

- пациентов с ишемической болезнью сердца / Н.Н.Кипшидзе, Е.П.Чадунели // J. Gerontology and Geriatrics. – 2009. – № 1. – С. 36-39.
6. Dolidze N. The Relationship between Nontraditional Risk Faktors for Coronary Atherosclerosis and Chlamidia Pneumoniae Infection / N.Dolidze, S.Kapanadze // J. Gerontology and Geriatrics. – 2009. – № 1. – P. 19-21.
7. Kipshidze N.N. The Role of statins in the secondary Prevention of CHD / N.N.Kipshidze, K.T.Kapanadze // J. Gerontology and Geriatrics. – 2009. – № 1. – P. 43-48.
8. Kipshidze N.N. Evaluation of Rosuvastatin treatment in the correction of endothelial dysfunction in Elderly Patients with atherosclerosis – The journal of Nutrition, Health and Aging / N.N.Kipshidze, K.T.Kapanadze // 19<sup>th</sup> IAGG

### НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ГЕРОНТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З СИНДРОМОМ СТЕНОКАРДІЇ

*Н.Н.Кипшидзе, Т.Г.Зубіашвілі*

**Резюме.** У роботі вперше доведена можливість зниження під дією вітаміну Е не лише рівня холестерину, але і ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів та одночасного підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності. При цьому дані зміни зберігаються в пацієнтів протягом тривалого часу після припинення прийому препарату. Застосування вітаміну Е у хворих на ішемічну хворобу серця сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання, зниженню кількості епізодів ішемії та їх тривалості, що проявляється зменшенням кількості вживання нітрогліцерину, збільшенням потужності порогового навантаження і толерантності до фізичного навантаження, а також можливістю зниження доз традиційних антиангінальних препаратів.

**Ключові слова:** геронтологічні хворі, ефективність гіполіпідемічної терапії.

### NEW APPROACHES TO MANAGEMENT OF GERONTOLOGIC PATIENTS AFFLICTED WITH CORONARY DISEASE COMBINED WITH ANGINAL SYNDROME

*N.N.Kipshidze, T.G.Zubiashvili*

**Abstract.** The authors have corroborated in the paper for the first time a possibility of a decrease under the influence of vitamin E of not only, the level of cholesterol, but also of lipoproteids of low density and triglycerides and at the same time an elevation of the level of lipoproteids of high density, the data of changes being preserved in patients' keeping for a prolonged period of time upon withholding the intake of the drug. The use of vitamin E in patients with coronary disease is conducive to any improvement of the clinical course of the disease, manifesting itself by a decrease of the number of ischemic episodes and their duration, a decrease of the number of administer tablets of nitroglycerin, an increase of the power of threshold load and tolerance to physical stress and a possibility of lowering doses of traditional antianginal drugs.

**Key words:** gerontological patients, efficacy of hypolipidemic therapy.

Research Institute of Experimental and Clinical Therapy (Tbilisi, Georgia)

Рецензент – доц. Р.С.Булик

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №4.–P.126-129

Надійшла до редакції 2.07.2009 року

© Н.Н.Кипшидзе, Т.Г.Зубіашвілі, 2009

УДК 612.419.014.1:612.67

*В.М.Кирик, А.Є.Родніченко\*, Г.М.Бутенко*

### ПРОЛІФЕРАТИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ У МИШЕЙ РІЗНОГО ВІКУ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Відділ клітинних та тканинних технологій (зав. – акад. АМН України Г.М.Бутенко),

ДУ "Інститут генетичної та регенеративної медицини АМН України", м. Київ,

\*Лабораторія патофізіології та імунології, ДУ "Інститут геронтології АМН України", м. Київ

**Резюме.** Виявлено зміну проліферативної активності клітин кісткового мозку у молодих та старих реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку та фетальної печінки. Зменшення співвідношення стромальних клітин-попередників до гемопоетичних вказує на перерозподіл основних субпопуляцій

прогеніторних клітин. За допомогою трансплантації сортованих клітин, мічених зеленим флуоресцентним білком, показано розселення та диференціювання гемопоетичних стовбурових клітин.

**Ключові слова:** гемопоетичні стовбурові клітини, кістковий мозок, фетальна печінка, трансгенні тварини.

© В.М.Кирик, А.Є.Родніченко, Г.М.Бутенко, 2009

**Вступ.** Вікові зміни в імунній системі пов'язані насамперед із попередниками усіх імунокомпетентних клітин – гемопоетичними стовбуровими клітинами (ГСК) [4]. Навіть при збереженні значної кількості ГСК у старому організмі, з віком їх проліферативний, диференціальний та відновлювальний потенціал порушується, що може позначатись на тривалості життя організму [5]. Припускають, що відновлення вихідного стану імунної системи або корекція наявних порушень можуть бути досягнуті за рахунок заміщення втрачених або функціонально неповноцінних ГСК [2].

Основним місцем функціонування ГСК є кістковий мозок, в якому розвиваються дві лінії гемопоезу – мієлоїдна та лімфоїдна. ГСК, які не експресують групи маркерів лінійності (Lin<sup>-</sup>), експресують антиген стовбурових клітин (Sca-1<sup>+</sup>) та рецептор чинника росту стовбурових клітин (c-kit<sup>+</sup>), виділено в окрему групу LSK-клітин [6]. Популяція цих клітин гетерогенна і складається з триваложивучих ГСК з експресією маркера CD150, здатних тривало підтримувати гемопоез; та короткоживучих з експресією маркера CD34, які мають обмежений потенціал до самовідновлення. Серед короткоживучих ГСК виділяють клітини, які характеризуються експресією рецептора тирозинкінази III класу (flt3<sup>+</sup>) і забезпечують переважно відновлення лімфопоезу, та клітини без експресії вказаного маркера – відповідальні переважно за мієлопоєз. Для розвитку та функціонування ГСК важливим є збалансованість чинників їх мікрооточення – ніші. Ніша бере активну участь у контролі проліферації й диференціації стовбурових клітин та забезпечує самопідтримання їх популяції і тривале перебування в стані спокою. При старінні відбувається дисбаланс регуляторних механізмів, що негативно позначається як на самих ГСК, так і на їх мікрооточенні [3]. Зокрема, на моделях гетерохронних химер було показано, що функціональна активність ГСК залежить не стільки від їх віку, скільки від середовища, в якому вони розвиваються, тобто властивостей ніші [9].

**Мета дослідження.** Оцінити проліферативний потенціал клітин кісткового мозку в молодих та старих мишей після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку та фетальної печінки.

**Матеріал і методи.** Експериментальну роботу виконано на мишах лінії CBA/Ca, FVB-wt та FVB-Cg-Tg(GFP)5Nagy/J (трансгенні за геном зеленого флуоресцентного білка – GFP), наданих Європейською молекулярно-біологічною лабораторією (м. Монтеротондо, Італія). Всі роботи з експериментальними тваринами проводилися з дотриманням законодавства та принципів з біоетики [1].

Донорами ГСК кісткового мозку були тварини віком три місяці, донорами ГСК фетальної печінки – плоди мишей 13,5 дня гестаційного періоду. Реципієнтами ГСК були молоді (3 міс.) та старі (20 міс.) миші. Тварин забивали під ефірним наркозом методом цервікальної дислокації. Фракцію мононуклеарних клітин кісткового мозку

та фетальної печінки виділяли шляхом центрифугування протягом 15 хв при 1500 об./хв на градієнті щільності *Ficol-Paque* (*Sigma*, США) за методом С. Klug та М. Fero, що забезпечує 10-кратне збільшення кількості ГСК [8].

Трансплантацію клітин ( $1 \cdot 10^7$  виділених ядровмісних кістково-мозкових клітин або  $0,8 \cdot 10^7$  виділених ядровмісних клітин фетальної печінки, що відповідає  $2 \cdot 10^4$  відсортованих LSK клітин) проводили у хвостову вену мишам в об'ємі 100 мкл середовища *RPMI-1640* (*Sigma*, США). Тваринами групи контролю вводили лише 100 мкл поживного середовища *RPMI-1640*.

Кількість колонієутворювальних клітин гранулоцитарно-макрофагального ряду (КУК-ГМ) та попередників фібробластів (КУК-Ф) визначали *in vitro* в напіврідких агарових та моношарових культурах кісткового мозку за здатністю утворювати колонії. Відповідно на 9 та 12 добу культивування: підраховували кількість колоній, що складались не менше як з 50 клітин, та перераховували на загальну кількість ядровмісних клітин кісткового мозку стегнових кісток.

Фенотипування та сортування LSK клітин кісткового мозку та фетальної печінки проводили на лазерному проточному цитофлуориметрі-сортері BD FACSAria (*Becton Dickinson*, США) з використанням кон'югованих з флуорохромами моноклональних антитіл (*Becton Dickinson*, США) у робочій концентрації 0,5 мкг на  $10^6$  клітин. Сортування клітин проводили в ізотермічному режимі при дотриманні асептичних умов. Відсоток загинувших клітин визначали за рівнем проникнення в клітини з пошкодженою мембраною 7-аміноактиноміцину. Трансплантовані клітини від трансгенних GFP-мишей виявляли за допомогою люмінесцентної мікроскопії та проточної цитометрії.

При плануванні дизайну експериментів використовувалася схема рандомізованих блоків. Статистичну обробку даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Культивування клітин кісткового мозку *in vitro* дозволяє дослідити клоногенний потенціал прекомітованих попередників різних класів диференційованих клітин крові. При цьому оцінка потенціалу до утворення колоній фібробластного ряду, які походять із прогеніторних нащадків мезенхімальних стовбурових клітин і відіграють важливу роль у функціонуванні мікрооточення, дає можливість опосередковано оцінити складні регулюючі механізми взаємодії клітин у кістковому мозку.

У тварин контрольної групи відмічено зменшення з віком як відносної, так і абсолютної кількості КУК-ГМ та КУК-Ф. Як видно з таблиці, при цьому співвідношення КУК-Ф/КУК-ГМ також знижується, що свідчить про посилення перерозподілу субпопуляцій у бік КУК-ГМ.

У молодих реципієнтів ГСК кісткового мозку через чотири тижні після трансплантації відносна кількість клітин-попередників гранулоцитарно-макрофагального ряду кісткового мозку

Таблиця

## Відносна кількість КУК-Ф та КУК-ГМ в кістковому мозку реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин через чотири тижні після трансплантації (M±m)

Показник	Контрольна група		Реципієнти ГСК кісткового мозку		Реципієнти ГСК фетальної печінки	
	молоді (n=8)	старі (n=9)	молоді (n=10)	старі (n=10)	молоді (n=9)	старі (n=9)
Кількість КУК-ГМ, на 10 <sup>6</sup> клітин	48,6±4,8	21,8±4,0*	66,1±8,8 <sup>#</sup>	33,2±4,5* <sup>#</sup>	68,3±9,0 <sup>#</sup>	32,6±3,0* <sup>#</sup>
Кількість КУК-Ф, на 10 <sup>6</sup> клітин	34,1±2,9	14,0±2,5*	28,2±2,2	15,0±2,0*	35,9±2,2 <sup>α</sup>	17,0±1,3*
Співвідношення КУК-Ф/КУК-ГМ	0,66±0,04	0,57±0,02*	0,41±0,04 <sup>#</sup>	0,45±0,02 <sup>#</sup>	0,55±0,03 <sup>α</sup>	0,45±0,04* <sup>#</sup>

Примітка. \* – P<0,05, порівняно з молодими тваринами відповідної групи; # – P<0,05, порівняно з тваринами контрольної групи відповідного віку; α – P<0,05, порівняно з молодими реципієнтами ГСК кісткового мозку

зросла на 36 %, а в реципієнтів ГСК фетальної печінки – на 40,1 % порівняно з контрольною групою (P<0,05). У старих реципієнтів ГСК кісткового мозку відносна кількість КУК-ГМ була на 52,3 % більшою, ніж у контрольній групі, у реципієнтів ГСК фетальної печінки – на 49,5 % (P<0,05).

Проте враховуючи зменшення загальної кількості ядровмісних клітин кісткового мозку у тварин в експериментальних групах, абсолютна кількість КУК-ГМ у молодих реципієнтів ГСК кісткового мозку зросла лише на 13,4 % і на 17,3 % – у реципієнтів ГСК фетальної печінки (P<0,05). Оскільки в старих реципієнтів ГСК кісткового мозку зменшення загальної кількості ядровмісних клітин менш виражене, ніж у реципієнтів ГСК фетальної печінки, абсолютна кількість КУК-ГМ в експериментальних групах старих тварин зросла відповідно на 37,3 % та 20,6 % (P<0,05).

Відносна кількість КУК-Ф достовірно не змінилась як у молодих, так і в старих тварин. Абсолютна кількість КУК-Ф у молодих реципієнтів ГСК кісткового мозку зменшилась на 27,6 %, а в старих – практично не змінилась. При цьому абсолютна кількість прогеніторних клітин-попередників фібробластів також майже не змінилась у молодих та старих реципієнтів ГСК фетальної печінки порівняно з відповідними контрольними групами.

Порівнюючи співвідношення КУК-Ф/КУК-ГМ, виявлено тенденцію до перерозподілу субпопуляцій прогеніторних клітин у бік вираженого зростання КУК-ГМ, при меншій динаміці приросту КУК-Ф (у молодих і старих реципієнтів ГСК фетальної печінки та старих реципієнтів ГСК кісткового мозку), або їх зменшенні – у молодих реципієнтів ГСК кісткового мозку.

Для оцінки процесів розселення трансплантованих ГСК в організмі реципієнта використано трансгенних тварин, мічених геном GFP. Експресія цього гену під промотором β-актину забезпечує продукцію білка GFP в усіх клітинах організму та дозволяє виявити трансплантовані клітини методами люмінесцентної мікроскопії або проточної цитометрії [10]. Проведено трансплантацію кістково-мозкових гемопоетичних стовбурових клітин від трансгенних мишей лінії FVB-Cg-Tg

(GFPU)5Nagy/J з геном зеленого флуоресцентного білка молодим звичайним мишам FVB-wt.

При мікроскопії мазків-відбитків кісткового мозку під люмінесцентним мікроскопом з використанням фільтра FITC у тварин групи позитивного контролю виявлено зелене світіння всіх клітин у полі зору протягом перших 20 хвилин після приготування препарату. З часом кількість клітин із світінням та його інтенсивність зменшувались, що свідчить про втрату активності зеленого флуоресцентного білка в загиблих під дією ультрафіолету клітинах. У групі тварин негативного контролю GFP-позитивних клітин не виявлено. На препаратах мазків-відбитків кісткового мозку дослідної групи через чотири тижні після трансплантації виявлено клітини з зеленою флуоресценцією в кількості 1,1±0,1 на 1000 клітин препарату, що свідчить про розселення та виживання трансплантованих клітин в організмі реципієнта в умовах конкуренції з його власними клітинами в ранні терміни після трансплантації.

При аналізі кісткового мозку методом проточної цитометрії виявлено 0,08 % GFP-позитивних клітин серед усіх виділених ядровмісних клітин у реципієнтів ГСК кісткового мозку та 0,05 % клітин з експресією GFP у реципієнтів ГСК фетальної печінки. За параметрами прямого та бокового світло-розсіювання GFP-позитивні клітини мали розміри та ядро-цитоплазматичне співвідношення, характерні для середніх лімфоцитів і малих гранулоцитів.

Сортування субпопуляцій ГСК має на меті ізолювання клітин з певними фенотипічними характеристиками, які володіють різним потенціалом проліферації та диференціації. Порівняння властивостей трансплантованих сортованих та несортованих GFP-клітин дозволяє оцінити цей потенціал, залежно від джерела клітин.

Через чотири тижні після трансплантації інтактним молодим мишам дикого типу загальної фракції GFP-позитивних несортованих ГСК або сортованих LSK клітин з кісткового мозку та фетальної печінки проводили культивування кісткового мозку реципієнтів для отримання культур гранулоцитарно-макрофагального та фібробластного ряду.

У 9-денних культурах КУК-ГМ у напіврідкому поживному середовищі у реципієнтів несорто-

ваних клітин кісткового мозку кількість GFP-позитивних колоній гранулоцитарно-макрофагального ряду становила  $2,7 \pm 1,3$  на  $10^6$  клітин кісткового мозку, а в реципієнтів клітин фетальної печінки –  $1,5 \pm 1,3$  на  $10^6$  клітин, що становило 7,1 % та 4,9 % від загальної кількості колоній відповідно.

У реципієнтів, що отримали сортовані LSK клітини, кількість GFP-позитивних колоній КУК-ГМ більша, порівняно з попередніми групами, як після трансплантації LSK клітини з кісткового мозку (на 12,3 %), так і з фетальної печінки – на 9,6 % ( $P < 0,05$ ). При цьому відмічалось переважання середніх (50-200 клітин) та великих колоній (понад 200 клітин) у культурах у реципієнтів клітин із кісткового мозку, а в реципієнтів клітин із фетальної печінки – малих (до 50 клітин) та середніх.

У мишей, яким трансплантовано сортовані LSK клітини, не виявлено GFP-позитивних колоній фібробластів, хоча траплялися поодинокі клітини округлої форми, не подібні морфологічно до фібробластів. Це підтверджує [6] про те, що LSK клітини є істинними гемопоетичними клітинами без властивостей стромальних стовбурових клітин і дають початок лише мієлоїдному та лімфоїдному росту кровотворення.

#### Висновки

1. Отримані дані свідчать про активацію проліферативних процесів в кістковому мозку реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин в ранні періоди після трансплантації та зміну співвідношень основних класів прогеніторних клітин, інтенсивність якої залежить від джерела трансплантації та віку реципієнта.

2. Кількість КУК-ГМ у старих реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин зростає більш інтенсивно, ніж у молодих. У молодих реципієнтів ГСК фетальної печінки приріст числа КУК-Ф більший, ніж у реципієнтів клітин кісткового мозку.

3. Використання гемопоетичних стовбурових клітин від трансгенних тварин, мічених GFP, дозволяє проводити їх візуалізацію та оцінювати розселення і диференціювання трансплантованих клітин в організмі реципієнта.

**Перспективи подальших досліджень.** Методика сортування субпопуляції ГСК для трансплантації відкриває нові можливості їх застосування як для вивчення фундаментальних механізмів розвитку і функціонування імунної системи, так і для обґрунтування нових варіантів клітинної терапії. Продовжуються дослідження міграції та диференціації клітин кісткового мозку при пошкодженні імунної та нервової систем.

#### Література

1. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации / Под ред. Белоусова Ю.Б. – М.: Российское общество клинических исследователей, 2005. – 156 с.
2. Bryder D. Hematopoietic stem cells. The paradigmatic tissue-specific stem cell / D.Bryder, D.Rossi, I.Weissman // The Am. J. of Pathology. – 2006. – Vol. 169, № 2. – P. 338-346.
3. Carlson M. Loss of stem cell regenerative capacity within aged niches organ / M.Carlson, I.Conboy // Aging Cell. – 2007. – Vol. 6. – P. 371-382.
4. Chen J. Senescence and functional failure in hematopoietic stem cells / J.Chen // Exp. Hematol. – 2004. – Vol. 32. – P. 1025-1032.
5. Gross L. Mechanisms of aging in bone marrow stem cells / L.Gross // PLoS Biology. – 2007. – Vol. 5, № 8. – P. 215-216.
6. Identification of Lin<sup>-</sup>Sca1<sup>+</sup>kit<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>Flt3<sup>-</sup> short-term hematopoietic stem cells capable of rapidly reconstituting and rescuing myeloablated transplant recipients / L.Yang, D.Bryder, J.Adolfsson [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 105, № 7. – P. 1472-1479.
7. Imaging hematopoietic precursor division in real time / M.Wu, H.Kwon, F.Rattis [et al.] // Cell Stem. Cell. – 2007. – Vol. 1. – P. 541-554.
8. Methods in molecular medicine. Hematopoietic stem cell protocol / Ed. by C.Klug, C.Jordan. – Totowa: Humana Press Inc., 2002. – Vol. 63. – 318 p.
9. Sidorenko A. Stromal hemopoietic microenvironment in aging / A. Sidorenko, L.Andrianova, T.Macsyuk, G.Butenko // Mech. Ageing. Dev. – 1990. – Vol. 54. – P. 131-142.

### ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У МЫШЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

*В.М.Кирик, А.Е.Родниченко\*, Г.М.Бутенко*

**Резюме.** Выявлено изменение пролиферативной активности клеток костного мозга у молодых и старых реципиентов гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и фетальной печени. Уменьшение соотношения стромальных клеток-предшественников к гемопоэтическим указывает на перераспределение основных субпопуляций прогениторных клеток. С помощью трансплантации сортированных клеток, меченных зеленым флуоресцентным белком, показано расселение и дифференцирование гемопоэтических стволовых клеток.

**Ключевые слова:** гемопоэтические стволовые клетки, костный мозг, фетальная печень, трансгенные животные.

**PROLIFERATIVE POTENTIAL OF BONE MARROW CELLS IN MICE OF DIFFERENT AGES AFTER TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS***V.M.Kyryk, A.E.Rodnichenko\*, G.M.Butenko*

**Abstract.** This research presents a change of the proliferative activity of the bone marrow cells in young and old recipients of hematopoietic stem cells from the bone marrow and fetal liver. A decrease of the ratio of stromal progenitor cells to hematopoietic cells indicates a redistribution of the basic subpopulations of the progenitor cells. By transplanting sorted cells, marked by green fluorescent protein, a resettlement and differentiation of hematopoietic stem cells is shown.

**Key words:** hematopoietic stem cells, bone marrow, fetal liver, transgenic animals.

State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of Ukrainian Academy of Medical Sciences (Kyiv)

\* State Institute of Gerontology of Ukrainian Academy of Medical Sciences (Kyiv)

Рецензент – доц. Н.В.Черновська

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №4.–P.129-133

Надійшла до редакції 12.07.2009 року

© В.М.Кирик, А.Є.Родніченко, Г.М.Бутенко, 2009

УДК 616-009.17:591.147.3+576.3

*О.М.Клімова, В.В.Бойко, А.І.Божков\*, І.А.Вотякова, Л.А.Дроздова***ДЕЯКІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КЛІТИН-ПОПЕРЕДНИКІВ ТА КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ**

Діагностична лабораторія (зав. – д.біол.н. О.М.Клімова)

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії АМНУ», м. Харків

\* НДІ біології Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна

**Резюме.** В експерименті вивчали механізми репарації печінки після часткової резекції, після трансфузії гемопоетичних клітин-попередників за динамікою синтезу і транспорту нуклеїнових кислот. У хворих на цукровий діабет різного віку на тлі аутоімунного пошкодження острівців підшлункової залози і порушення

регенеративних процесів оцінювали зміни метаболічних показників до і після застосування гемопоетичних клітин-попередників.

**Ключові слова:** цукровий діабет, стимуляція регенерації, гемопоетичні клітини-попередники.

**Вступ.** Відомо, що з віком збільшується частота розвитку таких захворювань, як аутоімунні, зокрема, цукровий діабет. Профілактика та лікування цих захворювань є одним із підходів до вирішення проблеми передчасного старіння.

Цукровий діабет (ЦД) I типу – це мультифакторіальне генетично детерміноване аутоімунне захворювання, яке асоційовано з фенотипом лейкоцитарних антигенів першого та другого класів [1].

Патогенез захворювання зумовлений надмірною інфільтрацією острівців підшлункової залози В-лімфоцитами, що виробляють цитотоксичні антитіла проти  $\beta$ -клітин. Клінічна картина діабету залежить від дефекту самих  $\beta$ -клітин. Цукровий діабет другого типу (ЦД II типу) характеризується двома механізмами: зменшенням кількості рецепторів до інсуліну на клітинах і зміною спорідненості до цього гормону, що призводить до активації тромбоутворення і порушення фібринолізу.

Патогенез цукрового діабету другого типу (ЦД II типу) визначається підвищенням концентрації гліколізованого гемоглобіну (Hb A<sub>1c</sub>). Індуковане зниження цього показника зменшує ризик ускладнень цукрового діабету. Стандартна гіпоглікемічна терапія спрямована на зниження Hb A<sub>1c</sub>. Аутоімунний компонент часто асоційований із

хронічним ацидозом, що знижує адаптаційні можливості організму в цілому. Що стосується механізмів формування метаболічних порушень при цукровому діабеті, то вони формуються на різних рівнях організації біосистем, у тому числі на рівні зміни швидкості синтезу нуклеїнових кислот [1, 2].

Лікування цукрового діабету повинно бути спрямовано на два патогенетичні механізми: регенерацію  $\beta$ -клітин підшлункової залози і секрецію інсуліну, і покращення резистентності до інсуліну. Комплексне лікування повинно бути спрямовано також на отримання позитивного кардіоваскулярного ефекту, зниження адгезивності тромбоцитів та інших клітин крові, усунення аутоімунного компонента. Немає універсальних фармакологічних засобів, які здатні відновлювати метаболічні процеси.

У класичних роботах А.А.Максимова показано, що стовбурові клітини-попередники різного походження є мультипотентними і здатні до самовідтворення і трансдиференціювання. Ієрархічне положення за здатністю до клітинного диференціювання займають кровотворні стовлові клітини. Стовлові кровотворні клітини можна використовувати для корекції метаболічних порушень, у тому числі ендокринних, зокрема діабету.