

УДК 576.7:618.36+612.119



Насадюк Х. М.

Інститут клітинної терапії, Київ, Україна

e-mail: nasadyukch@gmail.com

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ПЛАЦЕНТИ: БІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ПІДХОДИ ДО КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

РЕЗЮМЕ

В огляді проведено аналіз сучасного стану експериментальних досліджень, що стосуються біологічних властивостей та перспектив застосування стовбурових клітин плаценти. Згідно з даними літератури, плацента є багатим джерелом стовбурових клітин, що фенотипічно відповідають мезенхімальним стовбуровим клітинам людини. Мезенхімальні стовбурові клітини плаценти представляють особливий інтерес для біоінженерії кістково-хрящових конструкцій, оскільки володіють найвищим потенціалом остеогенної диференціації порівняно зі стовбуровими клітинами з інших джерел. Також дослідниками доведена можливість гепатогенної диференціації мезенхімальних стовбурових клітин плаценти, як і їх трансформації в кардіоміоцити, адипоцити. Перевагами стовбурових клітин плаценти з огляду клінічного застосування є етичність та неінвазивність отримання, економічність, високий проліферативний потенціал, імуномодулюючі властивості.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стовбурові клітини плаценти; регенеративна медицина

Плацента як цінна біологічна сировина для виготовлення лікарських засобів представляла інтерес ще для медиків Стародавнього світу, а традиція зберігати висушену плаценту була поширеною у багатьох древніх народів [2]. Задовго до опису біохімічного та цитологічного складу плаценти плацентарні препарати широко використовувалися для стимуляції загоєння ран [2, 8].

Плацента містить велику кількість важливих біологічно активних речовин, серед яких васкулоендотеліальний та епідермальний фактори росту, трансформуючий фактор росту-бета, фактор росту фібробластів, деякі гормони, антикоагулянти, ферменти, мінерали та вітаміни [2, 8, 21, 23]. Екстракти плаценти володіють імунорегулюючими, регенеративними, нейропротекторними, протизапальними, знеболюючими властивостями, можуть чинити протиалергічну та протипухлинну дію, нормалізують гормональну функцію у жінок [2]. На основі екстрактів плаценти розроблено та комерціалізовано численні лікарські засоби, що знайшли широке застосування в сучасній медицині та косметології [8]. Амніотична оболонка плаценти застосовується у лікуванні ран, опіків, уражень слизової оболонки ротової порожнини [20].

Плацентарна, чи, як її частіше називають, пуповинна кров визнає альтернативним кістковому мозку трансплантатом гемопоетичних стовбурових клітин [1, 3, 4]. Станом на 2013 рік у світі виконано понад 30 000 трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин пуповинної крові [5]. Проте в останнє десятиліття доведено, що не менш цінним джерелом гемопоетичних і мезенхімальних стовбурових клі-

тин для потенційного застосування в медичній практиці є тканина плаценти [7, 15, 28].

Мезенхімальні стовбурові клітини плаценти онтогенетично близькі до ембріональних стовбурових клітин, проте їх отримання й застосування абсолютно етичні, неінвазивні й економічні [20, 22]. Показано також, що мезенхімальні стовбурові клітини плаценти характеризуються більшою пластичністю і вищою здатністю до проліферації порівняно зі стовбуровими клітинами, виділеними з тканин дорослого індивіда [10, 14, 20]. Фенотипічно мезенхімальні стовбурові клітини плаценти в залежності від локалізації схожі до кісткового мозку та жирової тканини [14]. Мезенхімальні стовбурові клітини, виділені з хоріонічних ворсин доношеної плаценти людини, експресували *CD44*, *CD90*, *CD105*, *CD146*, *CD166*, *HLA-ABC*, дуже низькі рівні *CD29* та не експресували *CD14*, *CD19*, *CD45*, *CD80*, *CD83*, *CD86*, *HLA-DR* [14, 24]. Показано також, що МСК плаценти секретують цитокіни *IL-1Ra*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *IL-11*, *IL-15*, деякі молекули адгезії, хемокіни та їх рецептори здатні до міграції у відповідь на хемотактичні чинники, включаючи фактор стромальних клітин-1, тромбоцитарний фактор росту, фактор росту гепатоцитів та моноцитарний хемотактичний білок-1 [14].

МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ПЛАЦЕНТИ В БІОІНЖЕНЕРІЇ КІСТКОВО-ХРЯЩОВИХ КОНСТРУКЦІЙ

Актуальною проблемою сучасної травматології та ортопедії є пошук оптимального замісного матеріалу для реконструкції кісткової

тканини, що дозволяв би уникнути імунологічних ускладнень, запалення, дисторції [21]. У цьому напрямку активно досліджуються не імуногенні стовбурові клітини з хондрогенним потенціалом [16]. Так, доведено, що з 500 мг мезенхімальних стовбурових клітин утворюється 3 кг кісткової тканини [3]. Особливий інтерес для біоінженерії кістково-хрящових конструкцій представляють мезенхімальні стовбурові клітини плаценти, що, як доведено вченими, володіють високою здатністю до остеогенної диференціації [16, 24, 27].

В дослідженні на кролях показано, що плацентарні мезенхімальні стовбурові клітини ростуть на шовковому волокнистому біоматеріалі, який може застосовуватися в якості носія цієї клітинної фракції. Шовковий фібрінозовий комплексний біоматеріал, що містить мезенхімальні стовбурові клітини плаценти людини, було імплантовано тваринам із експериментальним пошкодженням колінного суглоба. Ознак дегенерації чи запалення у ділянці імплантації не спостерігалось, як і через 12 тижнів не було виявлено шовкового фібрінозового матеріалу. Показано відновлення ураженого колінного суглоба новоутвореним гіаліновим хрящем [16].

В іншому дослідженні на моделі сегментарних остеоперіостеальних дефектів у кролів порівняно властивості тканинно-інженерних фрагментів кісток, отриманих із мезенхімальних стовбурових клітин плаценти і кісткового мозку. Мезенхімальні стовбурові клітини з плаценти кроля виділяли методом градієнтного центрифугування і одношарового культивування *in vitro*. Стовбурові клітини кісткового мозку виділяли з кісткового мозку задньої кінцівки новонароджених кролів. Клітини з обох джерел характеризувалися фенотипом *CD44⁺*, *CD105⁺* та *CD34⁻*, *CD40L⁻*, що підтверджувало, що це мезенхімальні клітини. Виділені клітини, мічені *BrdU*, одночасно культивували в напрямку утворення тканинно-інженерної кістки. Отриманими кістковими імплантатами заповнювали експериментальні остеоперіостеальні дефекти у піддослідних тварин. Через 2, 4, 8 та 12 тижнів після трансплантації радіографічні, гістологічні та імуногістохімічні методи досліджень, визначення активності лужної фосфатази та вмісту остеокальцину, як і дослідження біомеханічних властивостей тканинно-інженерних кісток, не виявили суттєвих відмінностей між групами кролів, яким трансплантували кісткові конструкції [10].

Тканинно-інженерні кістки, вирощені зі стовбурових клітин кісткового мозку, застосовуються і в клінічних дослідженнях [10]. Зіставлення кістково-хрящових конструкцій, отриманих як із клітин кісткового мозку, так і плаценти, дозволяє рекомендувати останні для клінічних досліджень. Адже порівняно із кістковим мозком плацента є значно доступнішою біологічною сировиною, отримання якої не передбачає жодних інвазивних маніпуляцій.

Показано також, що екстракт плаценти завдяки високому вмісту цитокінів та хемокінів може слугувати оптимальним середовищем для культивування клітин фібробластів у тканинній інженерії кісткової тканини [21].

ПІДХОДИ ДО КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПЛАЦЕНТИ У ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

З точки зору сучасної науки клітинна терапія володіє потенціалом радикально змінити підходи до лікування серцево-судинної патології і досягнути того, що ще декілька років тому вважалося неможливим – регенерації міокарду [26]. У клінічних дослідженнях показано безпечність й ефективність внутрішньовенного, внутрішньокоронарного, трансендокардіального та епікардіального застосування стовбурових клітин у лікуванні ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарду, кардіоміопатій [26]. Привабливим джерелом стовбурових клітин для регенерації міокарду є плацента [17, 23, 25]. Так, у дослідженнях *in vitro* із 80% мезенхімальних стовбурових клітин плаценти було отримано кардіоміоцити [17]. У іншому дослідженні індуковані клітини плаценти на 20-й день культивування експресували альфа-саркомерний актин та антитіла до серцевого тропоніну [17].

В дослідженнях на мишах із експериментальним інфарктом міокарда показано високу терапевтичну ефективність застосування рекомбінантного людського плацентарного фактора росту, що є гомологом васкулярного ендотеліального фактора росту. Введення плацентарного фактора росту підвищувало показник виживання тварин та сприяло збереженню функціональної здатності міокарда на рівні, близькому до контрольних тварин [25].

На моделі стандартної ішемії кінцівки у мишей показано, що застосування мезенхімальних стовбурових клітин плаценти людини, культивованих в біореакторі, значно покращувало кровотік, зменшувало оксидативний стрес та ступінь пошкодження ендотелію [23].

Таким чином, дані експериментальних досліджень вказують на перспективність застосування стовбурових клітин плаценти у лікуванні хвороб серцево-судинної системи.

Два порівняльні дослідження можливості диференціації мезенхімальних стовбурових клітин плаценти, кісткового мозку, жирової тканини та пуповинної крові в гепатоцити показали, що мезенхімальні стовбурові клітини плаценти володіли найбільш вираженим проліферативним потенціалом, також у них відзначено найвищий ступінь експресії маркерів гепатоцитів порівняно з клітинами із вказаних вище джерел. Після гепатогенної диференціації у плацентарних стовбурових клітинах зростала експресія фактора росту гепатоцитів [15].

Порівняльне дослідження імуномодуючої дії стовбурових клітин плаценти, кісткового мозку та жирової тканини показали, що стовбурові клітини плаценти характеризуються вищим рівнем експресії *HLA-ABC* та *HLA-G*, а також цитокінів *IL-2*, *IL-4*, *IL-13* та гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора росту. Вчені роблять висновок, що імуномодуючі властивості мезенхімальних стовбурових клітин плаценти є ще однією перевагою їх застосування в медичній практиці [14].

ПІДХОДИ ДО КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПЛАЦЕНТИ У ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

У міжнародному реєстрі клінічних досліджень зареєстровано близько 150 проектів по вивченню безпечності та ефективності клітинної терапії у лікуванні захворювань нервової системи – дитячого церебрального паралічу, інсульту, хвороби Паркінсона, Альцгеймера, аутизму та ін. [29].

При хворобі Паркінсона спостерігається прогресивна втрата дофамінергічних нейронів в мезенцефальній чорній речовині головного мозку. Загальноприйнятим лікуванням хвороби Паркінсона є застосування L-дигідроксифеніланіну, проте останній характеризується численними побічними діями. Як альтернативу L-дигідроксифеніланіну показано ефективність застосування фетальної мезенцефальної тканини, проте походження даного біологічного матеріалу обумовлює пошуки більш етичного клітинного трансплантату з такою ж високою здатністю до самовідновлення та диференціації [22].

На моделі хвороби Паркінсона у щурів досліджено ефективність трансплантації в *corpus striatum* нейральних клітин-попередників, отриманих *in vitro* із мезенхімальних стовбурових клітин плаценти. Через 2 тижні в експериментальних тварин відзначено зменшення ротаційної асиметрії, а через 24 тижні після трансплантації вдалося досягнути майже нормальних моторних функцій. Імуногістохімічно та методом позитронно-емісійної томографії доведено дофамінергічну диференціацію трансплантованих клітин. Таким чином, автори роблять висновок, що плацента – потенційне джерело стовбурових клітин для лікування неврологічних захворювань [22]. В іншому дослідженні підтверджено диференціацію стовбурових клітин плаценти в клітини, що експресують маркери нейронів і продукують дофамін, а також показано збереження нормального каріотипу в процесі культивування [19].

Стовбурові клітини плаценти, введені на 4-у годину після експериментального інсульту, значно покращували функціональний стан

щурів, достовірно зменшували площу ураження головного мозку, збільшували рівень експресії васкулоендотеліального фактора росту в ділянці ішемічного ураження [9].

При експериментальному енцефаломієліті, що є мишиною моделлю розсіяного склерозу, досліджено ефективність внутрішньомозочкової трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин плаценти через 5 і 10 днів після індукції захворювання. Спостереження за експериментальними тваринами протягом 1 місяця дозволило відзначити значне покращення стану мишей, яким проводилася клітинна терапія порівняно із дією плацебо. Терапевтичний ефект внутрішньомозочкової трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин плаценти вчені пов'язують із зменшенням рівня прозапального білка *TSG-6* [12]. Нейропротективну та імунomodulatory дію мезенхімальних стовбурових клітин при експериментальному розсіяному склерозі продемонстровано й іншими авторами [6].

У роботі Li J. та співавт. (2011) показано також, що застосування мезенхімальних стовбурових клітин плаценти чинить виражену протівікову дію та позитивно впливає на тривалість життя експеримен-

тальних тварин. Мишей-самок було поділено на 3 групи: контрольну і 2 дослідні групи В і С, яким внутрішньочеревинно вводили стовбурові клітини, виділені з їхніх плацент в 15-місячному віці. Обом дослідним групам мезенхімальні стовбурові клітини плаценти вводили тричі з інтервалом в 10 днів, після чого групі С введення стовбурових клітин продовжували до кінця життя. Мишам проводили електрокардіографію, внутрішні органи тварин досліджували методом ультразвукової та гістопатологічно, визначали активність ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, інтенсивність перекисного окиснення ліпідів за рівнем малонного альдегіду). Стовбурові клітини було виявлено у багатьох органах тварин із груп В і С. Тривалість життя мишей групи В була в 1,7 разу вищою порівняно з контрольними тваринами, яким не проводилася клітинна терапія, проте не було різниці в тривалості життя між групами В і С. Показано також, що застосування стовбурових клітин плаценти запобігало погіршенню функції серця, підвищувало антиоксидантний захист організму, зменшувало інтенсивність перекисного окиснення ліпідів [18].

ВИСНОВКИ

ДАНИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ І КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СВІДЧАТЬ, ЩО НА СЬОГОДНІШНІЙ ДЕНЬ СТВОРЕНО ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ПЕРЕДУМОВИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПЛАЦЕНТИ В ЛІКУВАННІ НИЗКИ ЗАХВОРЮВАНЬ, А ТАКОЖ І ПРИ ДЕЯКИХ НОЗОЛОГІЧНИХ ОДИНИЦЯХ ВЖЕ НАПРАЦЬОВАНО ПОЗИТИВНИЙ КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯМИ ПРИ КЛІНІЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПЛАЦЕНТИ Є ТЕ, ЩО ЦІЛА ТКАНИНА ПЛАЦЕНТИ МІСТИТЬ, КРІМ МАТЕРИНСЬКИХ КЛІТИН, КЛІТИНИ ПЛОДА [11]. ВАЖЛИВОЮ УМОВОЮ ПОДАЛЬШОГО ЗАСТОСУВАННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПЛАЦЕНТИ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ Є СТВОРЕННЯ КЛІТИННИХ ПРЕПАРАТІВ ЗГІДНО НОРМАТИВІВ GMP, ЯКІ Б ВІДПОВІДАЛИ ВИМОГАМ МІЖНАРОДНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ЗІ СТАНДАРТИЗАЦІЇ [13].

ЛІТЕРАТУРА

1. Насадюк К. М. Клеточные технологии в репродуктологии, акушерстве и гинекологии [Текст] / К. М. Насадюк // Клеточная и органная трансплантология. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 56-60.
2. Насадюк Х. М. Біохімічна характеристика та підходи до застосування екстрактів плаценти в медичній практиці [Текст] / Х. М. Насадюк // З турботою про жінку. – 2013. – Вип. 4, № 43. – С. 54-56.
3. Насадюк Х. М. Пуповинна кров: медико-біологічна характеристика, зберігання, клінічне застосування [Текст] / Х. М. Насадюк // Жіночий лікар. – 2009. – Вип. 5. – С. 53-56.
4. Насадюк Х. М. Стовбурові клітини пуповинної крові в регенеративній терапії хвороб серцево-судинної системи [Текст] / Х. М. Насадюк // Жіночий лікар. – 2009. – Вип. 6. – С. 48 – 51.
5. Обзор докладов, представленных на Всемирном конгрессе по пуповинной крови и инновационным подходам к лечению серповидноклеточной анемии в Монако 24–27 октября 2013 года [Текст] // Клеточная и органная трансплантология. – 2014. – Т. 2, № 1. – С. 90-94.
6. Abumaree M. H. The Immunomodulatory and Neuroprotective Effects of Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE): A Model of Multiple Sclerosis (MS) [Text] / M. H. Abumaree, A. I. Jumah. // Int J Mol Sci. – 2012. – Vol. 13, № 7. – P. 9298 – 9331.
7. Barcena A. Human placenta and chorion: potential additional sources of hematopoietic stem cells for transplantation. [Text] / A. Barcena, M. O. Muench, M. Kapidzic, et al. // Transfusion. – 2011. – Vol. 51, № 4. – P. 94S-105S.
8. Chakraborty P. D. Human aqueous placental extract as a wound healer [Text] / P. D. Chakraborty, D. De, S. Bandyopadhyay, et al. // J. Wound Care. – 2009. – Vol. 18. – P. 462-467.
9. Chen J. Neuroprotective effect of human placenta-derived cell treatment of stroke in rats [Text] / J. Chen, A. Shehadah, A. Pal, et al. // Cell Transplant. – 2013. – Vol. 22, № 5. – P. 871.
10. Fan Z. X. Placenta- versus bone-marrow-derived mesenchymal cells for the repair of segmental bone defects in a rabbit model [Text] / Z.X. Fan, Y. Lu, L. Deng, et al. // FEBS J. – 2012. – Vol. 279, № 13. – P. 2455-2465.
11. Fazekasova H. Placenta derived MSCs are partially immunogenic and less immunomodulatory than bone marrow-derived MSCs [Text] / H. Fazekasova, R. Lechler, K. Langford, et al. // J. Tissue Eng. and Regen. Med. – 2011. – Vol. 5, № 9. – P. 684-694.
12. Fisher-Shoval Y. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in the EAE mouse model of MS [Text] / Y. Fisher-Shoval, Y. Barhum, O. Sadan, et al. // J. Mol. Neurosci. – 2012. – Vol. 48, № 1. – P. 176-184.
13. Ilic N. Manufacture of clinical grade human placenta-derived multipotent mesenchymal stromal cells [Text] / N. Ilic, G. Brooke, P. Murray, et al. // Methods Mol. Biol. – 2011. – Vol. 698. – P. 89-106.
14. Lee J. M. Comparison of immunomodulatory effects of placenta mesenchymal stem cells with bone marrow and adipose mesenchymal stem cells [Text] / J. M. Lee, J. Jung, H. J. Lee, et al. // Int. Immunopharmacol. – Vol. 13, № 2. – P. 219-224.
15. Lee H. J. Comparison of *in vitro* hepatogenic differentiation potential between various placenta-derived stem cells and other adult stem cells as an alternative source of functional hepatocytes [Text] / H.J. Lee, J. Jung, K.J. Cho, et al. // Differentiation. – 2012. – Vol. 84, № 3. – P. 223-231.
16. Li F. Human placenta-derived mesenchymal stem cells with silk fibroin biomaterial in the repair of articular cartilage defects [Text] / F. Li, Y. Z. Chen, Z. N. Miao, et al. // Cell Reprogram. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 334-341.

17. Li K. The effects of dan-shen root on cardiomyogenic differentiation of human placenta-derived mesenchymal stem cells [Text] / K. Li, S. Z. Li, Y. L. Zhang, et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2011; **Vol. 415, № 1**. – P. 147-151.
18. Li J. Research on anti-aging effect of mouse placenta cells transplantation [Text] / J. Li, H. Zhang, G. Liu // Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi. – 2010. – **Vol. 27, № 6**. – P. 1312-6.
19. Lu G. H. Human placental decidua basalis-derived mesenchymal stem cells differentiate into dopamine neuron-like cells with no response to long-term culture *in vitro* [Text] / G. H. Lu, W. S. Yong, Z. M. Xu, et al. // Neuroreport. – 2012. – **Vol. 30; № 23**. – P. 513-518.
20. Malek A. Human placental stem cells: biomedical potential and clinical relevance [Text] / A. Malek, N. A. Bersinger // J. Stem Cells. – 2011. – **Vol. 6, № 2**. – P. 75-92.
21. Biologic filler using human fibroblasts and placenta extracts [Text] / E.J. Oh, T.K. Kim, J.H. Shin, et al. // J. Craniofac. Surg. – 2011. – **Vol. 22, № 5**. – P. 1557-1560.
22. Park S. Dopaminergic differentiation of neural progenitors derived from placental mesenchymal stem cells in the brains of Parkinson's disease model rats and alleviation of asymmetric rotational behavior [Text] / S. Park, E. Kim, S.E. Koh // Brain Res. – 2012. – **Vol. 1466**. – P. 158-166.
23. The role of placental-derived adherent stromal cell (PLX-PAD) in the treatment of critical limb ischemia [Text] / W.R. Prather, A. Toren, M. Meiron, et al. // Cytotherapy. – 2009. – **Vol.11, № 4**. – P. 427-34.
24. Sun N.Z. *In vitro* differentiation of osteocytes and adipocytes from human placenta-derived cells [Text] / N.Z. Sun, H. Ji // J. Int. Med. Res. – 2012. – **Vol. 40, № 2**. – P. 761-767.
25. Treatment with recombinant placental growth factor (PLGF) enhances both angiogenesis and arteriogenesis and improves survival after myocardial infarction [Text] / Y. Takeda, S. Uemura, H. Iwama, et al. // Circ. J. – 2009. – **Vol. 73, № 9**. – P. 1674-1682.
26. Young P.P. Cell-based therapies for cardiac disease: a cellular therapist's perspective [Text] / P.P. Young, R. Schafer // Transfusion. – 2014. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cell-based+therapies+for+cardiac+disease%3A+a+cellular+therapist%27s+perspective>.
27. Osteogenic differentiation of human placenta-derived mesenchymal stem cells (PMSCs) on electrospun nanofiber meshes [Text] / D. Zhang, A.Tong, L. Zhou, et al. // Cytotechnology. – 2012. – **Vol. 64, № 6**. – P. 701-710.
28. Potential of placenta-derived mesenchymal stem cells for bone tissue engineering: preliminary study of osteoblastic differentiation and immunogenicity [Text] / Z.N. Zhong, S.F. Zhu, A.D. Yuan, et al. // Orthopedics. – 2012. – **Vol. 35, № 9**. – P. 779-788.
29. <http://clinicaltrials.gov/>



СТАТТЯ НА САЙТІ
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автор підтверджує відсутність можливих конфліктів інтересів.

Надійшла до редакції 08.09.2014 р.

Прийнята до друку 27.10.2014 р.