



Н. Ю. Літвінова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## ВИКОРИСТАННЯ ПУПОВИННОЇ КРОВІ В ЛІКУВАННІ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Проблема лікування хронічної ішемії нижніх кінцівок, особливо її критичних виявів, залишається актуальною. Перспективним є використання пуповинної крові в лікуванні ішемії нижніх кінцівок. Наведено огляд досліджень у цьому напрямі. Завдяки доступності та відсутності етичних проблем, пуповинна кров, імовірно, стане джерелом для клітинної терапії.

■ **Ключові слова:** клітинна терапія, хронічна ішемія нижніх кінцівок, пуповинна кров.

Найчастіше хронічна ішемія спричиняється атеросклерозом (закупоркою судин), який уражує артерії кінцівок, серця і головного мозку. При цьому значно збільшується ризик розвитку інфаркту та інсульту. Половина хворих з патологічним звуженням судин ніг не відзначає жодних симптомів, решта страждає від болісних відчуттів, мерзлякуватості, втрати чутливості, наявності виразок на нижніх кінцівках і ступнях.

Особливу небезпеку становить критична ішемія нижніх кінцівок. Точних даних про її поширення немає. За результатами національного дослідження, проведеного Vascular Society of Great Britain, цей показник становить 400 випадків на 1 млн населення на рік. Якщо врахувати, що 3% населення Європи страждають на переміжну кульгавість, а у 5% з них протягом 5 років може розвинути критична ішемія, то її частота становить 300 випадків на 1 млн населення на рік. Близько 90% усіх ампутацій виконують з приводу вираженої ішемії нижніх кінцівок, у 25% пацієнтів з критичною ішемією потрібна ампутація гомілки або стегна.

У хворих на цукровий діабет критична ішемія спостерігається приблизно в п'ять разів частіше. Трофічні порушення розвиваються у 10% пацієнтів похилого віку з цукровим діабетом.

Кількість доказів ефективності застосування пуповинної крові (ПК), гематопоетичних стовбу-

рових клітин для аlogenної трансплантації значно збільшилася останніми роками. Ця процедура нині є альтернативою трансплантації кісткового мозку в багатьох центрах. Трансплантація клітин ПК виявилася успішною, особливо в дітей, при гематологічних, імунологічних, метаболічних розладах при пухлинах.

Через доступність та відсутність етичних проблем ПК є кращим джерелом для клітинної терапії.

Клітини ПК мають збільшену проліферативну активність і меншу імуногенність порівняно з дорослими клітинами кісткового мозку. Ці властивості дають перевагу щодо приживлення та знижують імовірність розвитку реакції «трансплантат проти хазяїна» (ТПХ), незважаючи на невідповідність за людським антигеном лейкоцитів (HLA).

У декількох дослідженнях показано, що доза клітин і HLA — важливі чинники щодо приживлення трансплантата.

ПК як альтернативне джерело гематопоетичних клітин-попередників (ГПК) порівняно з трансплантатами кісткового мозку має такі переваги: відсутність ризику для донора, відсутність інфекцій у разі здорового немовляти, доступність клітин, швидкий ефект.

Лінії клітин, які можна одержати із ПК: мезенхімальні, ендотеліальні клітини, гепатоцити, міоцити, кардіальні міобласти, клітини панкреатичних ostrivciv, кератиноцити і нейронні клітини.

Клітини ПК диференціюються в негематопоектичні клітини: клітини мозку, серця, печінки, підшлункової залози, кістки і хряща, тому в майбутньому ПК може бути джерелом клітин, щоб полегшити репарацію тканини та регенерацію.

Тривають дослідження, які можуть поліпшити ефективність трансплантації ПК для лікування. У ПК є великий потенціал. Доведено, що її можна використовувати не лише як безпечну альтернативу дорослій крові для переливання, оскільки вона має корисні властивості [7, 34, 46].

#### *Мезенхімальні стовбурові клітини у пуповинній крові*

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) виявлено в пуповині (матриксні клітини) у першій і третій триместр вагітності у хоріоні, в амніоні, ворсинчастій стромі (плацентарна хоріальна ворсинка) та амніотичній рідині — у першій триместр. МСК із цих джерел мають ширшу пластичність і можуть диференціюватися в нейронні клітини, адипоцити, хондробласти, остеобласти та міоцити.

#### *Ендотеліальні прогеніторні клітини*

Ендотеліальні клітини-попередники (ангіобласти) виділено з пуповинної вени і ПК. Ці клітини здатні утворювати нові судини у відповідь на гіпоксію та ішемію. Ембріональні клітини, які виявляють у крові у материнському організмі навіть через тривалий період після закінчення вагітності, можливо, мають потенціал щодо захисту організму матері від гіпоксії й ішемії [17].

#### *Пластичність*

Пластичність — здатність стовбурових клітин диференціюватися у різні типи клітин. Зародковий стовбур (ЗС) після диференціювання у клітини зменшує потенціал, щоб стовбурові клітини могли дати початок клітинам інших типів тканин. Клітини ЗС є тотипотентними, тобто вони можуть дати початок усім іншим ембріональним або дорослим типам клітин. Постембріональні стовбурові клітини плюрипотентні, тобто, вони можуть диференціюватися у багато типів клітин, але не у всі. Стовбурові клітини в дорослих тканинах можуть дати початок обмеженій кількості типів клітин, зазвичай одному або двом.

Альтернатива природженій пластичності — злиття клітин, коли стовбура клітина зливається із соматичною клітиною і ядерний матеріал обох клітин комбінується в одній із них. Шляхом злиття клітин стовбурові клітини дають початок епітеліоцитам, нейронам та ендотеліальним клітинам [23].

#### *Онтогенез стовбурових клітин*

Тотипотентні людські клітини ЗС — первинні для всіх соматичних та зародкових клітин організму, утворюються незабаром після дроблення зиготи. Вважають, що стовбурові клітини на стадії

бластоцисти є плюрипотентними, здатними до диференціації у три типи клітин.

Мультипотентні клітини-попередники можуть бути унікальним джерелом стовбурових клітин. Імуногенність стовбурової клітини залежить від експресії головного гена гістосумісності [27].

У людського плоду імунологічна компетентність розвивається приблизно на 9—15-му тижні вагітності. Ембріональний клітинний та гуморальний імунітет починає формуватися, починаючи з 9—15-го тижня (через 63—105 днів). Зрілі плазматичні клітини, які продукують імуноглобулін М (IgM), з'являються на 15-му тижні гестації, тоді як клітини, які продукують IgG, — на 20—30-му тижні вагітності. Ці клітини є відносно неімуногенними і прищеплюються, не спричиняючи значного вільного відторгнення [17, 46].

Кількість ядерних клітин у дозі ПК — важливий чинник, який поряд із гістосумісністю визначає успіх і швидкість приживлення. Кількість ядерних клітин менше ніж  $2,5 \cdot 10^7$  дає слабкий ефект приживлення. Культивування стовбурових клітин *in vitro* виявилось неефективним. Комбінація МСК та ГПК ПК сприяла поліпшенню трансплантації та приживлення.

Інший важливий чинник успішного приживлення — спосіб, у який зібрана ПК. Установлено, що цільна кров, а не фракціонована, підвищує частоту успішного приживлення, оскільки менше втрачається важливих клітин [36].

У трансплантах кісткового мозку наявні МСК і ГПК. Плацента та пуповина — потенційні джерела МСК.

МСК було виділено на гелю Вартона з пуповини (умбілікальні клітини пуповини), у першій і третій триместр з хоріона, у першій триместр з амніотичної рідини та із ворсинчастої стромі [34]. Вони можуть диференціюватися в нейронні клітини [46]. Ці матриксні клітини мають маркерні гени, загальні для МСК, а саме: CD 166, CD 105, CD 90, CD 73, CD 49e, CD 44, CD 29, CD 13, так само як клас I МНС, але вони — негативні за CD 14, CD 34, CD 45 [30]. Вони можуть диференціюватися в різні типи клітин (нейронні, ендотеліальні, епітеліоцити) і тому становлять інтерес для клітинної терапії. На відміну від клітин ЗС, умбілікальні клітини толерантніші. Установлено, що вони не формують пухлин при введенні імунонекомпетентним мишам. Ці клітини доступніші, ніж МСК кісткового мозку, їх більше, ніж у ПК, але виникає етичне питання щодо їх застосування.

Плюрипотентні стовбурові клітини ідентифіковані в ПК, тоді як мультипотентні МСК виявлено в різних плацентарних тканинах [2, 18].

Людська пуповина — найважливіше джерело ендотеліальних клітин. Здатність МСК до перетворення в ендотелій відіграла головну роль у розвитку галузі судинної біології [4, 49]. Ці новостворені клітини мають майже всі особливості

ендотеліальних клітин, містять специфічні для ендотеліальних клітинні маркерні гени, такі як фактор Віллебрандта і CD31; мають властивість експресувати рецептори для факторів росту, цитокінів і вазоактивних лігандів, а також специфічні сигнальні провідні шляхи для судинного ендотеліального фактора росту, фактора росту фібробластів, трансформівного фактора росту, фактора некрозу пухлин та ангіотензину [11, 28]. Вони також забезпечують механізм контролю ішемічної тканини в ембріогенезі [6, 19].

Моношари Nuvecs використовували, щоб ідентифікувати фактори транскрипції, котрі спричиняють зміни у клітині та її міграцію, які відіграють певну роль у ранніх виявах атеросклерозу [8, 33].

Ангіогенез передбачає розпізнавання, міграцію і модернізацію ендотеліальних клітин у процесі формування судинного русла [20]. Важливо, що інгібітори редуктази, холестеринзнижувальні препарати (статины) мають дозозалежний вплив на переформування сигнальних провідних шляхів. Таким чином було підтверджено гіпотезу про те, що статины можуть зменшувати прогресування атеросклерозу і стимулювати ревазуляризацію ішемічних тканин через вплив на ангіогенез [45].

Ангіобласти, виділені з ПК, беруть участь у аеробному загоєнні, васкуляризації після міокардальної ішемії та ішемії кінцівки, ендотелізації судинних трансплантатів, атеросклерозу і ретикулярної неоваскуляризації [12].

Лікування хронічних хвороб стовбуровими клітинами — нова галузь медицини, яка отримала назву регенеративна медицина. Три найбільш перспективних напрями майбутнього лікування стовбуровими клітинами — неврологічні хвороби, хвороби серця і цукровий діабет.

Доведено, що кардіоміоцити можна трансплантувати у нормальне або ушкоджене доросле серце [44]. Джерелом кардіоміоцитів є ангіобласти, прогеніторні клітини, кістковий мозок, МСК, кісткові міобласти та ембріональні клітини [13]. Клітини з ПК та кісткового мозку продемонстрували здатність відновлювати печінку і серце [29].

Переваги використання ПК як джерела стовбурових клітин для трансплантата:

- простота отримання, обробки і зберігання;
- відсутність ризику для донора;
- знижений ризик інфекції;
- безпосередня придатність збережених шляхом заморожування одиниць ПК;
- прийнятна часткова невідповідність за HLA (4/6 HLA)

Недоліки застосування стовбурових клітин ПК:

- обмежена кількість гематопоетичних стовбурових клітин в одиниці ПК, яка веде до пізнього гематопоетичного відновлення, що обмежує їх використання у дорослих;
- можливі порушення, наприклад, ранні злоякісні мутації, які можуть мати ефект для реципієнтів.

У середньому диференціація стовбурової клітини ПК і приживлення відбуваються повільніше порівняно з трансплантацією кісткового мозку [7, 17, 23]. У стовбурових клітин ПК значно більший проліферативний потенціал, ніж у кісткового мозку дорослого і стовбурових клітин периферичної крові [12].

Невідповідність за HLA між донором і реципієнтом в алогенній трансплантації — важливий фактор для розвитку гострої і хронічної реакції ТПХ [22].

Дослідження *in vitro* показало, що алореактивні Т-лімфоцити в трансплантатах ПК мають недолік — спричиняють повну експресію імуномодуляторних цитокінів [36], у первинній змішаній культурі лімфоцитів демонструють меншу цитотоксичну функцію клітин-ефекторів, меншу проліферацію. Крім того, експресія молекули адгезії на донорських антиген-переносних клітинах крові пуповини змінюється [16].

Для безпечної кінетики приживлення більшість трансплантатів ПК містять  $1 \cdot 10^7$ – $2 \cdot 10^7$  ядерних клітин/кг, а середня одиниця ПК після обробки —  $3 \cdot 10^8$ – $4 \cdot 10^8$  ядерних клітин. Щоб зробити стовбурові клітини ПК доступними для гетеротрансплантації, необхідно збільшити кількість стовбурових клітин в одиниці ПК.

Для підсилення стовбурових клітин використовують технології біореактора Cytomatrix. У цій системі стовбурові клітини виділяють на тривимірній вкритий танталом біоматрикс, для росту під впливом природних цитокінів [26].

У стовбурових клітин ПК є величезний потенціал у генеративній медицині. Рідкісна популяція плюрипотентних CD45-клітин може бути збільшена до  $10^{15}$  клітин без втрати плюрипотентності [49]. Ці клітини здатні диференціюватися в остеобласти, хондробласти, адипоцити, гематопоетичні і невральні клітини. Інше можливе джерело клітин для трансплантації ПК — культура CD34<sup>+</sup> ендотеліальних прогеніторних клітин (ЕПК), кількість яких може бути збільшена до клінічно корисного рівня [4]. Ці клітини розмножуються *in vivo*, формують судинні структури і лікують експериментально спричинений інфаркт міокарда: клітини мігрують до пошкодженого міокарда, де прищеплюються і беруть участь в неоангіогенезі.

Багато досліджень показали, що ЕПК беруть активну участь у поліпшенні ревазуляризації ішемізованих тканин.

Через тропізм до вогнищ неоангіогенезу і здатність до утворення кровоносних судин ЕПК є перспективним інструментом для лікування захворювань периферичних артерій. Однак використання аутологічних ЕПК у клітинній терапії обмежене рідкістю цих клітин у периферичній крові дорослих. У ПК міститься ЕПК більше, ніж у периферичній крові. Їх можна розмножувати в культурі. Однак ці клітини мають маркери алоіму-

нітету і будуть відторгнені пацієнтом в алогенних умовах [7]. Функціональні ЕПК отримують із заморожених одиниць ПК, але в меншій кількості порівняно зі свіжою ПК [40].

Розвиток кровоносних судин у відповідь на ішемію тканини — природний захист організму, який забезпечує перфузію тканини, необхідну для фізіологічної функції органа. За певних обставин (похилий вік, цукровий діабет і гіперхолестеринемія) природний ангиогенез погіршується [15, 25]. Оскільки ЕПК містяться в кістковому мозку, ПК та у незначній кількості у периферичній крові, проведено клінічні випробування трансплантації МСК з кісткового мозку або периферичної крові для лікування ішемічних хвороб [15].

ЕПК можуть бути корисними для росту колатеральної сітки судин у терапевтичному ангиогенезі [9]. Ці клітини продемонстрували постійний ендотеліальний фенотип і функціональні особливості. ЕПК вважають перспективним автогенним джерелом клітин для відновлення серцево-судинної тканини, особливо для репарації природжених дефектів.

У деяких дослідженнях продемонстровано, що використання утворених нових судин з ЕПК,

отриманих з людської ПК, усувало діабетичну невропатію [30]. Недавні проведені клінічні дослідження показали, що проліферація та інкорпорація ЕПК у судинну структуру гірші при цукровому діабеті 1 і 2 типу, що свідчить про сприятливий вплив трансплантації ЕПК ПК при діабетичній невропатії [30].

У ЕПК ПК є перевага в лікуванні інших ішемічних хвороб, особливо інфаркту міокарда та інсульту [48]. Ішемічні захворювання можуть бути спричинені недостатнім постачанням ЕПК. Багато експериментальних і клінічних досліджень виявили, що ішемічна хвороба серця та облітерувальний артеріосклероз можна ефективно лікувати трансплантацією ЕПК, спричиняючи утворення нових судин [30, 50].

ПК як альтернативне джерело стовбурових клітин можна використовувати у тих випадках, коли застосування стовбурових клітин дорослих осіб для міокардальної репарації тканини обмежене, наприклад у літніх і хворих людей. Дослідження також показали, що ЕПК можна використовувати для лікування атеросклерозу [37] і відновлення судинного русла при хронічній ішемії кінцівок [47].

## Література

- Alvarez-Silva M., Belo-Diabangouaya P., Salaun J., Dieterlen-Lievre F. Mouse placenta is a major hematopoietic organ // *Development*. — 2003. — Vol. 130 (22). — P. 5437—5444.
- Anker P. S., Scherjon S. A., Kleijburg-van der Keur C. et al. Amniotic fluid as a novel source of mesenchymal stem cells for therapeutic transplantation // *Blood*. — 2003. — Vol. 102 (4). — P. 1548—1549.
- Ariga H., Ohto H., Busch M. P. et al. Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis // *Transfusion*. — 2001. — Vol. 1 (12). — P. 1524—1530.
- Bevilacqua M. P., Gimbrone M. A. Jr. Inducible endothelial functions in inflammation and coagulation // *Semin. Thromb. Hemostas.* — 1987. — N 13 (4). — P. 425—433.
- Blits B., Boer G. J., Verhaagen J. Pharmacological, cell, and gene therapy strategies to promote spinal cord regeneration // *Cell. Transplantation*. — 2002. — N 11 (6). — P. 593—613.
- Burns M. P., DePaola N. Flow-conditioned HUVECs support clustered leukocyte adhesion by coexpressing ICAM-1 and E-selectin // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288 (1). — P. 194—204.
- Cunha R., Loiseau P., Ruggeri A. et al. Impact of HLA mismatch direction on outcomes after umbilical cord blood transplantation for hematological malignant disorders: a retrospective Eurocord-EBMT analysis // *Bone Marrow Transplant.* — 2014. — Vol. 49. — P. 24—29.
- Dai G., Kaazempur-Mofrad M. R., Natarajan S. et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature // *Proceedings of the Nat. Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101 (41). — P. 14871—14876.
- Dormer A., Beck G. Evolutionary analysis of human vascular endothelial growth factor, angiopoietin, and tyrosine endothelial kinase involved in angiogenesis and immunity // *In Silico Biol.* — 2005. — N 5 (3). — P. 323—339.
- Dorshkind K., Pollack S. B., Bosma M. J., Phillips R. A. Natural killer (NK) cells are present in mice with severe combined immunodeficiency (scid) // *J. Immunol.* — 1985. — Vol. 134 (6). — P. 3798—3801.
- Goldberger A., Middleton K. A., Oliver J. A. et al. Biosynthesis and processing of the cell adhesion molecule PECAM-1 includes production of a soluble form // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269 (25). — P. 17183—17191.
- Handbook of Stem Cells / Ed. by R. Lanza. — Boston, MA: Elsevier Academic Press, 2004. — Vol. 2. — 462 p.
- Hassink R. J., Dowell J. D., Brutel de la Riviere A. et al. Stem cell therapy for ischemic heart disease // *Trends Mol. Med.* — 2003. — N 9 (10). — P. 436—441.
- Johnson K. L., Samura O., Nelson J. L. et al. Significant fetal cell microchimerism in a nontransfused woman with hepatitis C: Evidence of long-term survival and expansion // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36 (5). — P. 1295—1297.
- Kalka C., Masuda H., Takahashi T. et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2000. — Vol. 97 (7). — P. 193—199.
- Kathy M. Expressing cells isolated from umbilical cord matrix are multipotential stem cells. University of Kansas, <http://www.healthtech.com/2005/stm/day2.asp>. — 2. — P. 35 October 4.
- Khosrotehrani K., Johnson K. L., Cha D. H. et al. Transfer of fetal cells with multilineage potential to maternal tissue // *JAMA*. — 2004. — Vol. 292 (1). — P. 75—80.
- Kogler G., Sensken S., Airey J. A. et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential // *J. Exp. Med.* — 2004. — Vol. 200 (2). — P. 123—135.
- Kokura S., Wolf R. E., Yoshikawa T. et al. Molecular mechanisms of neutrophil-endothelial cell adhesion induced by redox imbalance // *Circulation Research*. — 1999. — Vol. 84 (5). — P. 516—524.
- Kumar S., Li C. Targeting of vasculature in cancer and other angiogenic diseases // *Trends Immunol.* — 2001. — Vol. 22 (3). — P. 129.
- Laham R. J., Oettgen P. Bone marrow transplantation for the heart: fact or fiction // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361 (9351). — P. 11—12.
- Laughlin M. J., Eapen M., Rubinstein P. et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351 (22). — P. 2265—2275.
- Lee J., Breton G., Oliveira T. Y. K. et al. Restricted dendritic cell and monocyte progenitors in human cord blood and bone marrow // *JEM*. — 2015. — Vol. 212, N 3. — P. 385—399.

24. Marcelo C., Pasquini Brent R., Logan F. et al. The Likelihood of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT) in the United States: Implications for Umbilical Cord Blood Storage. Session Type: Poster Session 488—I. Niefeld Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; Department of Pathology, University Medical Center Utrecht (UMCU), Utrecht, Netherlands. www.Parents-GuideCordBlood.org; December 10 9. — P. 15 AM, Hall B4.
25. Mathur A., Martin J. F. Stem cells and repair of the heart // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364 (9429). — P. 183.
26. Miki T., Lehmann T., Cai H. et al. Stem cell characteristics of amniotic epithelial cells // *Stem Cells*. — 2005. — Vol. 23 (10). — P. 1549–1559.
27. Moretta L., Bottino C., Antoni C. et al. Human natural killer cell function and receptors // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2001. — N 1 (4). — P. 387–391.
28. Namiki A., Brogi E., Kearney M. et al. Hypoxia induces vascular endothelial growth factor in cultured human endothelial cells // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270 (52). — P. 31189–31195.
29. Naruse K., Hamada Y., Nakashima E. et al. Therapeutic neovascularization using cord blood-derived endothelial progenitor cells for diabetic neuropathy // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54 (6). — P. 1823–1828.
30. Niwa H., Masui S., Chambers I. et al. Phenotypic complementation establishes requirements for specific POU domain and generic transactivation function of Oct-3/4 in embryonic stem cells // *Mol. Cell. Biol.* — 2002. — Vol. 22 (5). — P. 1526–1536.
31. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S. et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium // *Nature*. — 2001. — Vol. 410 (6829). — P. 701–705.
32. Ourednik V., Ourednik J., Flax J. D. et al. Segregation of human neural stem cells in the developing primate forebrain // *Science*. — 2001. — Vol. 293 (5536). — P. 1820–1824.
33. Parmar K. M., Nambudiri V., Dai G. et al. Statins exert endothelial protective effects via the KLF2 transcription factor // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280 (29). — P. 26714–26719.
34. Portman-Lanz C. B., Huber A., Sager R. et al. Placental mesenchymal stem cells as potential autologous graft for pre- and perinatal neuroregeneration // *Am. J. Obst. Gynecol.* — 2005. — Vol. 193 (6). — P. 24.
35. Rice C. M., Scolding N. J. Adult stem cells — reprogramming neurological repair // *Lancet*. — 2004. — P. 364.
36. Robert C. et al. Stem cyte data presented at ash and clinical outcome of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) using plasm-depleted umbilical cord blood units (UCB). That were not depleted of red blood cells prior to cryopreservation. Session Type: Poster Session 249—II.
37. Rookmaaker M. B., Verhaar M. C., Loomans C. J. et al. CD34+ cells home, proliferate, and participate in capillary formation, and in combination with CD34+ cells enhance tube formation in a 3-dimensional matrix // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25 (9). — P. 1843–1850.
38. Rubart M., Pasumarthi K. B., Nakajima H. et al. Physiological coupling of donor and host cardiomyocytes after cellular transplantation // *Circulation Res.* — 2003. — Vol. 92 (11). — P. 1217–1224.
39. Ryan E. A., Lakey J. R., Paty B. W. et al. Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycemic control // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51 (7). — P. 2148–2157.
40. Saccardi R., Azqueta C., Ballerini L. et al. Flow cytometry assessment of CD34+ viability in thawed cord blood units: a multi-center eurocord and netcord study // *Blood*. — 2014. — Vol. 21. — P. 124.
41. Shapiro A. M., Lakey J. R., Ryan E. A. et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343 (4). — P. 230–238.
42. Siddiqui M. M. Amniotic fluid derived pluripotent cells // *Handbook of Stem Cells* / Ed. by R. Lanza. — Boston, MA: Elsevier Academic Press, 2004. — Vol 2. — P. 175.
43. Villa A., Snyder E. Y., Vescovi A., Martinez-Serrano A. Establishment and properties of a growth factor-dependent, perpetual neural stem cell line from the human CNS // *Experimental Neurology*. — 2000. — Vol. 161 (1). — P. 67–84.
44. Wang H. S., Hung S. C., Peng S. T. et al. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord // *Stem Cells*. — 2004. — Vol. 22 (7). — P. 1330–1337.
45. Weis M., Heeschen C., Glassford A. J. et al. Statins have biphasic effects on angiogenesis // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105 (6). — P. 739–745.
46. Weiss M. L., Mitchell K. E., Hix J. E. et al. Transplantation of porcine umbilical cord matrix cells into the rat brain // *Exp. Neurol.* — 2003. — Vol. 182 (2). — P. 288–299.
47. Whiteley J., Bielecki R., Shawn Chua M. et al. An expanded population of CD34+ cells from frozen banked umbilical cord blood demonstrate tissue repair mechanisms of mesenchymal stromal cells and circulating angiogenic cells in an ischemic hind limb model // *Stem Cell Reviews and Reports*. — 2014. — Vol. 10, N 3. — P. 338–350.
48. Willing A. E., Foran E. A. Cord blood as a treatment for stroke // *Cellular Therapy for Stroke and CNS Injuries*. Springer Series in Translational Stroke Research, 2015. — P. 71–107.
49. Yamada T., Fan J., Shimokama T. et al. Induction of fatty streak-like lesions in vitro using a culture model system simulating arterial intima // *Am. J. Pathol.* — 1992. — Vol. 141 (6). — P. 1435–1444.
50. Zhang L., Yang R., Han Z. C. Transplantation of umbilical cord blood-derived endothelial progenitor cells: a promising method of therapeutic revascularisation // *Eur. J. Haematol.* — 2006. — Vol. 76 (1). — P. 1–8.

## Н. Ю. Литвінова

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПУПОВИННОЙ КРОВИ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Проблема лечения хронической ишемии нижних конечностей, особенно критических ее проявлений, остается актуальной. Перспективным является использование пуповинной крови в лечении ишемии нижних конечностей. Приведен обзор исследований в этом направлении. Благодаря доступности и отсутствию этических проблем, пуповинная кровь, вероятно, станет источником для клеточной терапии.

**Ключевые слова:** клеточная терапия, хроническая ишемия нижних конечностей, пуповинная кровь.

## N. Yu. Litvinova

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

### CORD BLOOD IN THE LOW EXTREMITIES ISCHEMIA TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

The problem of the chronic lower limb ischemia treatment, especially its critical manifestations remains relevant to this day. Prospects for the use of umbilical cord blood in the treatment of lower limb ischemia is extremely important that needs to be addressed and further development. The article provides an overview of research in this area and the outstanding issues of the use of therapy with cord blood. In the aspect of accessibility and lack of ethical problems, cord blood is likely to become a source for cell therapy.

**Key words:** cell therapy, chronic lower limb ischemia, cord blood.