pm 0,06$ (4)
Паратиреоїдектомія та трансплантація (14-а доба)	$1,65 \pm 0,18$ (7)***	$0,93 \pm 0,06$ (7)**
Паратиреоїдектомія та трансплантація (28-а доба)	$2,10 \pm 0,29$ (3)***	$1,02 \pm 0,14$ (3)***

Примітка: * — $p < 0,001$ порівняно з показниками контрольної групи, ** — $p < 0,01$ і *** — $p < 0,05$ порівняно з показниками групи з паратиреоїдектомією.

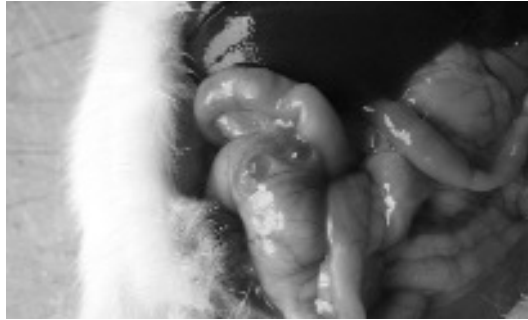


Рис. 1. Ксенотрансплантат мікроінкапсульованої тканини аденоми прищитоподібної залози людини у черевній порожнині щурів з експериментальним гіпаратиреозом.

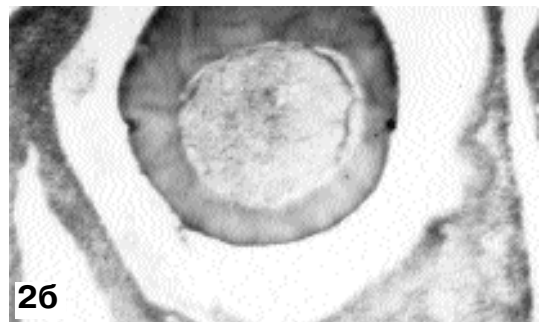
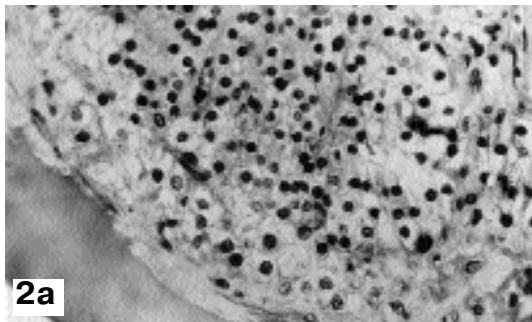


Рис. 2. Мікроінкапсульована тканина аденоми прищитоподібної залози людини через 3 доби після ксено-трансплантації щурам: власне тканина (а) і сполучнотканинна капсула (б). Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 200$.

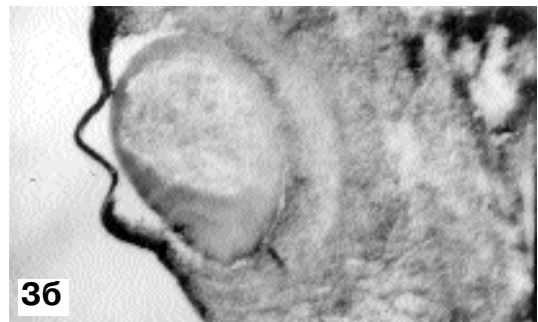
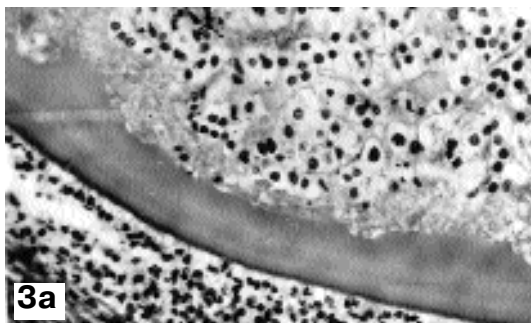


Рис. 3. Мікроінкапсульована тканина аденоми прищитоподібної залози людини через 7 днів після ксено-трансплантації щурам: власне тканина (а) і сполучнотканинна капсула (б). Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 200$.

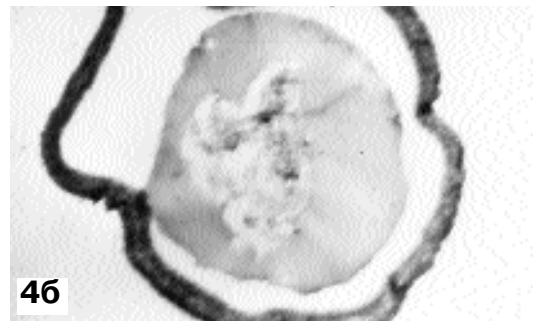
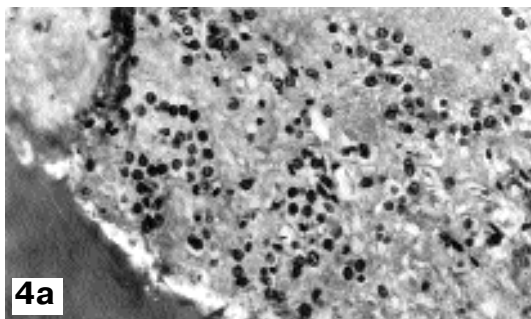


Рис. 4. Мікроінкапсульована тканина аденоми прищитоподібної залози людини через 14 днів після ксено-трансплантації щурам: власне тканина (а) і сполучнотканинна капсула (б). Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 200$.

цих тварин у перші ж дні після підсадки з подальшою стабілізацією на рівні понад 200 пг/мл впродовж тривалого часу [12]. У цей же період рівень ЗК, який у паратиреоїдектомованих щурів на стандартній дієті не перевищував 1,6-1,7 ммоль/л впродовж 4 тижнів, зростав до нормальних величин (2,2-2,6 ммоль/л) [12, 14]. Екстирпація трансплантата призводила до швидкого та суттєвого зниження рівнів ПТГ людини та ЗК до показників паратиреоїдектомованих тварин, що є додатковим підтвердженням ефективності функціонування мікроінкапсульованого трансплантата [12, 14, 16].

Позитивні результати експериментальних досліджень дозволили припустити, що ало- або ксенотрансплантація мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ може стати альтернативним методом лікування пацієнтів зі сталим ГПТ [12-14].

1997 року в провідному незалежному міжнародному журналі з теоретичної та практичної медицини "Lancet" (імпакт-чинник — 28,600) групою дослідників із Philipps-University (Марбург, Німеччина) під керівництвом М. Rothmund було опубліковано результати першого клінічного застосування методу алотрансплантації мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ людини у пацієнтів із поопераційним ГПТ після субтотальної білатеральної резекції щитоподібної залози з приводу багатовузлового зоба [15]. Для компенсації симптомів гіпокальціємії (тетанія, біль у кістках, депресія, погіршення зору тощо) пацієнтам внутрішньовенно вводили кальцій у дозах 4-8 г щодня, а також давали високі дози вітаміну D. Починаючи з першого дня після алотрансплантації паратиреоїдної тканини без призначення імуносупресивної терапії щоденні дози кальцію та вітаміну D зменшували наполовину, а на момент виписки зі стаціонару вони складали 0,6 г і 0,25 мкг відповідно. Рівень інтактного ПТГ людини, який перед підсадкою не визначався у сироватці крові жодного пацієнта, зріс до величини понад 20 пг/мл, а рівень ЗК перевищував 2,0 ммоль/л, що супроводжувалося відсутністю будь-яких симптомів гіпокальціємії.

Водночас використання альгілату у фармацевтичній та/або біомедичній галузях вимагає також обов'язкової відповідності всіх компонентів мікрокапсул критеріям безпеки American Society for Testing and Materials та US Food and Drug Administration [10]. Для цього у подальших дослідженнях замість комерційного альгілату з вираженими мітогенними властивостями запропонували використання високоочищеного амітогенного біополімеру [14, 16], а замість ембріональної сироватки теляти, яка застосовувалася для виготовлення альгілатних мікрокапсул, — альбуміну сироватки людини (речо-

вина, дозволена до медичного застосування) [20]. Дослідження у цьому напрямку продовжуються.

ВИСНОВКИ

1. Мікроінкапсульована тканина аденоми прищитоподібної залози людини зберігає життєздатність і високу гормональну активність після трансплантації щурам з експериментальним гіпопаратиреозом.

2. Ксенотрансплантація мікроінкапсульованої тканини аденоми прищитоподібної залози людини справляє виражений позитивний вплив на вміст загального і вільного кальцію у сироватці крові щурів з експериментальним гіпопаратиреозом.

3. Трансплантація мікроінкапсульованої тканини аденоми прищитоподібної залози людини може бути рекомендована для терапії сталого гіпопаратиреозу у клінічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Патент № 1480171 SU, МПК4 А61К9/48. Способ получения капсул для трансплантации гормонпродуцирующих клеток / Киевский научно-исследовательский институт эндокринологии и обмена веществ и Институт химии высокомолекулярных соединений АН УССР; Турчин И.С., Сидоренко Л.Н., Керча Ю.Ю., Плюто Л.С., Балицкая Л.Г., СССР. — Заявка №3939376/28-14; Заявлено 31.07.1985; ДСП.
2. Пастер І.П. Функціональна характеристика мікроінкапсульованої тканини аденоми прищитоподібної залози людини в умовах *in vitro* // Доповіді НАН України. — 2007. — №9. — С. 174-179.
3. Пастер І.П., Балла І.А., Люткевич О.В., Тронько М.Д. Морфологічна характеристика органної культури та ксенотрансплантата аденоми прищитоподібної залози людини // Ендокринологія. — 2004. — Т.9, №2. — С. 182-190.
4. Пастер І.П., Балла І.А., Люткевич О.В., Тронько М.Д. Дослідження функціональної активності аденоми прищитоподібної залози людини при органному культивуванні та після ксенотрансплантації щурам з гіпопаратиреозом // Трансплантологія. — 2004. Т.6, №2. — С. 42-45.
5. Тронько Н.Д., Балла І.А., Пастер І.П. Морфологічна характеристика мікроінкапсульованої тканини аденоми прищитоподібної залози людини в умовах *in vitro* // Доповіді НАН України. — 2009. — №5. — С. 205-208.
6. Arlt W., Fremerey C., Callies F. et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol.146, №2. — P. 215-222.
7. Bohrer T., Pasteur I.P., Lyutkevych O.V. et al. Permanent postoperative hypoparathyroidism — an epidemiological clinical study using a new questionnaire instrument // Журнал АМН України. — 2003. — Т. 9, №3. — С. 476-494.
8. Bohrer T., Pasteur I., Lyutkevych O. et al. Permanenter Hypoparathyreoidismus infolge von Schilddrüsenkarzinomoperationen nach Tschernobyl in der Ukraine //

- Dtsch. Med. Wochenschr. — 2005. — Vol.130, №44. — P. 2501-2506.
9. De Vos P., Hamel A.F., Tatarkiewicz K. Considerations for successful transplantation of encapsulated pancreatic islets // *Diabetologia*. — 2002. — Vol.45, №2. — P. 159-173.
 10. Dornish M., Kaplan D., Skaugrud. Standards and guidelines for biopolymers in tissue-engineered medical products: ASTM alginate and citosan standard guides // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2001. — Vol.944. — P. 388-397.
 11. Figliuzzi M., Plati T., Cornolti R. et al. Biocompatibility and function of microencapsulated pancreatic islets // *Acta Biomaterialia*. — 2006. — Vol.2, №2. — P. 221-227.
 12. Hasse C., Schrezenmeir J., Stinner B. et al. Successful allotransplantation of microencapsulated parathyroids in rats // *World J. Surg.* 1994. Vol.18, №4. P. 630-634.
 13. Hasse C., Stinner B., Schrezenmeir J., Rothmund M. Successful xenotransplantation of microencapsulated parathyroid tissue: evidence of long-term function without immunosuppression in an animal experiment // *Langenbecks Arch. Chir.* 1994. — №2. — P. 209-214.
 14. Hasse C., Klock G., Zielke A. et al. Transplantation of parathyroid tissue in experimental hypoparathyroidism: in vitro and in vivo function of parathyroid tissue microencapsulated with a novel amitogenic alginate // *Int. J. Artif. Organs*. 1996. Vol.19, №12. P. 735-741.
 15. Hasse C., Klock G., Schlosser A. et al. Parathyroid allotransplantation without immunosuppression // *Lancet*. — 1997. — Vol.350, №9087. — P. 1296-1297.
 16. Hasse C., Zielke A., Klock G. et al. Isotransplantation of microencapsulated parathyroid tissue in rats // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 1997. — Vol.105, №1. — P. 53-56.
 17. Hasse C., Zielke A., Zimmermann U., Rothmund M., 1999. Transplantation of microencapsulated parathyroid tissue: clinical background, methods, and current status of research // Ktreiber W.M., Lanza R.P., Chick W.L. (Eds.) *Cell encapsulation technology and therapeutics*. Birkhäuser, Boston. — 1999. — P. 240-251.
 18. Lemin L., Song Y., Song C. et al. Successful xenotransplantation of microencapsulated newborn pig parathyroid cells in the treatment of hypoparathyroidism in rats // *Chin. Med. J.* — 2003. — Vol.16, №8. — P. 1161-1165.
 19. Li R.H. Materials for immunisolated cell transplantation // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* — 1998. — Vol.33, №1-2. — P. 87-109.
 20. Schneider S., Feilen P., Cramer H. et al. Beneficial effects of human serum albumin on stability and functionality of alginate microcapsules fabricated in different ways // *J. Microencapsul.* — 2003. — Vol.20, №5. — P. 627-636.
 21. Tibell A., Rafael E., Wennberg L. et al. Survival of macroencapsulated allogeneic parathyroid tissue one year after transplantation in nonimmunosuppressed humans // *Cell Transplant.* — 2001. — Vol.10, №7. — P. 591-599.
 22. Uludag H., De Vos P., Tresco P.A., 2000. Technology of mammalian cell encapsulation // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* — 2000. — Vol.42, №1-2. — P. 29-64.
 23. Winer K.K., Ko C.W., Reynolds J.C. et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol.88, №9. — P. 4214-4220.
 24. Zimmermann U., Hasse C., Rothmund M., Ktreiber W. Biocompatible encapsulation materials: fundamentals and application // Ktreiber W.M., Lanza R.P., Chick W.L. (Eds.) *Cell encapsulation technology and therapeutics*. Birkhäuser, Boston. — 1999. — P. 40-52.
 25. Zimmermann U., Mimietz S., Zimmermann H. et al. Hydrogel-based non-autologous cell and tissue therapy // *BioTechniques*. — 2000. — Vol.29, N3. — P. 564-581.
 26. Zimmermann U., Cramer H., Jork A. et al. Microencapsulation-based cell therapy // In.: *Biotechnology*. Edited by Rehm H.- J. and Reed G. Weinheim: Wiley-VCH, — 2001. — P. 547-571.
 27. Zimmermann U., Thirmer F., Jork A. et al. A novel class of amitogenic alginate microcapsules for long-term immunoisolated transplantation // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2001. — Vol.944. — P. 199-215.

РЕЗЮМЕ

Ксенотрансплантация микроинкапсулированной ткани аденомы паращитовидной железы человека (экспериментальное исследование)
И.П. Пастер, И.А. Балла

Ксенотрансплантат микроинкапсулированной ткани аденомы паращитовидной железы человека сохраняет высокую жизнеспособность и гормональную активность, а также оказывает выраженный положительный эффект на уровни общего и свободного кальция в сыворотке крови крыс-реципиентов с экспериментальным гипопаратиреозом, что свидетельствует о перспективности его применения для компенсации гиподисфункционального состояния паратиреоидной системы в клинической практике.

Ключевые слова: экспериментальный гипопаратиреоз, паращитовидная железа, микроинкапсуляция, ксенотрансплантация, морфология, паратгормон, кальций.

SUMMARY

Xenotransplantation of the microencapsulated human parathyroid adenoma tissue to rats with experimental hypoparathyroidism
I. Pasteur, I. Balla

Xenotransplant of the microencapsulated human parathyroid adenoma tissue preserves the high viability and the ability to secrete parathormone, and have marked positive effect on the levels of total and free calcium in rat-recipient blood with experimental hypoparathyroidism, which suggests good prospects of using this tissue in the presence of compensated hypofunctional state of parathyroid system in clinical practice.

Key words: experimental hypoparathyroidism, parathyroid, microencapsulation, xenotransplantation, morphology, parathormone, calcium.

Подяка

Автори висловлюють щиру подяку дослідницькій групі з Philipps-University (Марбург, Німеччина) під керівництвом М. Rothmund (зокрема, Т. Bohrer, С. Hasse) за матеріально-технічне та науково-методичне забезпечення впровадження оригінальної методики в Інституті ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України.

Дата надходження до редакції 25.02.2009 р.