

О.С. Ларін, Л.В. Анастасій, О.Я. Гирявенко, Р.М. Січінава

КОМБІНОВАНА КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦІЯ ЯК МЕТОД ПРОЛОНГАЦІЇ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ ГІПОКОРТИЦИЗМУ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Лікування гіпокортицизму як стану, спровокованого змінами в організмі людини внаслідок гіпофункції кори надниркових залоз (НЗ), є досить складною медичною проблемою сучасної ендокринології. Крім того, зростання кількості випадків різних форм гіпокортицизму, що діагностуються у клініці, тяжкість їх перебігу та висока частота розвитку ускладнень обумовлюють актуальність пошуку ефективних схем терапії цього патологічного стану [1].

Надниркова недостатність, або гіпокортицизм, може бути первинною або вторинною [2, 3]. Первинна надниркова недостатність (найчастіше представлена хворобою Аддісона) є результатом безпосереднього пошкодження НЗ, внаслідок якого руйнується понад 90% клітин, які секретують кортикостероїди. Хронічні захворювання, такі як остеомієліт, пієлонефрит, бронхоектатична хвороба, нерідко завершуються амілоїдним ураженням НЗ і гіпокортицизмом. Описано випадки недостатності НЗ на тлі лімфогранульоматозу, саркоїдозу, гемохромозитозу, метастазування у надниркові залози пухлин іншої локалізації [4-7]. Існує низка аутоімунних поліендокринопатій і спадкових патологій, складовою частиною яких є хронічна надниркова недостатність [6, 8-13]. Значно розширюється контингент хворих на гіпокортицизм за рахунок тих, кому було проведено тотальну адреналектомію з приводу хвороби Іценка-Кушинга або видалення двобічних чи деяких форм одnobічних гормонально активних пухлин НЗ після хірургічного лікування пухлин гіпофіза [14-16].

Вторинну надниркову недостатність обумовлено патологією гіпофіза, що призводить до дефіциту секреції кортикотропіну. Вторинний гіпокортицизм найчастіше комбінується з недостатністю інших ендокринних залоз. Дуже складною є вторинна надниркова недостатність, що виникає внаслідок тривалого лікування кортикостероїдами таких захворювань, як бронхіаль-

на астма, поліартрити, колагенози тощо, і нерідко поєднується зі стероїдозалежністю, стероїдо-резистентністю та таким станом хворого, коли неможливо ані продовжувати замісну терапію глюкокортикоїдами, ані відмінити її [17-21].

Перші спроби лікування хвороби Аддісона та інших форм гіпокортицизму датуються початком ХХ сторіччя, коли було вперше застосовано висушені тканини, екстракти, витяжки з надниркових залоз, гіпофіза людини та тварин тощо. Завдяки цим засобам вдавалося продовжити життя хворих протягом нетривалого часу, але забезпечити їм медичну та соціально-трудова реабілітацію було неможливо [22-25]. Ситуація змінилася починаючи з 40-х років минулого сторіччя, коли вперше було синтезовано гормони кори НЗ [5, 12, 26]. Клініцистами було розроблено численні схеми замісної терапії глюкокортикоїдами для хворих із різними формами гострої та хронічної надниркової недостатності [12, 16, 27-30].

Попри наявність певних позитивних результатів, досвід спостереження хворих, які тривало або постійно приймали глюкокортикоїди як засоби замісної терапії, дозволив виявити цілу низку негативних наслідків, які значною мірою обмежували або навіть цілком виключали можливість подальшого продовження такої терапії [18, 31-36]. До їх числа насамперед належать складності у доборі адекватних доз замісної терапії та відсутність чітких критеріїв гормональної забезпеченості організму хворого [4, 30, 37-39]. Синтетичні глюкокортикоїди зазвичай підтримують відносно нестійку компенсацію гіпокортицизму в умовах постійної зміни потреб організму в гормонах під впливом низки ендотажних чинників. Надто чітко це проявляється на тлі тривалих фізичних і психоемоційних навантажень, інфекційних захворювань, травм, вагітності, хірургічних втручань тощо [7, 40-45]. За цих умов фактично у хворих спосте-

рігається стан субклінічної компенсації гіпокортицизму, який у ситуаціях стресу може завершитися навіть кризом гострої надниркової недостатності, що є небезпечним для життя [32, 46, 47].

Окрім труднощів із добором оптимальних добових доз замісної терапії, досить складним є і добір разових доз, які хоча б орієнтовно, але були б наближеними до добових коливань рівня кортикостероїдів з урахуванням індивідуальної добової фізичної та інтелектуальної активності хворого [12, 32, 36, 46, 48].

Лікування глюкокортикоїдами хронічної надниркової недостатності супроводжується низкою ускладнень і побічних явищ, частота яких коливається від 20% до 100% [49-51].

У хворих із хронічною наднирковою недостатністю, що виникла як результат тотальної адреналектомії з приводу хвороби Іценка-Кушинга, можливий розвиток синдрому Нельсона, який характеризується наявністю агресивної пухлини аденогіпофіза – кортикотропіноми [52-55]. Слід зазначити, що летальність серед хворих на постадреналектомічний гіпокортицизм у віддалений період навіть за умов адекватної замісної терапії у 3-4 рази вища, ніж у загальній популяції. Причиною смерті хворих у 70-80% випадків є серцево-судинні порушення [14, 28, 29, 51, 56].

Отже, практично за всіх форм гормональної недостатності, у тому числі за різних форм гіпокортицизму, замісна терапія є терапією вибору для хворих, і вона найчастіше стає довічною, але не завжди задовільною [57]. Це обумовлено тим, що такий спосіб лікування має емпіричний характер, вимагає тривалих термінів для досягнення компенсації, іноді супроводжується станами недостатності або передозування препаратів. Крім того, тривала замісна гормональна терапія, як правило, призводить до небажаних побічних ефектів на системному рівні, на тлі її застосування існує можливість спотворення метаболізму лікарського засобу, що, у свою чергу, призводить до нечутливості до препарату або до його нестерпності [58].

На сьогоднішній день єдиною альтернативою замісної гормональної терапії є трансплантація клітин або тканин ендокринних органів. Цей метод за своєю ефективністю, за даними багатьох авторів, є найбільш фізіологічним [59], але він має суттєвий недолік – нетривалий термін функціонування трансплантата [60].

Слід зазначити, що лікування недостатності ендокринних залоз на прикладі гіпокортицизму може бути реалізовано шляхом авто-, ало- або ксенотрансплантації всієї залози чи її фрагментів, або за допомогою трансплантації життєздатних клітин чи тканини залози, яка секретує гормони протягом певного часу.

Застосуванню у клінічній практиці трансплантаційних методів лікування хронічної надниркової недостатності передували тривалі та численні дослідження експериментального характеру. Вони були реалізовані головним чином за двома напрямками. По-перше, це застосування для трансплантації фрагментів НЗ або цілих залоз. По-друге, це застосування клітинних суспензій або різних видів культур (клітинних, органних) коркової речовини надниркових залоз. У перших дослідженнях як поживне середовище для тканинних культур НЗ використовували плазмовий згусток крові та спостерігали активне зростання клітин НЗ молодих собак, ембріонів і дорослих кролів впродовж 5-7 діб [24]. Пізніше було отримано тканинні культури з коркової речовини надниркових залоз людських ембріонів [61]. Було відзначено, що тканинні культури швидко гинули, головним чином за рахунок недостатності кисню [62].

Подальші дослідження було присвячено вивченню морфологічних характеристик різних видів культур, питанням їх регенерації та впливу на них різних хімічних і біологічних чинників. З появою методів виявлення стероїдних гормонів розпочалися дослідження з вивчення гормональної активності культур та їх здатності адекватно забезпечувати гормонами експериментальних тварин після тотальної адреналектомії [63-65].

Спостереження росту культур НЗ новонароджених щурів або ембріонів людини довели, що найбільш інтенсивно розмножуються клітини капсули та периферичної частини коркового шару. Окремі клітини капсули перетворювались на клітини клубочкової зони, а ті, у свою чергу, давали початок росту клітин пучкової зони. Ці феномени пояснювались з точки зору "клітинної міграційної теорії" та свідчили про гістофізіологічну регенерацію клітин кори надниркових залоз [64, 66].

Культивування адренокортикальних клітин ембріонів людини, морських свинок, собак продемонструвало, крім здатності їх до регенерації, появу ознак формування зональних структур, притаманних наднирковим залозам. Пара-

лельно у низці випадків спостерігалась зональна васкуляризація трансплантата [67].

Морфологічне дослідження видалених у експериментальних тварин автотрансплантатів кори надниркових залоз продемонструвало, що вони зберігають клітинну структуру з ознаками зональності, характерну для кори НЗ [68]. У низці випадків спостерігалась васкуляризація трансплантатів і поява ознак їх іннервації. Багатьма дослідниками доведено життєздатність автотрансплантата надниркових залоз у пацієнтів [69]. Клінічно це проявлялося тим, що хворі певний час могли перебувати без застосування екзогенних гормонів. Встановлено, що автотрансплантація тканини коркової речовини НЗ після тотальної адреналектомії дає можливість уникнути первинної хронічної надниркової недостатності [70]. Досить тривалий клінічний ефект автотрансплантації коркової речовини НЗ спостерігали Зеленевський Г. [71], Hardy J.D. [72], за даними яких через 1 рік після автотрансплантації надниркової залози у хворих відзначалося підвищення рівня добової екскреції із сечею 17-оксикортикостероїдів (17-ОКС) у відповідь на введення адренкортикотропного гормону (АКТГ). Поступове зменшення дози замісної гормональної терапії та відсутність симптомів гіпокортицизму за умови короткочасної відміни преднізолону вказувало на гормональну активність трансплантата. На теперішній час накопичено значну кількість експериментального матеріалу щодо автотрансплантування тканини кори НЗ у клінічній практиці [73-75].

Багатьма дослідниками було продемонстровано позитивний клінічний ефект ало- та ксенотрансплантації надниркових залоз хворим на гіпокортицизм [76].

На шляху застосування ало- та ксенотрансплантації надниркових залоз як методу лікування гіпокортицизму, поряд із певними успіхами, стоять поки що остаточно невирішені питання тканинної сумісності та технічні складності пересадки НЗ, які мають розсипний тип кровопостачання та надзвичайно чутливі до ішемії. Крім цього, слід зазначити, що трансплантацію всієї залози або її фрагментів обмежено також недостатністю донорського матеріалу та технічними труднощами, пов'язаними з підготовкою до трансплантації. У цілому експериментальними дослідженнями доведено можливість та ефективність трансплантації кори надниркових залоз, головним чином у вигляді

автотрансплантації та алотрансплантації ембріональної тканини.

Розробка та реалізація методів культивування секретуючих клітин і тканин НЗ відкрили нові перспективи компенсації втрачених ендокринних функцій у хворих. Експериментальна апробація отриманих результатів культивування свідчить про їх досить високу ефективність [77-81].

Отже, наразі сформувався новий напрям клінічної ендокринології, а саме лікування різних форм гормональної недостатності за допомогою клітинних і тканинних культур відповідних залоз внутрішньої секреції та застосування цього методу за необхідності тривалої терапії кортикостероїдами.

Клітинні та органні культури коркової речовини НЗ сьогодні є зручною моделлю для вивчення біосинтезу та метаболізму кортикостероїдів як у "чистому" вигляді, так і під впливом різних чинників [82, 83]. У культуральному середовищі було знайдено майже всі кортикостероїди [83]. Більшість дослідників констатують наявність чітких ознак секреторної активності різних видів культур (органних, клітинних) коркової речовини надниркових залоз. Введення цих культур експериментальним тваринам, у яких були відсутні НЗ, запобігало розвитку кризи гострої надниркової недостатності [68].

Значний інтерес становило вивчення процесів стероїдогенезу в культурах коркової речовини НЗ під впливом низки екзогенних чинників, таких як АКТГ, нестероїдні препарати, токсичні речовини. АКТГ в органних культурах коркової речовини НЗ мишей і щурів викликав збільшення розмірів ядер клітин, підвищення базофілії протоплазми та активності низки ферментів стероїдогенезу, більш чітко диференціювання клітин і, як наслідок, підвищення вмісту гормонів у культуральному середовищі [84]. Введення АКТГ експериментальним тваринам, яким раніше було проведено трансплантацію органної культури кори НЗ, супроводжувалось позитивною відповіддю у вигляді зростання рівня стероїдів у крові [64, 66, 85].

Стимулюючий вплив на стероїдогенез у культурах спостерігався під дією ангіотензину, серотоніну, кальцію [66].

Значний вплив на розробку нових технологій отримання культур клітин і тканин ендокринних органів, у тому числі надниркових залоз, справив професор І.С. Турчин, під керівництвом якого було отримано нові дані щодо зако-

номірностей росту, структури та функції клітинних та органних культур кори НЗ ембріонів людини, новонароджених поросят, собак, морських свинків, кролів [86-89]. У результаті зазначених досліджень було встановлено, що ці культури мають низку ідентичних характеристик, притаманних аналогічним ендокринним залозам, а саме наднирковим (схожість морфологічної структури, секреторної активності). Вони залежать від тривалості та режимів культивування, виду експериментальних тварин, використання низки стимуляторів та інгібіторів [86-88].

Клітинні культури, отримані у пренатальний період розвитку, склалися з епітеліальних клітин (секреторних), низько диференційованих ембріональних клітин і фібробластів. Під час культивування спостерігалась трансформація низько диференційованих клітин у секреторні та поява ознак зональної структури. Клітинні культури постнатального періоду містили, головним чином, епітеліальні клітини та фібробласти [87, 90].

Гормональні дослідження цих культур показали, що вони секретують усі основні кортикостероїди – кортизон, кортикостерон, альдостерон. Додавання до середовища АКТГ стимулювало підвищення секреції гормонів або поновлення її після тривалого терміну культивування [89, 91].

Встановлено, що анаболічні стероїдні гормони (нерабіол) мають властивість стимулювати секреторну активність культури за умов їх додавання у невеликій кількості до культурального середовища та, навпаки, гальмувати її за умов додавання великих доз. Аналогічно діяла антикортикосупраренальна цитотоксична сироватка [92]. Значний інтерес становлять дані відносно впливу вітчизняного препарату – інгібітору адренкортикальної секреції, який широко застосовується для лікування хвороби Іценка-Кушинга та пухлин надниркових залоз [93]. В експерименті на клітинних та органних культурах кори НЗ було чітко продемонстровано, що препарат гальмує гормональну продукцію та справляє адренкортикоцитолітичну дію. Культури кори НЗ новонароджених поросят, які були попередньо кріоконсервовані, зберігали секреторну активність після розморожування та давали позитивну реакцію на кортикотропін. Після трансплантації адреналектомованим тваринам вони забезпечували компенсацію надниркової недостатності [94].

Найбільш значним результатом проведених

досліджень є підтвердження можливості збереження життя та підтримання гормональної забезпеченості експериментальних тварин, яким проводилась тотальна адреналектомія з наступною трансплантацією клітинних або органних культур кори НЗ [87, 89, 90].

Надто слід відзначити результати досліджень органних і клітинних культур коркової речовини НЗ новонароджених поросят і можливості їх ксенотрансплантації адреналектомованим тваринам. Ці праці стали фундаментом для розробки методу лікування хронічної надниркової недостатності в клінічних умовах (хвороба Аддісона, постадреналектомічний синдром і вторинні форми гіпокортицизму) [17, 41, 93].

Накопичення досвіду трансплантаційного лікування постадреналектомічного гіпокортицизму сприяло його більш глибокому аналізу. Надто ретельно вивчались морфологічні та функціональні характеристики трансплантата. За допомогою біопсії пересадженої коркової тканини НЗ або після видалення всього трансплантата доведено наявність нормальних функціонуючих клітин, збереження зональної структури коркової речовини та навіть наявність ознак гіперплазії у деяких випадках [95].

Дослідження гормональної забезпеченості хворих після трансплантації свідчить про збереження у багатьох із них рівнів глюко- та мінералокортикоїдів, наближених до фізіологічних. Але у низці випадків трансплантація не забезпечувала стану евкортицизму, і хворі потребували введення екзогенних кортикостероїдів [29, 96].

У цілому слід відзначити, що, за даними багатьох авторів [29, 97], стан гіпокортицизму у хворих після трансплантації кори НЗ порівняно зі стандартною замісною терапією супроводжувався стабільною компенсацією, позитивним психоемоційним статусом пацієнта, зниженням ризику виникнення ускладнень і досить незначною частотою розвитку кризів надниркової недостатності.

Тотальна адреналектомія з наступною трансплантацією фрагментів кори НЗ застосовувалась також у лікуванні, крім хвороби Іценка-Кушинга, злоякісних форм есенціальної гіпертензії, облітеруючого ендартеріїту, раку молочної залози, ідіопатичного гіперальдостеронізму. У значній кількості таких хворих у разі "виключення" надниркового компонента захворювання наставала ремісія різної тривалості. Паралельно компенсація гіпокортицизму носила стабіль-

ний характер і не супроводжувалася побічними ефектами традиційної замісної терапії [31].

У світлі викладеного вище та з урахуванням експериментальних даних можна констатувати, що використання методу трансплантації різних видів життєздатних і секреторно активних клітинних і тканинних культур коркової речовини надниркових залоз заслуговує уваги клініцистів і вимагає подальшого вдосконалення щодо збільшення тривалості виживання транспланта та підвищення ефективності його функціонування у хворих.

Відомо, що застосування успішного виконання тканинним трансплантатом замісної функції є його неоваскуляризація, іннервація та інтегрування в нейроендокринну систему організму хазяїна. Не можна не враховувати важливість "виключення" некротичних і деструктивних процесів у трансплантаті, спровокованих ішемією, недостатністю трофічної підтримки та реакцією відторгнення з боку імунної системи реципієнта. Існують свідчення, що комбіноване культивування може надати можливість більш повноцінної підтримки ендокринної тканини *in vitro*, що, врешті решт, лише поліпшить "якість" трансплантата.

Сьогодні активно ведеться пошук нових підходів до продовження терміну виживання трансплантата шляхом створення його оптимального мікрооточення [98]. Одним із таких підходів є комбінована трансплантація, тобто одночасна трансплантація двох і більше видів тканин або клітин. Дослідження, які проводяться у цьому напрямку, можна розділити на ті, у яких шляхом комбінованої трансплантації досягається імунотекція трансплантата, та ті, у яких котрансплантація виконується для поліпшення трофічної підтримки трансплантата. Існують дані, що сумісне культивування клітин і тканин ендокринних залоз перед трансплантацією з урахуванням специфічних регуляторно-метаболічних взаємин може сприяти збільшенню секреції та синтезу гормонів *in vitro* та *in vivo* [83, 90]. Крім того, на сьогоднішній день розроблено деякі методи комплексного морфо-функціонального аналізу органотипової культури, завдяки яким існує можливість об'єктивного вивчення проліферативної активності та процесів загибелі клітин, а також оцінки секреторної активності клітин у фізіологічних умовах [90].

Відомо, що для гетеротопічної трансплантації клітин або тканин одним із чинників, які галь-

мують їх приживлення в організмі реципієнта, є брак надходження поживних речовин і збагаченої киснем крові. Відзначено, що попередня обробка клітин у ході їх підготовки до трансплантації чинниками росту поліпшує їх життєздатність і підвищує функціональну активність [99].

Комбінована трансплантація ендокринних тканин є найбільш фізіологічним підходом до лікування різних синдромів, таких як адреналава недостатність, діабет або гіпаратиреоз. Було проведено дослідження комбінованої трансплантації ендокринних органів (щитоподібна залоза та гіпофіз, сім'яник і гіпофіз) у передню камеру ока морським свинкам. Через 13-15 тижнів після комбінованої трансплантації виявлено інтактні фолікули, відзначено зростання кількості фолікулів і збільшення вмісту колоїду [100]. Водночас трансплантація сім'яників із гіпофізом не справляла вираженого впливу на сперматогенез [101].

У праці С. Ricordi [102] вивчено результати комбінованої трансплантації прищитоподібної залози з тканиною кори або мозкової речовини надниркових залоз під капсулу нирки. Доведено, що тканини прищитоподібної залози та мозкової речовини надниркових залоз були інфільтровані мононуклеарними клітинами на 30-й день після трансплантації. На відміну від цього, тканина кори надниркових залоз збереглася без змін.

У деяких працях проаналізовано можливість трансплантації мишам адренкортикальних клітин людини сумісно з клітинами лінії 3T3, які секретують ростовий чинник FGF. Через 50 днів після трансплантації ультраструктурна оцінка довела, що у трансплантаті сформувалася судинна сітка навколо трансплантованих клітин. Кортизол, який є основним глюкокортикоїдом людини, виявлявся у плазмі крові цих тварин, поступово замінюючи кортикостерон – основний глюкокортикоїд мишей [103].

Дослідження результатів комбінованої ало-трансплантації гепатоцитів та острівців підшлункової залози під капсулу нирки реципієнту, який отримував курс циклоспорину А, виявили значну морфологічну цілісність як гепатоцитів, так і острівців навіть через 4 тижні після трансплантації. За відсутності острівців підшлункової залози агрегати гепатоцитів дегенерували, незважаючи на застосування циклоспорину А, залишаючи лише тонкий шар клітин, що безпосередньо прилягали до ниркової паренхіми. Це

свідчить про можливу роль трофічних чинників, які локально вивільняються з острівців підшлункової залози [104]. Комбінована алотрансплантація гепатоцитів та острівців підшлункової залози у селезінку також сприяла тривалішому виживанню клітин (понад 1 місяць) порівняно з поодинокими трансплантатами гепатоцитів [105]. Було також відзначено позитивний результат комбінованого культивування [106] та комбінованої трансплантації гепатоцитів з острівцями підшлункової залози у лікуванні цукрового діабету [107]. Комбінована трансплантація гепатоцитів та острівців підшлункової залози всередину селезінки після видалення 90% печінки у щурів посилювала ефект відновлення пошкодженої печінки [108].

Нейроендокринну алотрансплантацію представлено спробою трансплантувати органи гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи у вигляді функціонального комплексу. Модель пересадки гіпофіза на артеріовенозних зв'язках із застосуванням сонної артерії та кавернозного синуса для створення адекватного відтоку від трансплантата дозволила поєднувати пересаджування гіпофіза, гіпоталамуса та чоловічої статеві залози на судинних зв'язках, що мають єдиний артеріально-венозний басейн [109]. Таку комбіновану трансплантацію було використано для лікування хворих із нецукровим діабетом, пангіпопітуїтаризмом, вторинним і третинним гіпогонадізмом. У цьому напрямку було виконано понад 30 операцій, автор яких доходить висновку, що на тлі порушень гормонального гомеостазу доцільно використовувати різні варіанти комбінованих трансплантатів, застосування яких залежить від функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи.

Надзвичайно важливими залишаються питання зниження імуногенності тканин, що трансплантуються, пошуку шляхів індукції толерантності організму реципієнта до пересадженої тканини тощо.

За останні роки накопичено багато даних щодо можливості безпосередньої презентації донорського антигену в умовах ксенотрансплантації [110]. У дослідженнях *in vitro* продемонстровано, що ендотеліальні клітини свині можуть прямо представляти антиген Т-клітинам людини та індукувати виробку ними Th1-цитокінів [111]. В умовах ксенотрансплантації між близькоспорідненими видами (щурі та миші) було продемонстровано пряму презентацію до-

норського антигену за рахунок взаємодії між донорськими молекулами адгезії ICAM-1 і лімфоцитами хазяїна [112]. Отже, концепція обмеження ало- та ксенорозпізнавання прямим і непрямим шляхами відповідно у багатьох випадках є неповною. Ініціаторами клітинно опосередкованої імунної відповіді є антигенпрезентуючі клітини. Це означає, що саме антигенпрезентуючі клітини, а не інші клітини трансплантата, відіграють ключову роль у реалізації посттрансплантаційних реакцій. Обґрунтування концепції презентації донорського антигену хазяїну "пасажирними лейкоцитами" [113] і розвиток її у працях K.J. Lafferty [114] дозволили сконцентрувати зусилля на зменшенні імуногенності трансплантата за рахунок виснаження антигенпрезентуючих клітин.

Розвиток концепції презентації донорського антигену імунній системі реципієнта привів до розробки нових підходів до зменшення імуногенності тканин, що пересаджуються, за рахунок зменшення кількості антигенпрезентуючих клітин. Слід зазначити у світлі спостережень можливості прямої презентації ксеноантигену клітинам-респондентам, що даний метод модифікації імуногенності є адекватним і для ксенотрансплантації.

Серед відомих способів передтрансплантаційної обробки (культивування) виділяють такі: знижена температура, 95% O₂, змінювання рН середовища, обробка антитілами до дендритних клітин, ультрафіолетове опромінювання, кріоконсервування [115].

Так, передтрансплантаційне культивування острівців підшлункової залози є вже стандартною процедурою [116]. У праці L. Rutzky [117] за допомогою імуногістохімічних методів продемонстровано зникнення позитивної флуоресценції в острівцях на 7-му добу культивування, що свідчить про елімінацію дендритних клітин, а також клітин, що експресують антигени головного комплексу гістосумісності II класу.

Зменшення імуногенності шляхом передтрансплантаційного культивування продемонстровано не лише у клітинній, але й в органотиповій культурі ендокринних залоз [114]. Слід зазначити, що органотипова культура, яка являє собою фрагменти тканини розміром 0,5-1 мм³, є досить проблемним трансплантатом для прийняття її організмом. Це пов'язано з тим, що у таких фрагментах більшою мірою зберігається кількість і пасажирних лейкоцитів, і клітин

судинного ендотелію. Цей факт наглядно доводять експерименти з трансплантацією суспензії адренкортикоцитів і фрагментів надниркових залоз [118]. У системі донор-реципієнт, що є несумісною за головним комплексом гістосумісності I класу, адренкортикоцити виживали досить тривало (понад 100 днів), у той час як фрагменти зазнавали гострого відторгнення.

Встановлено, що на тривалість функціонування трансплантата суттєвий вплив справляє місце пересадки. Ідеальним варіантом залишається ортотопічна пересадка, яку у випадку трансплантації НЗ важко виконати. Тому єдиний прийнятний для виконання варіант пересадки органотипової культури надниркових залоз – це гетеротопічна трансплантація, що виконується під капсулу нирки, селезінки, у брижу кишечника, сальник, м'язи, підшкірну жирову клітковину. Було відзначено, що найбільш придатними для трансплантації місцями є сальник і підшкірна жирова клітковина, тобто тканини, які у природних умовах оточують надниркову залозу [74, 119]. Крім того, низкою експериментальних досліджень і клінічних спостережень встановлено, що найкраще виживають та довше функціонують фрагменти тканини НЗ розміром приблизно 10-12 × 5-7 мм, ретельно вичищені від мозкової речовини, за умов імплантації їх у підшкірну жирову клітковину бічної поверхні грудної клітки або передньої черевної стінки [120].

Останніми роками продемонстровано високу ефективність застосування комбінованої ксенотрансплантації деяких клітинних і тканинних культур як імунопротекторів для досягнення пролонгації функціонування трансплантата в організмі хворого у клінічній практиці [121].

Проведені експериментальні дослідження органної культури підшлункової залози новонароджених поросят показали, що в умовах сумісного культивування з клітинами печінки протягом 2 діб у ваговому співвідношенні 1,00:0,25 і 1,00:0,50 зберігається дещо вища, ніж у контролі, чіткість гістоструктури, характерної для нативної підшлункової залози. Деструктивні зміни через 5 діб культивування в органній культурі підшлункової залози були менш вираженими, ніж у відповідному контролі [121-123]. Доведено вірогідне підвищення функціональної активності інсулінпродукуючих клітин підшлункової залози, про що свідчила інтенсивна продукція інсуліну, рівень якого у культуральному середовищі підвищувався у декілька разів.

Відомо, що печінка має високу здатність до відновлення. Процеси її регенерації частково відбуваються за рахунок поділу (мітотичного та амітотичного) клітин. Встановлено, що проліферативні процеси відбуваються також і в умовах культивування. Крім того, гепатоцити синтезують певну кількість глюкози, яка регулює продукцію інсуліну β-клітинами острівців Лангерганса. Сумісне культивування сприяє продовженню життєздатності інсулінпродукуючих клітин, що є важливою перевагою для застосування органної культури у клінічній практиці. Ці дані дозволяють зробити припущення, що за сумісного культивування тканин або клітин деяких ендокринних органів і печінки новонароджених поросят створюються оптимальні умови, у яких гепатоцити справляють свій позитивний вплив на гормонпродукуючі клітини майбутнього ксенотрансплантата.

Вищенаведене дозволяє стверджувати, що комбінована трансплантація з додаванням гепатоцитів до органної культури клітин/тканин під час культивування має багато переваг порівняно з монотрансплантацією. Надто актуальним стає застосування цього методу для лікування множинних порушень нейрогуморальної регуляції, у тому числі різних форм гіпокортицизму.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Oelkers W., Diederich S., Bahr V.* Therapeutic strategies in adrenal insufficiency // *Ann. Endocrinol.* (Paris). – 2001. – Vol. 62(2). – P. 212-216.
2. *Arlt W., Allolio B.* Adrenal insufficiency // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361(9372). – P. 1881-1893.
3. *Oelkers W.* Adrenal insufficiency // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335(16). – P. 1206-1212.
4. *Байсугуров М.Ш.* Диагностика первичного и вторичного гипокортицизма: Автореф. дис...-канд. мед. наук: 14.00.03. – М., 1987. – 19 с.
5. *Лейкок Дж., Вайс П.* Основы эндокринологии. – М., 2000. – 502 с.
6. *Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Бузиашвили И.И.* Этиологические аспекты первичной хронической надпочечниковой недостаточности // *Пробл. эндокринологии.* – 1998. – №4. – С. 46-55.
7. *Шульцев Г.П.* Недостаточность надпочечников: Лекция. – М., 1989. – 21 с.
8. *Sanjuan F., Herrero A., Perez A., Rubio A.* Limfoma primario bilateral de presentation atipica como crisis Addisonian // *Med. Clin.* – 1995. – Vol. 20. – P. 798.
9. *Розина Н.И.* К вопросу о семейной недостаточности функции коры надпочечников у детей // *Материалы Ярослав. обл. метод. научн.-*

- практ. конференції по клін. генетикі. – Ярославль, 1972. – С. 45-46.
10. Уланова Л.Н., Сычева Е.К., Строковский С.Г. Случай семейной формы хронической надпочечниковой недостаточности // Педиатрия. – 1983. – №8. – С. 83-84.
 11. Фадеев В.В., Бузиашвили И.И., Дедов И.И. Этиологическая и клиническая структура первичной хронической надпочечниковой недостаточности: ретроспективный анализ 426 случаев // Пробл. эндокринологии. – 1988. – №6. – С. 22-26.
 12. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
 13. Di Biase A., Avellino C., Salvati S. Adrenoleucodistrofia: Genetics, fenotipi, patogenesi e trattamento // Ann. Ist. Super. Sanita. – 1999. – №2. – P.185-192.
 14. Andreeva M., Tomova A., Vergilova J. Longitudinal study of microsurgically treated patients with Cushing's disease // Endocrinologia. – 1988. – №1. – P.13-19.
 15. Clark O., Dug Q. Textbook of Endocrine Surgery. – New York, 1997. – 521 p.
 16. Utiger R.D. Treatment and retreatment of Cushing's disease // N. Engle. J. Med. – 1997. – Vol. 336, №3. – P. 215-217.
 17. Коптюх О.П., Шидловський В.О., Декайло І.М., Жовтюк О.М. Лікування хворих на бронхіальну астму трансплантацією культур клітин надниркових залоз // Сучасні проблеми клін. та експеримент. трансплантології. – К., 1995. – С. 203-204.
 18. Поворознюк В.В., Нейко С.М., Головач І.Ю. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз. – К., 2000. – С. 21-27.
 19. Пыцкий В.И. Новая концепция развития глюкокортикоидной зависимости при аутоиммунных заболеваниях // Клин. медицина. – 1991. – №10. – С. 3-10.
 20. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. – М.: Медицина, 1988. – 268 с.
 21. Chen H., Loman C., Pitt H., Saudec Ch., Udelsman R. Implanted programmable insulin pumps: 153 patients years of surgical experience // 18th annual meet. American association of Endocr. Surgeons. – Baltimore, 1997. – P. 23-24.
 22. Ауслендер Е.М. Непосредственные и отдаленные результаты лечения 14 случаев Аддисоновой болезни пересадкой коры надпочечников // Новый хирургический архив. – 1938. – Т. 42, №4. – С. 375-380.
 23. Гальперин С.С., Аркушенко В.С. К клинике аддисонизма // Русская клиника. – 1927. – Т. 8, № 42. – С. 522-529.
 24. Goldzieher M.A. The adrenal glands in health and disease. – Philadelphia, 1946. – 739 p.
 25. Osler W. Six cases of Addison disease // Int. Med. Magazine. – 1986. – №5. – P. 3-11.
 26. Емельянов А.В., Трофимов В.И. Влияние глюкокортикоидной терапии на показатели минерального обмена у больных бронхиальной астмой // Клин. медицина. – 1995. , № . – С.23-26.
 27. Синдром Иценко-Кушинга // Под ред. В.Г. Баранова, А.И. Нечая. – Л.: Медицина, 1988. – 219 с.
 28. Хирургия надпочечников / Под. ред. А.П. Калинин, Н.А. Майстренко. – М.: Медицина, 2000. – 216 с.
 29. Ross E., Linch D. The clinical response to treatment in adult Cushing's syndrome following remission of hypercortisolemia // Postgrad. Med. J. – 1985. – Vol. 61, №7. – P. 205-211.
 30. Trewor H. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy // Clin. Endocrinol. – 1997. – №3. – P. 263-268.
 31. Коган А.С., Гончар А.М., Куликов Л.К. Гиперфункция надпочечников: принципы и методы коррекции. – Новосибирск: Наука, 1988. – 203 с.
 32. Сокол А.Е. Клиническая оценка и прогнозирование осложнений кортикостероидной терапии больных Аддисоновой болезнью // Пробл. эндокринологии. – 1989. – №4. – С. 40-43.
 33. Brazzini B., Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use // Am. J. Clin. – 2002. – Vol. 3, №1. – P. 4758.
 34. Chtrif A., Marrakchi Z., Chaonachi S., Boukef S. Bronchopulmonary dysplasia and corticosteroid therapy // Arch. Pediatr. – 2002. – Vol. 9, №2. – P 159-168.
 35. Grabner P., Hauer-Jensen M., Flatmark A. Long-term results of treatment of Cushing's disease by adrenalectomy // Eur. J. Surg. – 1991. – Vol. 157. – P. 461-464.
 36. Singer R., Wood-Baker R. Review of the effect of the dosing interval for inhaled corticosteroids in asthma control // Int. Med. J. – 2002. – Vol. 33, №3. – P. 72-78.
 37. Вавилов А.Г. Коррекция хронической надпочечниковой недостаточности в отдаленные сроки после оперативного устранения эндогенного гиперкортизолизма // Совр. аспекты хирургической эндокринологии: Материалы 7 Рос. симпозиума по хирургической эндокринологии. – Липецк. – 1998. – С. 43-45.
 38. Старосельцева Л.К., Гончарова В.Н., Базарова Э.Н. Анализ некоторых биохимических показателей для оценки полноты заместительной терапии при адреналэктомии у больных болезнью Иценко-Кушинга // Совр. вопр. эндокринологии. – М., 1975. – Вып. 5. – С. 187-194.
 39. Sarna S., Hoppi K., Neuvonen P., Laine J. Methylprednisolone exposure, rather than dose, predicts adrenal suppression and growth inhibition in children with liver transplantation // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – №1. – P. 75-77.
 40. Анастасій Л.В., Малижєв В.О. Проблеми та шляхи їх подолання при ксенотрансплантації

- ендокринних органів і тканин // Трансплантологія. – 2000. – №1. – С. 138-140.
41. *Вавилов А.Г., Галибин О.В., Махновский А.И.* Трансплантация эмбриональной надпочечниковой ткани после хирургического лечения синдрома Иценко-Кушинга // Совр. аспекты хирургической эндокринологии. – Материалы 8 Рос. симпозиума по хирургической эндокринологии. – М., 1999. – С. 63-67.
 42. *Верхулецький І.Є., Медведенко А.Ф., Алексієнко О.О. та ін.* Трансплантація культур ембріональних тканин у комплексному лікуванні ендокринопатій // Трансплантологія. – 2000. – №1. – С. 145-146.
 43. *Егоров Ю.И., Маршалко В.И., Орлов В.И., Сухих Г.Т., Молнар Е.М.* Опыт лечения надпочечникового генеза трансплантацией культуры ткани надпочечников новорожденных поросят // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1994. – №4. – С. 389-391.
 44. *Gaunt A., Veseley C., King S., Stanhope R.* Mortality and morbidity in children with hypopituitarism and cortisol insufficiency // Abstr. 189th Meet. Soc. Endocrinol. – London, 1998. – P.30.
 45. *Jeffcoat W.* Assessment of corticosteroid replacement therapy in adults with adrenal insufficiency // Ann. Clin. Biochem. – 1999. – №2. – P. 151-157.
 46. *Feullian P.* Glucocorticoid therapy // Cushing's syndrome and other hypercortisidemic states: Progress in endocrine research and therapy. – New York: Raven Press, 1990. – Vol. 5. – P. 165.
 47. *Oelkers W.* Adrenal insufficiency // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335, №16. – P. 1206-1212.
 48. *Van Staa T., Leykens H., Abenham., Zhang B.* Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses // Rheumatology. – 2000. – Vol. 39, №12. – P. 1383-1389.
 49. *Поташов Л.В., Галибин О.В., Суслов Д.Н.* Коррекция хронического гипокортицизма у детей методом трансплантации культуры клеток коры надпочечников // Хирургия надпочечников: Материалы 1 Всерос. симпозиума. – СПб, 1992. – С. 53-54.
 50. *Conn H., Poynard T.* Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy // J. Int. Med. – 1994. – Vol. 236, №6. – P. 599-601.
 51. *Kemink L., Hermus A., Pieters G.* Morbidity and mortality in patients bilaterally adrenalectomized for Cushing's disease // Cushing's syndrome and other hypercortisidemic states: Progress in endocrine research and therapy. – New York: Raven Press, 1990. – Vol. 5. – P. 305.
 52. *Assie G., Bahurel H., Bertherat J., Kujas M., et al.* The Nelson's syndrome revisited // Pituitary. – 2004. – Vol.7. – P. 209-215.
 53. *Assie G., Bahurel H., Coste J., Silvera S., et al.* Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: A reappraisal of Nelson's Syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 172-179.
 54. *Jenkins P.J., Trainer P.J., Plowman P.N., Shand W.S. et al.* The long-term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy in adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1995. – Vol. 80. – P. 165-171.
 55. *Ludecke D.K., Breustedt H.J., Bramswig J., Kobberling J., Saeger W.* Evaluation of surgically treated Nelson's syndrome // Acta Neurochir. (Wien). – 1982. – Vol. 65. – P. 3-13.
 56. *Artega E.* Adrenalectomy and autotransplantation in Cushing's disease // Medicine. – 1982. – Vol. 42, №1. – P. 56-58.
 57. *Harsch I.A., Schuller A., Hahn E.G., Hensen J.* Cortisone replacement therapy in endocrine disorders – quality of self-care // J. Eval. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 16, №3. – P. 492-498.
 58. *Lukert B.P.* Editorial: glucocorticoid replacement – how much is enough? // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Mar. – Vol. 91, №3. – P. 793-794.
 59. *Турчин І.С.* Проблема трансплантації культур клітин і тканин залоз внутрішньої секреції хворим з різними формами ендокринопатії // Ендокринологія, 1996. – Т. 1, №2. – С. 6-13.
 60. *Ekser B., Ezzelarab M., Hara H. et al.* Clinical xenotransplantation: the next medical revolution? // Lancet. – 2011. – Vol. 379, №9816. – P. 672-683.
 61. *Milner A., Villet D.* Steroidogenic and morphologic effects of ACTH on human fetal adrenal cells grown in tissue culture // Endocrinology. – 1970. – Vol. 87, №3. – P. 596-601.
 62. *Beer E., Oppenheimer B.* Transplantation of the adrenal cortex for Addison's disease // Ann. – 1934. – Vol. 100, №4. – P. 689-703.
 63. *Zhang S., Hennessy D., Cranwell P.* In vitro study of the function of adrenocortical cells from pigs of differing in vivo response to adrenocorticotropin // Am. J. Vet. Res. – 1990. – Vol. 51, N 7. – P. 1016-1020.
 64. *Thomas M., Nortrup S., Hornsby P.* Adrenocortical tissue formed by transplantation of normal clones of bovine adrenocortical cells in scid mice replaces the essential function of the animals adrenal glands // Nat. Med. – 1997. – Vol. 3, №9. – P. 978-983.
 65. *Thomas M., Hornsby P.* Transplantation of primary bovine adrenocortical cells into scid mice // Mol. Cell. Endocrinol. – 1999. – Vol. 153, №1/2. – P. 125-136.
 66. *Teebken O., Scheumann G.* Differentiated corticosteroid production and regeneration after selective transplantation of cultured and noncultured adrenocortical cells in the adrenalectomized rat // Transplantation. – 2000. – Vol. 70, №5. – P. 836-843.
 67. *Lin D., Gi S., Xu D., Zhu S., Chen H.* A new vascularized adrenal transplantation model in the rat /

- / Microsurgery. – 2001. – Vol. 21, №4. – P. 124-126.
68. *Musholt T., Klebs S., Musholt P., Ellerkamp V.* Transplantation of adrenal tissue fragments in a Murine model: Functional capacities of syngenic and allogenic grafts // *World. J. Surg.* – 2002. – Vol. 26, №8. – P. 950-957.
 69. *Тронько Н.Д., Богданова Т.И., Турчин И.С.* Ультраструктурная характеристика органных культур надпочечников новорожденных поросят // *Эндокринология.* – 1988. – Т. 34, №5. – С. 65-69.
 70. *Prinz P.A., Brooks M.N., Lawrence A.M. et al.* Cushing disease – Role of adrenalectomy and autotransplantation // *Surg. Clin. N. Amer.* – 1979. – V. 59, №1. – P. 159-166.
 71. *Зеленевский Г.* Аутотрансплантат коры надпочечников. В кн.: *Современные вопросы эндокринологии.* – М., 1969. – С. 128-131.
 72. *Hardy J.D.* Surgical management of Cushing's syndrome with emphasis on adrenal autotransplantation. // *Ann Surg.* – 1978. – Vol. 188(3). – P. 290-307.
 73. *Комиссаренко И.В.* Трансплантация надпочечников // *Физиология, биохимия и патология эндокринной системы.* – К., 1973. – С. 173-176.
 74. *Hardy J.* Autotransplantation of adrenal remnant to thigh in Cushing's disease: preserving residual cortical activity while avoiding laparotomy // *J. Am. Med. Ass.* – 1963. – Vol. 185, №1. – P. 134-136.
 75. *Hardy J.* Surgical management of Cushing's syndrome with emphasis on adrenal transplantation // *Ann. Surg.* – 1978. – Vol. 188, №3. – P. 290-307.
 76. *Сичинава Р.М., Рыбаков С.И., Комиссаренко И.В. и др.* Трансплантация органной культуры коркового вещества надпочечников в лечении постадреналектомического гипокортицизма // *Клин. хирургия.* – 1977. – №1. – С. 51-53.
 77. *Aoki T., Yamato Y., Tsuchida M., Souma T., Yoshiya K., Watanabe T., Hayashi J.* Successful tracheal transplantation using cryopreserved allografts in a rat model // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1999. – Vol.16. – P. 169-173.
 78. *Ar'Rajab A., Dawidson I.J., Harris R.B., Sente mentes J.T.* Immune privilege of the testis for islet xenotransplantation (rat to mouse) // *Cell Transplant.* – 1994. – Vol. 3. – P. 493-498.
 79. *Carmellini M., Giannarelli R., Del Guerra S., Coppelli A., Solari R., Marchetti P.* Transplantation of bovine pancreatic islet into thymus of nonimmunosuppressed pigs // *Transplant. Proc.* – 1997. – Vol. 29. – P. 903-904.
 80. *Chevalier M., Dufaure J.P.* Development of Sertoli cell populations in organ culture of immature pig testis // *Reprod. Nutr. Dev.* – 1980. – Vol. 20. – P. 251-259.
 81. *Kobayashi T., Aomatsu Y., Iwata H. et al.* Indefinite islet protection from autoimmune destruction in nonobese diabetic mice by agarose microencapsulation without immunosuppression // *Transplantation.* – 2003. – Vol. 75. – P. 619-625.
 82. *Ciancio S., King S., Suwa T., Thomas M.* Transplantation of normal and genetically modified adrenocortical cells // *Endocr. Res.* – 2000. – Vol.26, №4. – P. 931-939.
 83. *Hornsby P., Thomas M., Northrup S., Popnikolov N.* Cell transplantation: a tool to study adrenocortical cell biology // *Endocr. Res.* – 1998. – Vol. 24, №3/4. – P. 909-918.
 84. *Fang V., Ho L.* A primary cell-culture system for physiological studies of adrenocortical function // *Clin. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 36, №2. – P.125-131.
 85. *Till H., Kellnar S., Strassburger C., Schwarz H.* Fetal adrenal transplants respond to ACTH and prevent addisonian crisis in adrenalectomized rats // *Pediatr. Surg. Int.* – 1998. – Vol. 13, №4. – P. 271-273.
 86. *Тронько Н.Д., Богданова Т.И., Турчин И.С.* Ультраструктурная характеристика органных культур надпочечников новорожденных поросят // *Пробл. эндокринологии.* – 1988. – №5. – С. 65-69.
 87. *Турчин И.С.* Изучение структуры и функции эндокринных желез методом культур тканей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / Киев. Мед. ин-т им. А.А. Богомольца. – К., 1975. – 45 с.
 88. *Галузевий стандарт України ГСТУ 42.4-06-2003 "Органна культура надниркової залози новонароджених поросят. Критерії визначення якості та методика одержання".*
 89. *Турчин И.С., Тронько Н.Д., Минченко А.Г., Онищенко Д.С.* Трансплантация культивируемых и некультивируемых клеток коры надпочечников крысам после двухсторонней адrenaлэктомии // *Трансплантация органов: Тез. докладов* – К., 1985. – С. 222-223.
 90. *Турчин И.С., Дроздович И.И., Потиха О.П., Сидоренко Л.Н.* Морфофункциональная характеристика культивируемых клеток и тканей эндокринных желез // *Цитология.* – 1999. – №3/4. – С. 220.
 91. *Турчин И.С., Онищенко Д.С.* Цитологические и функциональные изменения в клеточной культуре надпочечников собак под влиянием АКТГ // *Механизм действия гормонов.* – К. – 1975. – С. 105-106.
 92. *Меллина К.В., Турчин И.С.* Морфофункциональные изменения в клеточной культуре надпочечников плодов человека под действием не-рабиола // *Цитология и генетика.* – 1980. – №1. – С. 70-72.
 93. *Рыбаков С.И.* Клиника, диагностика и лечение гормонально-активных опухолей коркового вещества надпочечных желез: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.03/ Киев. НИИ эндокринологии и обмена веществ. – К., 1990. – 45 с.
 94. *Легач Е.И.* Опыт клинического использования криоконсервированной адренокортикальной ткани // *Пробл. криобиологии.* – 2000. – №3. – С. 85-90.
 95. *Yu X., Yu T., Zhang S., Liu D.* / Homotransplanta-

- tion of adrenal gland // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 1991. – Vol. 104, №6. – P. 487-490.
96. *Cook D., Kendall J., Jordan R.* Cushing Syndrome Current Concepts of Diagnosis and Treatment // *West. J. Med.* – 1980. – Vol. 132, №2. – P. 111-112.
 97. *Glenn J.* Adrenal autotransplantation with attached blood vessels for treatment of Cushing's disease // *J. Urol.* – 1990. – Vol. 143, №1. – P. 135.
 98. *Murakami M., Satou H., Kimura T. et al.* Effects of micro-encapsulation on morphology and endocrine function of cryopreserved neonatal porcine islet-like cell clustered // *Transplantation.* – 2000. – Vol. 70. – P. 1143-1148.
 99. *Zawada W.M., Zastrow D.J., Clarkson E.D. et al.* Growth factors improve immediate survival of embryonic dopamine neurons after transplantation into rats // *Brain. Res.* – 1998. – Vol. 786. – P. 96-103.
 100. *Бредихин Т.Ф.* Эффективность пересадки щитовидной железы в переднюю камеру глаза // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 1962. – Т. 53, №3. – С. 92-96.
 101. *Blondeau B., Lesage J., Czernichow P. et al.* Glucocorticoids impair fetal β -cell development in rats // *Am. J. Physiol. Endocrin. Metab.* – 2001. – Vol. 281. – P. E592-E599.
 102. *Ricordi C., Lacy P.E., Santiago J.V. et al.* Transplantation of parathyroid, adrenal cortex and adrenal medulla using procedures which successfully prolonged islet allograft survival // *Horm. Metab. Res. Suppl.* – 1990. – Vol. 25. – P. 132-135.
 103. *Thomas M., Wang X., Hornsby P.J.* Human adrenocortical cell xenotransplantation: model of cotransplantation of human adrenocortical cells and 3T3 cells in scid mice to form vascularized functional tissue and prevent adrenal insufficiency // *Xenotransplantation.* – 1999. – Vol. 68. – P. 1-8.
 104. *Yoo-Ott K.A., Schiller H., Fandrich F. et al.* Cotransplantation of donor-derived hepatocytes induces long-term tolerance to cardiac allografts in a rat model // *Transplantation.* – 2000. – Vol. 69. – P. 2538-2546.
 105. *Papalois A., Arkadopoulos N., Pataryas T.H. et al.* Combined hepatocyte-islet transplantation: an allograft model // *Transpl. Int.* – 1994. – Vol. 7. – P. S432-S435.
 106. *Gregory P.G., Connolly C.K., Gillis B.T. et al.* The effect of coculture with nonparenchymal cells on porcine hepatocyte function // *Cell Transplant.* – 2001. – Vol. 10. – P. 731-738.
 107. *Genin B., Andereggen E., Rubbia-Brandt L. et al.* Improvement of the effect of hepatocyte isograft in the Gunn rat by cotransplantation of islets of Langerhans // *J. Pediatr. Surg.* – 1999. – Vol. 34. – P. 321-324.
 108. *Wang X.D., Ar'Rajab A., Ahren B. et al.* Improvement of the effect of intrasplenic transplantation of hepatocytes after 90% hepatectomy in the rat by cotransplantation with pancreatic islets // *Transplant.* – 1991. – Vol. 52. – P. 462-466.
 109. *Bradley R.L., Cheatham B.* Regulation of ob gene expression and leptin secretion by insulin and dexamethasone in rat adipocytes // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48, №2. – P. 272-278.
 110. *Rossini A.A., Greiner D.L., Mordes J.P.* Induction of immunologic tolerance for transplantation // *Physiol. Rev.* – 1999. – Vol. 79, №1. – P. 99-141.
 111. *Coleman T.S., Pittman H.K., Purser S.M. et al.* Human T-cell-porcine endothelial cell interactions induce human Th1 cytokines and porcine activation markers // *J. Surg. Res.* – 2001. – Vol. 97, №2. – P. 184-191.
 112. *Ohta Y., Goton M., Ohzato H. et al.* Direct antigen presentation through binding of donor intercellular adhesion molecule-1 to recipient lymphocyte function-associated antigen-1 molecule in xenograft rejection // *Transplantation.* – 1998. – Vol. 65, №8. – P. 1094-1100.
 113. *Snell G.D.* The homograft reaction // *Annu. Rev. Microbiol.* – 1957. – Vol. 11. – P. 439-458.
 114. *Lafferty K.J., Prowse S.J., Simeonovic C.J.* Immunobiology of tissue transplantation: a return to the passenger leukocyte concept // *Ann. Rev. Immunol.* – 1983. – Vol. 1. – P. 143-173.
 115. *Lacy P., Davie J., Finke E.* Prolongation of the islet allograft survival following in vitro culture (240) and a single injection of ALS // *Science.* – 1979. – Vol. 204. – P. 312-313.
 116. *Benhamou P.Y., Moriscot C., Badet L. et al.* Strategies for graft immunomodulation in islet transplantation // *Diab. Metab.* – 1998. – Vol. 24. – P. 215-224.
 117. *Rutzky L.P., Bilinski S., Kloc M. et al.* Microgravity culture conditions reduces immunogenicity and improves function of pancreatic islets // *Transplantation.* – 2002. – Vol. 74, №1. – P. 13-21.
 118. *Scopsi L., Andreola S., Socci C. et al.* Immunocytochemical detection and characterization of intrahepatic human pancreatic islets after combined liver-islet allotransplantation // *Cell Transplant.* – 1994. – Vol. 3, №6. – P. 499-508.
 119. *Klempa J., Menzel J., Baca J.* Subtotal adrenalectomy versus autotransplantation of the adrenal cortex – an alternative procedure in bilateral adrenalectomy in MEN II // *Chirurg.* – 1989. – Vol. 60, №4. – P. 266-271.
 120. *Barzilai D., Dickstein G., Kanter Y., Plavnick Y., Schramec A.* Complete remission of Cushing's disease by total bilateral adrenalectomy and adrenal autotransplantation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1980. – Vol. 50, №5. – P. 853-856.
 121. *Турчин І. С., Ларін О. С., Дроздович І. І., Сидоренко Л. М., Січінава Р. М. та ін.* Застосування комбінованих органних культур ендокринних залоз для лікування ендокринопатій: досягнення та перспективи // *Трансплантологія.* – 2007. – Т. 9. – №1. – С. 293-295.
 122. *UA №81884*, патент на винахід "Комплексний

біотрансплантат, спосіб одержання біотрансплантата для лікування цукрового діабету та спосіб лікування цукрового діабету", автори Турчин І.С., Ларін О.С., Дроздович І.І. та ін., публ. 11.02.2008, Бюл. №3.

123. Турчин І. С., Ларін О. С., Дроздович І. І., Сидоренко Л. М., Січинава Р. М. та ін. Застосування комбінованих органних культур ендокринних залоз для лікування ендокринопатій: досягнення та перспективи // Трансплантологія. – 2007. – Т. 9. – №1. – С. 293-295.

РЕЗЮМЕ

Комбинируванна ксенотрансплантація як метод пролонгації життєспособності і функціонування трансплантата в процесі лікування різних форм гіпокортицизму
А.С. Ларин, Л.В. Анастасий, Е.Я. Гирявенко, Р.М. Сичинава

Обзор посвящен вопросам применения ксенотрансплантации комбинированной культуры адренокортикоцитов и гепатоцитов в комплексной терапии разных форм гипокортицизма, а также как способа предупреждения образования аденомы гипофиза. Анализируя библиографические источники, авторы пришли к выводу, что при условии совместного культивирования ткани надпочечников и печени новорожденных поросят происходит усиление функциональной активности адренокортикоцитов, а после их совместной ксенотрансплантации у больных с раз-

ными формами гипокортицизма продлевается период компенсации заболевания и снижается доза кортикостероидов, используемых в качестве заместительной терапии.

Ключевые слова: гипокортицизм, комбинированная ксенотрансплантация, тканевая культура, надпочечные железы, гепатоциты.

SUMMARY

Combined xenotransplantation as a method of prolonging the viability and function of the graft in the treatment of various forms of hypocorticism

O. Larin, L. Anastasiy, O. Giryavenko, R. Sichinava

The revue is dedicated to the possibility of application combined xenotransplantation of adrenal gland organ cell culture with hepatocytes in complex therapy of various forms hypocorticism, and also as a way to prevent the formation of the pituitary gland adenoma. Taking into account the substantial part of the bibliographical sources we arrived at the output, that joint cultivation of tissues of adrenal glands and liver newborn piglets promotes to the increase of adrenocorticocytes functional activity and after their joint xenotransplantation to patients with different forms of hypocorticism prolonged the period of disease compensation and decreasing corticosteroid doses, used as replacement therapy.

Key words: hypocorticism, combined xenotransplantation, tissue culture, adrenal gland, hepatocytes.

Дата надходження до редакції 20.12.2012 р.