

it was established that the use of minimally invasive methods allowed to improve the medical and social indicators in this group of patients significantly.

**Key words:** liquid formations of the abdominal cavity, cysts, punctures, ultrasound

УДК 615.361:616–089.843

DOI: 10.26565/2617-409X-2018-1-05

## МІСЦЕ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЕД ІСНУЮЧИХ ІНШИХ ВИДІВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ

**О. М. Супрун<sup>1</sup>, А. О. Свергунова<sup>2</sup>, А. О. Свергунов<sup>3</sup>**

- 1. Харківський торгівельно-економічний інститут київськогонціонального торгівельно-економічного університету, Україна*
- 2. Харківський національний медичний університет, Україна*
- 3. Харківська державна зооветеринарна академія, Україна*

**Стаття присвячена пошуку можливих шляхів подолання трансплантаційної кризи в Україні. Показана невизначеність законодавчого врегулювання щодо питання про трансплантацію і існуючий дефіцит донорських органів. Економічно обгрунтована роль ксенотрансплантації в вирішенні даної проблеми. Впровадження технології CRISPR-Cas9 в умовах України є перспективним для вирішення питань спрощення і здешевлення редагування генома сільськогосподарських тварин з метою ксенотрансплантації.**

**Ключові слова:** ксенотрансплантація, трансплантологія, свині, CRISPR-Cas9.

Ксенотрансплантація – це пересадка органів, тканин або клітинних органоїдів від організму одного біологічного виду в організм або його частину іншого біологічного виду, в тому рахунку людини. Незважаючи на значні успіхи в галузі трансплантації тканин і органів, подальший її розвиток стримується невирішеними проблемами, що мають такі аспекти як: біомедичний, економічний і соціальний (соціопсихологічний, етичний і правовий).

Біомедичний аспект визначається наявністю антигенних (генетичних) відмінностей тканини донора і реципієнта, ступенем досконалості технології трансплантацій і т. п. Економічний – обумовлений досить високою вартістю методів забору, зберігання, доставки трансплантата і здійснення пересадки.

Не менш складними є питання, щодо соціопсихологічних аспектів, а також правових та етичних норм. У різних країнах ці проблеми вирішуються з урахуванням особливостей соціальних відносин, основи яких закладені в національній культурі. Її прояви визначаються історичним досвідом народу, національними та релігійними традиціями, а також рівнем економічного і політичного розвитку країни [9,19]

Щорічно в Україні, як і в усьому світі, трансплантацію органів гостро потребують сотні тисяч пацієнтів. Однак, ця потреба не може і ніколи не зможе бути задоволена тільки за рахунок людських донорських органів. Навіть в таких порівняно невеликих країнах як Англія щорічно

проводять понад 10 тисяч трансплантацій. Хронічний і практично нескінченний дефіцит неминуче погіршується об'єктивними причинами – дуже високою індивідуальною імуногенетичною специфічністю органів, надзвичайною складністю їх отримання і, на жаль, захмарною вартістю [6,19].

Однією з перешкод для проведення ксенотрансплантацій є потенційний ризик ксенозоозоза, тобто передачі інфекції реципієнту при пересадці органів тварин. Свині можуть бути носіями вірусних, бактеріальних, грибкових і паразитарних збудників хвороб [12,18].

Відомо, що 1% геному ссавців складається з вірусів чи вірусних часток (сегменти ДНК), які не виявляють себе як хвороба у донора або реципієнта, але здатні викликати захворювання, об'єднавшись з вірусними частинками реципієнта. Не виключено, що в таких обставинах імовірний ризик передачі рекомбінантного вірусу (свиня / людина) іншим людям [18]. Цей потенційний ризик створює дві проблеми, які виражаються в науково обґрунтованому підборі донорів і реципієнтів та необхідності вироблення прийнятних для суспільства обґрунтувань правомірності використання ксенотрансплантацій.

Застосування ксенотрансплантації вимагає від пацієнта клінічного контролю і необхідного протягом усього подальшого життя медичного спостереження. Тільки використання постійної імуносупресивної терапії здатне запобігти реакції відторгнення пересадженого органу. Використання ксенотрансплантації посилює також проблему імунологічної відповіді реципієнта на пересадку. Навіть при використанні імуносупресивної терапії трансплантація свинячих органів приматам або людям закінчується гострим відторгненням. Гостре відторгнення – це складний феномен, викликаний природними антитілами, здатними розпізнавати вуглеводні антигени на ендотелії судин. Вивчення антитіл показало, що це високоспецифічні сахариди анти-Gal, які взаємодіють з a-galactosyl антигенними детермінантами, у великій кількості знайденими на клітинах ссавців, в тому числі свиней. Крім того, є несумісність в системі комплементу і згортання. У трансплантаті виникає пошкодження ендотелію, відбувається формування тромбоцитарних мас, руйнування ендотеліальних клітин і в результаті – крововилив в тканини і припинення функції [1,3,13].

Подолання виниклого протиріччя можливо за допомогою застосування трансплантатів тканин з мінімальним антигенним набором, що досягається використанням філогенетично більш давніх тканин, з менш вираженим вмістом антигенів, до яких відносяться: ендокринна тканина; ембріональні тканини з нерозвиненою антигенною активністю; тканини, здатні виживати в біологічних рідинах за рахунок дифузії і осмосу, а також методів трансплантації в середовищах, що виключають лімфоцитарний вплив на трансплантат і розвиток реакції відторгнення [10,15].

При цьому, багато авторів вважають, що лише міні-свиней можна розглядати як донорів для ксенотрансплантації, як з етичних, анатомо-генетичних, так і з фінансових причин [4,5,8, 15,19].

Так, в Україні на сучасному етапі розвитку трансплантології існує безліч перепон для створення ефективної, прибуткової та доступної громадянам галузі в умовах вітчизняної медицини. Зараз залишається на високому рівні потреба в трансплантаційному матеріалі, що є однією з головних причин відсутності достатньої кількості операцій з трансплантації. Найбільше населення потребує, відповідно до поставлених діагнозів, таких органів, як нирка, печінка, серце та кістковий мозок. Відомо, що в нашій країні існує декілька центрів органної трансплантації: «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О Шалімова НАМН» у Києві та 5 регіональних центрів – у Харкові, Одесі, Львові, Дніпропетровську та Запоріжжі, де талановиті

хірурги з певним успіхом проводять операції з трансплантації нирок, печінки та серця. Щодо статистичної інформації, то офіційні дані відсутні. З неофіційних джерел відомо, що щорічної потреби в органах для України, то це становить близько 2000 - пересадки нирки, 1500 – печінки, близько 1000 – серця, 600 – кісткового мозку. В середньому проводиться 120-140 операцій з трансплантації на рік, при цьому менш ніж 15% з них – з використанням органів померлих донорів [7].

Ці не нові виклики в соціальній та економічній сферах, на які держава не знаходить адекватної відповіді, а також дослідження шляхів їх подолання, на наш погляд є цікавими для вивчення. У зв'язку з цим метою нашої роботи є вивчення питання ксенотрансплантації нирки та інших органів від генетично-модифікованої свині до людини та можливість її використання для України.

В країнах з розвинутою економікою більш ніж двадцять років ведуться наукові та технологічні розробки в цьому напрямку. Дана проблематика висвітлюється в роботах багатьох зарубіжних вчених. Так, у роботах Cooper D.K. висвітлюється питання щодо трансплантації органів, клітин і рогики з легкодоступних видів тварин, таких як свині, а також переливання еритроцитів від свиней до людини [15,16]. У роботі Dai Y. було показано результати досліджень щодо цільового порушення роботи гена альфа<sub>1,3</sub>-галактозилтрансферази у клонуваних свиней [17], а у роботі Andrew J надані результати про гомозиготне руйнування  $\alpha_1, 3$ -галактозилтрансферази (GGTA1) і генів гідроксилази цитокінофосфата-N-ацетилнейрамінової кислоти (СМАН) в клітинах свиней, отриманих з печінки [13]. Крім того, в роботах російських та вітчизняних вчених, [1, 11] показано потенційну загрозу передачі ендемічних ретровірусів свиней при ксенотрансплантації а також використання трансгенних Gal-KO свиней. Вчені Інституту проблем кріобіології і кріомедицини м. Харкова розробили спосіб за допомогою процесу заморожування-відігрівання і іонізуючого опромінення для підвищення біосумісності трансплантатів клапанів серця і судин, в якому вони пропонують видаляти / руйнувати в них клітини донора до імплантації. Девіталізація, як відомо, сприяє зменшенню імунної реакції організму реципієнта на трансплантат. На цій підставі безклітинні скафолди, застосовують як судини протези [11]. Після трансплантації безклітинний каркас поступово перетворюється, заміщаючись аутогенним позаклітинним матриксом, який формується власними клітинами реципієнта і утворює стійку, довгострокову структуру судинного біопротеза. Також цей процес вивчався за допомогою епітопу Gal – alpha – 1,3 – Gal [1].

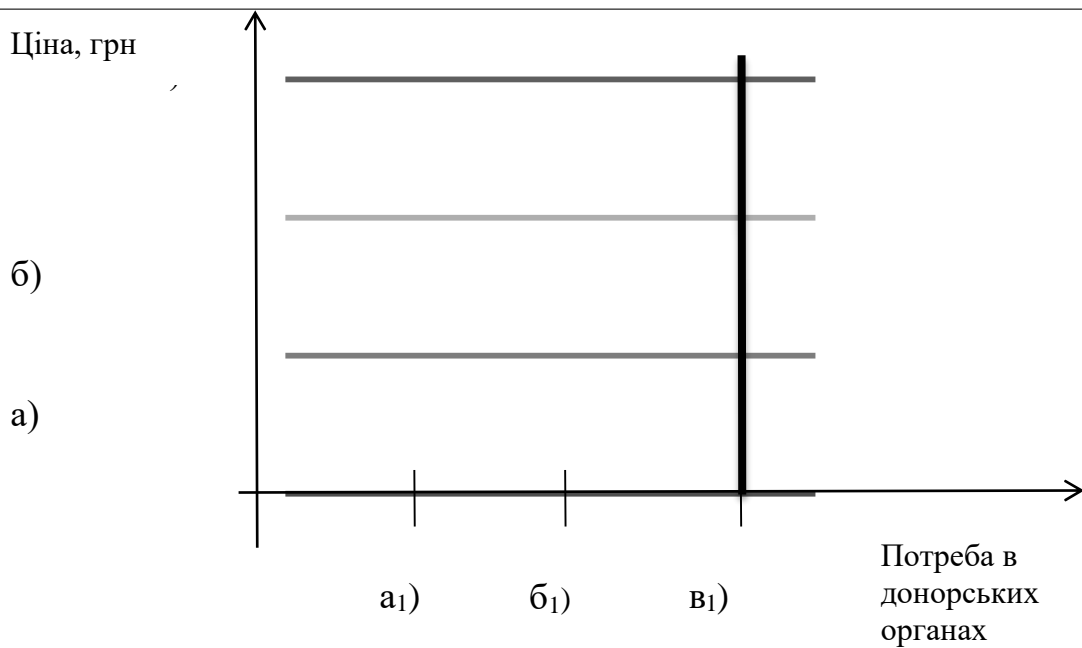
Напрацювання зарубіжних та вітчизняних дослідників відкривають в перспективі можливості для впровадження ксенотрансплантації, як методу альтернативного джерела органів в нашій країні.

На нашу думку, особливої уваги потребує дослідження на сьогоднішній день причин відсутності виваженого підходу з боку держави до законодавчого врегулювання питань трансплантології, перспективних шляхів отримання органів для трансплантації та залишається не визначеним оптимізація, в тому числі і фінансова, щодо найбільш ефективного вирішення, з економічної точки зору, шляхів подолання окреслених проблем. Хвора людина не приймає, чи не в повній мірі приймає участь у створенні валового національного продукту країни та потребує значних фінансових витрат на своє лікування (як державних так і особистих). Також, наприклад, ниркова недостатність змушує людей не завжди дочікуватися своєї черги на життєво важливий орган, та спонукає їх декілька разів на тиждень проходити процедуру гемодіалізу. Ця процедура суттєво подовжує життя пацієнта, але в свою чергу постійна залежність від неї має свої недоліки: проведення її тільки в великих обласних центрах, не завжди можливе стовідсоткове безкоштовне

державне забезпечення, суттєві витрати часу на її проведення. Показаннями для початку гемодіалізу є підвищення рівня креатиніну сироватки вище 0,9-1,0 ммоль/л і зниження швидкості клубочкової фільтрації нижче 10 мл/хв. У даного методу є свої протипоказання: цироз, гепатит, туберкульоз та інші. Причинами розвитку ниркової недостатності є: цукровий діабет, неконтрольована гіпертонія, хронічні інфекції, уремичні полінейропатії, гіпергідратація, гіперкаліємія, некомпенсований метаболічний ацидоз, отруєння спиртами, передозування лікарських препаратів, зміни вмісту в крові електролітів, інтоксикація отрутами та інші [6]. Єдиною можливістю жити звичайним життям для людини з критичною нирковою недостатністю є трансплантація нирки. В Україні проводиться певна кількість таких операцій, але вони не можуть задовольнити внутрішню потребу, тому люди змушені отримувати медичну допомогу за кордоном. Це зумовлює значні матеріальні витрати з боку пацієнтів і потенційні збитки з боку держави, яка в свою чергу могла б отримувати додатковий прибуток за рахунок здійснення подібних операцій в Україні.

Говорячи про трансплантацію нирки можна зауважити, що головною проблемою в задоволенні попиту на такі операції є недостатність трансплантаційного матеріалу, тобто на даний час в Україні існує два шляхи отримання нирки: коли донором виступає близький родич, або донором є загибла особа, що за життя погодилася віддати свою нирку людині, яка її потребує. Все це не покриває потребу в трансплантаційному матеріалі. Переважна кількість операцій проведена за рахунок першого способу. Держава не один рік працює над стимуляцією використання трансплантаційного матеріалу від загиблої особи, але зрушення в цьому напрямку залишаються не значними [6,7].

Відповідно до економічних напрацювань, скоріше за все, залежність між попитом в донорських органах та їх ціною можна охарактеризувати за допомогою графіка нееластичного попиту (рис.1). Цей функціональний зв'язок показує випадки, коли попит на них має тенденцію залишатися незмінним при зміні цін, а отже вітчизняні розробки даного напрямку досліджень можуть принести значний економічний ефект країні, як за рахунок відновлення здоров'я своїх мешканців так і за рахунок фінансових надходжень у разі виходу на міжнародний ринок трансплантації органів. Ця ринкова ніша залишається не заповненою, а попит на донорські органи значним [7, ст. 87]. За роки незалежності в нашій країні неодноразово намагалися удосконалити законодавство та змінити встановлений законом України порядок забору донорських органів від померлих осіб. В Україні трансплантація регламентується законом «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині» від 16.07.1999 р. № 41 ст. 377. 21.04.2016 р. Верховна Рада України одночасно розглядала два законопроекти, що пропонували дозволити донорство від померлих людей та ухвалила у першому читанні законопроект.



**Рис. 1.** Нееластичний попит.

«Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині» № 2386 а-1, що дозволяє очікувати збільшення кількості трансплантації органів від померлих громадян, базуючись на презумпції незгоди. Презумпція незгоди – ситуація за якої усі люди апріорі незгодні на трансплантацію своїх органів, коли у них буде констатована смерть мозку, і лише людина, яка написала відповідну заяву може стати донором. Авторами даного законопроекту виступили народні депутати Ольга Богомолець та Оксана Корчинська. Існує і інша думка, автором законопроекту № 2398-а є народний депутат Олег Мусій. Його законопроект базується на презумпції згоди громадян України на донорство органів в випадку їх смерті, але підтримання серед депутатів він не знайшов. Презумпція згоди – ситуація за якої усі люди апріорі згодні на трансплантацію своїх органів, коли у них буде констатована смерть мозку. Той, хто не хоче бути донором повинен написати відмову впродовж свого життя. Заклади охорони здоров'я та наукові установи, які здійснюють діяльність, пов'язану з трансплантацією органів, регламентуються законом України від 23.09.2013 №821 «Про встановлення діагностичних критеріїв смерті мозку та процедури констатації моменту смерті людини». Тобто забір органів можливий лише після констатації смерті мозку. Діагностику смерті мозку мають проводити лікар-анестезіолог та лікар-невропатолог, що мають досвід практичної роботи не менше 5-ти років кожен. Лікарі, які виконують свою роботу, регламентовану законодавством, не зацікавлені в даній діагностиці, адже це додаткова відповідальність, яка не передбачена посадовими інструкціями.

З 2018 року в Україні має розпочатися проект з трансплантації нирок взятих від донора-трупа. В державний бюджет на 2018 рік закладено 112 мільйонів гривень на розвиток даної програми, а на період 2019-2020 років повинно виділятися по 100 мільйонів гривень щорічно. Для того аби трансплантація давала результати, потрібно спочатку вибудувати систему дієвого механізму регулювання цієї галузі. Необхідно створювати координаційні служби, які будуть займатися обстеженням донорів, формувати загальнонаціональний лист очікування, здійснювати належне фінансове забезпечення та змінювати спотворене уявлення людей про трансплантацію. А головне, необхідно дієво впровадження наукових розробок вітчизняних вчених та лікарів.

Наприклад, у США діє принципово така ж, як і в Україні система вилучення органів у померлих донорів, але чомусь рівень трансплантації в США значно вищий ніж в Україні. Це пояснюється тим, що отримуючи паспорт, водійське посвідчення чи будь-який інший документ людина заповнює анкету, де одним з питань є: «Чи згодні ви стати донором після смерті?». Також однією з причин, чому люди за життя дають згоду на трансплантацію органів у випадку своєї смерті, є те, що така особа автоматично стає першою в черзі на трансплантацію органів, якщо вона їй знадобиться [22].

Існують більш перспективні методи, щодо дослідження у ряді прогресивних країн по всьому світу крім пересадки органів від померлого донора. До них можна віднести вирощування органів з індукованих плюрипотентних клітин, використання 3D-біопринтерингу та ксенотрансплантацію. Беручи до уваги економічну ефективність та потенційно доступну можливість вирішення існуючої проблеми, на наш погляд доцільно буде обрати вектором розвитку саме ксенотрансплантацію [2,9].

Ксенотрансплантація може стати ключем до вирішення проблеми нестачі органів. Тварини це потенційне джерело для їх отримання, але якщо вдасться подолати існуючі на даний момент основні перешкоди: генетична несумісність між людиною та твариною, наявність у геномі тварин низки ендегенних ретровірусів, морфологічна та функціональна несумісність. Останню проблему можна вирішити обравши донором свиню, адже її органи найбільш близькі за розміром, структурою та функцією до людських. Вибір на користь даного виду тварин дасть низку інших переваг. Наприклад, термін досягнення органом функціональної зрілості становить близько одного року, кількість поголів'я даного виду займає значну частину від загальної чисельності сільськогосподарських тварин в Україні та собівартість вирощування їх є порівняно низькою, багатоплідність дає можливість від однієї свиноматки за один приплід отримати до 10-ти генетично-модифікованих поросят, що в свою чергу дасть змогу відібрати найбільш придатного потенційного донора. Досягнення успіху в цьому напрямку відкриває перспективу вивчення ксенотрансплантації нирки та інших анатомічних органів [4,5,8,9].

Використання тварин дозволяє уникнути цілого ряду труднощів, властивих забору людської фетальної тканини: етичні проблеми, недостатній контроль над донорами, визначення оптимального терміну для виділення клітин, оцінка якості донорської тканини [4,5,8]. Отримання свинячих ембріональних клітин можна здійснювати у залежності від необхідного триместру вагітності, що дозволяє стандартизувати якість і життєздатність одержуваних клітин. Надзвичайно важливим аспектом ксеногенної клітинної терапії є здатність свинячих донорських клітин інтегруватися в чужорідні тканини і відтворювати фізіологічні функції нормальних клітин [2,9]. Можливість регульованого функціонування пересаджених клітин вигідно відрізняє клітинну терапію від інших методів лікування - генної терапії або застосування невеликих синтезованих молекул.

У багатьох країнах світу все ширше використовують в медико-біотехнологічних дослідженнях спеціально виведених міні-свиней. Більше 10 породних популяцій спеціально виведених лабораторних свиней розводять і використовують у США, Німеччині, Японії і Китаї. Свині з цих популяцій значно різняться за розмірами. У звичайних міні-свиней США живою масою близько 50-70 кг розміри серця, селезінки, печінки, наднирників і простати аналогічні розмірам відповідних органів дорослої людини [21,22].

В останні роки в США почали розводити так званих юкатанських «мікропігов», що мають у в 2-місячному віці живу масу 6-8 кг, а в 6-місячному - 16-20 кг. З клапанів сердець гетингенської міні-свині, яку використали як донора, фахівці Гановерської лабораторії біотехнології і штучних

органів ім. Лейбніца видаляли усі м'язові клітини і залишили тільки каркас з сполучної тканини. Потім каркас заселяли стовбуровими клітинами, виділеними з кісткового мозку або крові реципієнта. Такий новий, вирощений за кілька тижнів, клапан не викликає імуногенетичного відторгнення, пов'язаного з гістнесумісністю і, головне, біопротез клапана зростає разом з пацієнтом. Робота зі створення «зростаючого клапана серця» була відзначена премією Президента ФРН [15, 16].

Зараз в США, Китаї та інших країнах інтенсивно ведуться роботи на молекулярно-генетичному рівні щодо подолання гістнесумісності між організмом людини і органами міні-свиней, прийнятих як найбільш ймовірних можливих донорів. З виявлених декількох генів, що відповідають за гістнесумісність, вже вдається половиною інактивувати нокаутуванням при трансгенезі [23]. У Росії проведено тисячі успішних ксенотрансплантацій клапанів серця людям, в тому числі багато операцій зроблено пацієнтам дитячого віку. При цьому в деяких випадках не треба було проведення повторних трансплантацій [8].

Закордонні вчені з США, Великобританії, Франції, Польщі, Китаю та інших країн займаються питанням трансплантації нирок від свиней до людини тривалий час. В цьому напрямку було зроблено перші кроки до успіху. Так вчені з США в 2017 році заявили про те, що було вдало видалено Pervs (ендогенний ретровірус свиней), були створені свині в яких відсутні a-1,3-Gal епітопи, що зменшило надгостру реакцію відторгнення і т.д. Це стало можливим, в тому рахунку, завдяки застосуванню прогресивного методу редагування геному CRISPR-Cas 9, що значно здешевило та прискорило процес модифікації геному клітини. CRISPR-Cas 9 – це новітня технологія редагування геномів вищих організмів. В основі цієї системи – особливі ділянки бактеріальної ДНК, короткі поліндромні кластерні повтори, або CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Між схожими повторами розташовуються відмінні одне від одного фрагменти ДНК – спейсери, багато з яких відповідають ділянкам геномів вірусів. При потрапленні вірусу в бактеріальну клітину його було знайдено за допомогою спеціалізованих Cas – білків (CRISPR – associated sequence – послідовність, асоційована з CRISPR), пов'язаних з CRISPR РНК. Якщо фрагмент вірусу «записаний» в спейсері CRISPR РНК, Cas – білки розрізають вірусну ДНК та знищують її, захищаючи бактеріальну клітину від інфекції. Крім того, за даними інших авторів, свині не є носіями пріонів, отже, відсутній ризик захворювання губчастою енцефалопатією [20]. Метод полімеразної ланцюгової реакції дозволив виключити трансмісію свинячого ретровіруса реципієнтам після пересадки свинячих клітинних трансплантатів з приводу хвороби Паркінсона, Хантінгтона, цукрового діабету, а також після перфузії крові пацієнтів з печінковою і нирковою недостатністю через свинячі печінку і нирку [18],

В Україні лабораторія, яка працює з CRISPR знаходиться при інституті геронтології в місті Києві, але ця технологія використовується для досягнення інших цілей, а саме досліджуються процеси старіння та можливий вплив на них.

Таким чином, ксенотрансплантація - це перспективний напрямок в сучасній трансплантології, якому приділяється увага вченими багатьох країн світу. Попит на донорські органи є нееластичним, тому дана проблема є фінансово обгрунтованою та потребує свого вирішення за рахунок запровадження дієвих механізмів державного регулювання цього питання. Україна має можливості для впровадження методу ксенотрансплантації зважаючи на останні відкриття в генетиці, молекулярній біології та медицині, що роблять редагування геному більш дешевим та доступним. Вважаємо також за доцільне направлення українських студентів в межах Болонського процесу навчання у закордонні вищі навчальні заклади та генетичні центри для

вивчення перспективних напрацювань даного напрямку досліджень, подальшого його удосконалення та впровадження в умовах України.

#### Література

1. Богуславский К.И. Эпитоп Gal – alpha – 1,3 – Gal: роль в биологии клетки и трансплантации. / К.И. Богуславский, Г.А. Божок, Е.И. Легач Е.И. [и др] // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2016. –Т. 26, №1.– С 3-12.
2. Волков А.В. Поиск оптимального «гестационного окна» для ксенотрансплантации эмбриональных тканей./ А.В. Волков// Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. – №1. –С.36-37
3. Зиновьева Н. А. Использование трансгенных GAL-КО свиней в ксенотрансплантации: проблемы и перспективы / Н. А. Зиновьева, А. В. Мелерзанов, Е. В. Петерсен [и др] // Сельхозбиология. – 2014.– №2. – С. 42-49
4. Зиновьева Н.А. Трансгенные сельскохозяйственные животные: современное состояние исследований и перспективы./ Н.А. Зиновьева, Н.А. Волкова, В.А.Багиров, Г.Брем // Экологическая генетика. – 2015–.Т.13, №2. – С. 58-76.
5. Мартыненко Н.А. Свинья как модель в биомедицинских исследованиях ксенотрансплантации./ Н.А. Мартыненко.// Вісник Полтавської державної аграрної академії. – 2006 –№2 – С. 181-188.
6. Свергунов А.О. Ксенотрансплантация, як альтернативне джерело отримання органів для трансплантації./ А.О. Свергунов, А.О. Свергунова // Сборник научных трудов. Актуальные научные исследования в современном мире. – 2017. – Вып. 10, Часть 2. – С. 103-106.
7. Супрун О.М. Курс лекцій з економічної теорії / О.М. Супрун // Харк. нац. аграрн. ун-т ім. В.В Докучаєва. – Харків, 2013. – 254 с.
8. Тихонов В.Н. Создание нового поколения супермелких лабораторных свиней для работы в области медицины, ветеринарии и биотехнологии / В. Н. Тихонов, В. Е. Бобович, В. И. Запорожец // Биомедицина. – 2011. – №4. – С.37-42
9. Хрыщанович В. Я. Ксеногенная клеточная терапия: современное состояние проблемы и перспективы свиной клеточной трансплантации // В. Я. Хрыщанович, С. И. Третьяк, А. А. Глинник// Журнал ГрГМУ. – 2012. –Т.37, №1. – С.14-20
10. Хацко В.В. Применение ксеноорганов в современной медицине/ В.В. Хацко, В.В. Потапов, А.В. Пархоменко [и др] // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2013 г. –Т.13. – С. 31-33.
11. Шевченко Е.В. Воздействие консервирования на белки внеклеточного матрикса сосудистых протезов / Е.В. Шевченко, Л.Н. Тыныныка, И.П. Михайлова, Б.П. Сандомирский, О.В. Наумова // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2014. – Т.24, №3. – С. 262-267
12. Юдин Н.С. Эндогенные ретровирусы свиньи: насколько велик риск инфекции при ксенотрансплантации?/ Н.С. Юдин, Р.Б. Айтназаров, В.И. Ермолаев // Вавиловский журнал генетики и селекции. [и др] – 2011.– Т.15, №2. – С. 340-350.
13. Andrew J. L. Original Article. Double knockout pigs deficient in N-glycolylneuraminic acid and Galactose alpha – 1,3 – Galactose reduce the humoral barrier to xenotransplantation / J. L. Andrew, Li Ping, L Jose [at al.] // Journal Xenotransplantation. – 2013 –V.20. – P. 27-35
14. Cooper D.K. The role of genetically – engineered pigs in xenotransplantation research / D K Cooper, E Burcin, D. Ayares // J. Pathol. – 2016. – V.2. – P 288-299.



15. Cooper D.K. Recent Advances in understanding xenotransplantation: implication for the clinic / D.K. Cooper, R. Bottino // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2015.–. V.12. – P.1379-1390.
16. Cooper D.K. Progress in pig-to-nonhuman primate transplantation models / D.K. Cooper, V. Satyananda, B. Ekser [at al.] // *Xenotransplantation.* – 2014 – № 5. – P. 397-419
17. Day Y. Targeted disruption of the alpha 1,3 – galactosyltransferase gene in cloned pigs // Y. Day, T.D Vaught, J. Boone. [at al.] // *Nat. Biotechnology* – 2002 –. V.20, № 3. – P.251-255.
18. Denner J. Porcine endogenous retrovirus infection of peripheral blood mononuclear cells / J. Denner // *Xenotransplantation.* – 2015. – I.22. – P.151-152
19. Ekser B, Cooper D K., Tector A.J. The need for xenotransplantation as a source of organs and cells for clinical transplantation / B. Ekser, D K Cooper., A.J. Tector // *Int J Surg.* – 2015. – V. 23. – P.199-204.
20. Finn J.D A Single Administration of CRISPR/Cas9 Lipid Nanoparticles Achieves Robust and Persistent In Vivo Genome Editing // J.D. Finn, A.R. Smith , M. C. Patel [at al.] // *Cell Rep.* – 2018. – V.22, №9. – P. 2227-2235
21. Hayato I. Pig kidney graft survival in a baboon for 136 days: longest life-supporting organ graft survival to date / I. Hayato, L. Hong, D.K. Cooper// *Xenotransplantation.* – 2015. – V. 22, № 4. – P. 302-309.
22. Pierson R.N. Current status of xenotransplantation and prospects for clinical application / R.N. Pierson, A. Dorling and D.K. Cooper // *Xenotransplantation.*– 2009. – V.16, № 5. – P. 263-280.
23. Seto A. Improved tendon radioprotection by combined cross-linking and free radical scavenging / A. Seto, Jr. Ch Gatt, M. Dunn // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2009. – V. 467, №11. – P. 2994-3001.

## **THE PLACE OF XENOTRANSPLANTATION AMONG EXISTING OTHER KINDS OF TRANSPLANTATION**

**O. M. Suprun, A. O. Sverhunova, A. O. Sverhunov.**

The article is devoted to the search for possible ways to overcome the transplantation crisis in Ukraine. The uncertainty of the legislative settlement of the issue of transplantation and the existing shortage of donor organs are shown. The role of xenotransplantation in solving this problem is economically justified. The introduction of CRISPR-Cas9 technology in Ukraine is perspective for simplification and cheaper editing of the genome of farm animals in order to xenotransplantation.

**Key words:** xenotransplantation, transplantology, pigs, CRISPR-Cas9.

## **МЕСТО КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИИ СРЕДИ СУЩЕСТВУЮЩИХ ДРУГИХ ВИДОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ**

**О. М. Супрун, А. О. Свергунова, А. О. Свергунов.**

Статья посвящена поиску возможных путей преодоления трансплантационного кризиса в Украине. Показана неопределённость законодательного урегулирования вопроса о трансплантации и существующий дефицит донорских органов. Экономически обоснована роль ксенотрансплантации в решении данной проблемы. Внедрение технологии CRISPR-Cas9 в

---

условиях Украины является перспективным для решения вопросов упрощения и удешевления редактирования генома сельскохозяйственных животных с целью ксенотрансплантации.

**Ключевые слова:** ксенотрансплантация, трансплантология, свиньи, CRISPR-Cas9.