



*Мартыненко Н.А., доктор биологических наук,*  
Институт свиноводства им. А.В. Квасницкого УААН

## СВИНЬЯ КАК МОДЕЛЬ В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ. КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИЯ (ОБЗОР)

*Понятие и медико-биологический аспект ксенотрансплантации.*

Ксенотрансплантация (КТ) – это любые процедуры (трансплантация, имплантация или перфузия) введения в организм

человека для лечения или облегчения его болезней ксенотрансплантатов (КТГ) – живых клеток, тканей или органов негуманоидных животных; понятие КТ также включает контакт *ex vivo* жидкостей, клеток, тканей или органов человека с живыми клетками, тканями или органами таких животных (55). История КТ фактически начинается с 1963 года, когда шести пациентам были пересажены почки шимпанзе и один из них прожил девять месяцев (45), хотя безуспешные попытки пересадки людям органов от коз, овец и обезьян начались еще в 1906 году и продолжались на протяжении всех последующих лет. В отличие от КТ, аллотрансплантация (АТ) – трансплантация в общепринятом понимании – это процесс обмена живыми клетками, тканями или органами между индивидуумами одного вида и, соответственно, термином „аллотрансплантаты” (АТГ) обозначают живые элементы организма, используемые для внутривидового обмена.

Критическая зона в решении проблемы КТ органов включает как иммунологическую несовместимость, так и способность трансплантатов выполнять свою физиологическую функцию достаточно долго. Ответа на этот вопрос не могут дать опыты на животных. К сожалению, даже после трансплантации человеческого сердца 25% пациентов умирают в течение года, а половина получивших легкие не выживает и двух лет (27, 32, 56). Естественно, что результаты будут еще хуже после КТ. Кроме того, всегда были опасения, что КТ будет сопровождаться химеризмом на клеточном и биохимическом уровнях вследствие миграции клеток из органа животного в тело пациента, а также продукции протеинов и других биоактивных факторов, присущих виду животного-донора. Действительно, в этом аспекте важное открытие недавно сделано ис-

*Висвітлено медико-біологічні та етичні проблеми ксенотрансплантації з обґрунтуванням використання свині у якості основного донора; причини і можливі методи подолання відторгнення ксенотрансплантантів, попередження зараження реципієнта типовими свинячими інфекціями та аналіз результатів 10-річної клінічної практики.*

следовательской группой Mayo Clinic, обнаружившей, что человеческие клетки и клетки негуманоидных животных, в частности свиньи, могут естественно сливаться, смешивая свой генетический материал в

живом теле (40). В этом эксперименте в матку поросят инъецировали человеческие гематопоэтические стволовые клетки, которые циркулировали в их крови и тканях свыше одного года. Образовавшиеся в результате естественного слияния гибридные клетки содержали как фенотипические, так и генотипические элементы обоих видов: смесь человеческих и свиных протеинов и хромосомную ДНК. Важно то, что гибридные клетки оказались способными нести свиные эндогенные ретровирусы и инфицировать человеческие клетки.

Риск инфекции составляет серьезную преграду для КТ. Вирусы животных, которые нормально не инфицируют человека, могут его инфицировать, попадая непосредственно в тело реципиента с органами, тканями или клетками животного: вирусы распространяются по всему организму и происходит генерализованное заражение. При этом вирусы могут мутировать или рекомбинироваться с вирусами, существующими у человека, формируя новые патогены. Продукты жизнедеятельности реципиента могут оказаться инфицированными патогенами. Возникает угроза инфицирования популяции, особенно с учетом возможно длинного скрытого периода заболевания, на протяжении которого будет происходить заражение (2, 55, 56). В плане преодоления и предупреждения этой опасности существенное значение имеет моделирование клинических опытов с использованием животных-доноров и негуманоидных приматов в качестве реципиентов.

*Этический аспект проблемы КТ и основания для ее использования.*

Помимо медико-биологического аспекта проблемы КТ, существует еще и этический аспект. На всех основаниях публичные обсуждения ис-

следований по КТ в научном, медицинском, социальном и этическом аспектах считаются критическими и необходимыми (17, 57). Обобщение взглядов респондентов разного уровня – от исследователей, работающих в области КТ, до рядовых граждан 23-х стран мира – показало почти равное распределение голосов «за» и «против» КТ, хотя во второй группе было много лиц, не имеющих определенной точки зрения (17). Но каково бы ни было общественное мнение, оно не может не принять во внимание того факта, что сегодня, например, в США каждый третий пациент погибает, не дождавшись органа, а Англия ежегодно теряет 30% пациентов, ожидающих почки (54). В целом, в связи с увеличивающейся продолжительностью жизни и общим старением населения планеты, потребность в органах для трансплантации опережает их поступление. К тому же, стоимость АТт очень высока – десятки и сотни тысяч долларов США. Альтернативными путями решения проблемы считают, помимо КТ, создание искусственных или клонированных органов для пересадки.

Основанием для использования КТ является: неограниченность количества органов, возможность подбирать нужные их размеры и несравненно меньшая стоимость КТт по сравнению с АТт; меньшая чувствительность ксеногенных клеток к человеческим болезням; опосредование передачи генов; отсутствие риска осложнений, связанных с вживлением искусственных органов; возможность органогенеза *in vivo* (27). Так, поражающие человека гепатиты, не могут поразить ксеногенную печень; вирус иммунодефицита человека (HIV), риском заноса которого является АТ, не может быть занесен ксенотрансплантатом. Самый перспективный путь защиты и терапии человека при использовании КТ – это создание трансгенных животных с экспрессией гена для лечения человеческих болезней. В январе этого года правительство Южной Кореи сообщило об ассигновании 10 млн. долларов на биотехнологические разработки, среди которых главное место занимают исследования, направленные на получение органов животных, пригодных для трансплантации человеку (3).

*Свинья как основной донор КТт и проблема инфицирования.*

В настоящее время самые оптимистические прогнозы относительно успешности КТ органов связывают с использованием в качестве доноров свиней, поскольку существует точка зрения об ощущении большей опасности инфекции при использовании КТт негуманоидных приматов, эво-

люционно тесно связанных с человеком (18). Кроме того, свинья (*Sus scrofa domesticus*) имеет большое анатомическое и физиологическое сходство с организмом человека (50, 51), ее возможно генетически модифицировать и легко разводить благодаря короткому периоду воспроизводительного цикла и высокому многоплодию (57). Много лет в терапии человеческих болезней с успехом используются биологические продукты организма свиньи: инсулин для лечения диабета и свиной фактор VIII для лечения гемофилии. Свиная почка не только анатомически, но и по биохимическому профилю во многом соответствует человеческой, и при разведении линии свиней, свободных от патогенов, этот вид животных мог бы быть идеальным донором такого КТт для человека (48, 49), что подтверждается клиническими экспериментами. Так, свиные почки, пересаженные обезьянам, собственные почки которых были удалены, сохраняли жизнеспособность и функцию в условиях иммуносупрессии в течение двух месяцев (6), но срок этот многократно продолжительнее при использовании в качестве доноров трансгенных свиней, продуцирующих человеческий протеин CD46, который контролирует процесс отторжения КТт (34).

Проблема однако в том, что свиная почка не может поддерживать уровень мочевой кислоты в человеческом кровотоке из-за значительных различий процессов ее абсорбции и реабсорбции у человека и свиньи: уровень ее в крови человека 100-кратно выше (у обезьян он такой же низкий, как у свиньи) (52). Кроме того, почки, как известно, не только продуцируют мочу, но и синтезируют эритропоэтин – гормон, регулирующий продукцию и созревание эритроцитов. Однако свиной эритропоэтин не функционирует в организме человека, потому что человеческие рецепторы не распознают свиную версию этого гормона. Проблема может решаться за счет медикаментозной обработки реципиентов рекомбинантным человеческим эритропоэтином либо созданием линии трансгенных свиней (56). Требуется дальнейшее исследование функциональной, биохимической и фармакологической совместимости органов человека с органами свиньи, поскольку появились данные о возможных осложнениях после трансплантации в случае несовместимости физиологических показателей. В частности, активация системы свертываемости крови реципиента под влиянием видоспецифических свойств КТт, ведет к рассеянной внутрисосудистой коагулопатии (53).

В последнее десятилетие в области КТ дости-

гнуты большие успехи: раскрыты механизмы отторжения свиных органов и практически решена проблема гиперострого, в течение нескольких минут или часов, отторжения их у приматов; созданы генетически модифицированные линии свиней иммунологически „совместимых” с человеком; достигнуто лучшее понимание риска заражения приматов свинными ретровирусами (7). В решении проблемы защиты реципиента от инфицирования свинными вирусами весьма важно выяснить, существуют ли их аналоги у человека, потому что рекомбинация свиных вирусов с родственными человеческими может привести к возникновению новых вирусов неизвестной патогенности и вирулентности. Недавно проведенное исследование не обнаружило у человека (168 пациентов) цирковирусов (Circovirus), связанных со свинными аналогами, хотя авторы не отрицают такой возможности вообще (19). Трансплантация свиных островковых клеток поджелудочной железы двум группам шведских пациентов не сопровождалась инфицированием свинными эндогенными ретровирусами (24), что было установлено исследованием сыворотки и клеток крови в периоде от 3 до 180 дней после трансплантации и позже – в течение 4-7 лет наблюдения. Эти данные нашли подтверждение и в другом клиническом опыте на 160 пациентах (41). Также долгосрочное, до 9 лет, наблюдение пациентов, получивших свиные островковые клетки, не обнаружило случаев заражения свинными эндогенными ретровирусами, цитомегаловирусами, лимфотропными герпесвирусами и цирковирусами типа 2 (14). С целью определения наличия ДНК свиных эндогенных ретровирусов осуществили исследование серийных образцов крови двух пациентов, чей кровоток был экстракорпорально подключен к свиной почке для диализа (42). Даже в образцах, взятых после первых шести часов трансфузии, ДНК вирусного происхождения отсутствовала; эти данные были подтверждены авторами и серологическим методом исследования.

Помимо всех прочих мероприятий защиты реципиента от инфекции при использовании свиных КТТ, усилия ученых направлены на получение животных, свободных от специфических патогенов, из закрытых стад при активном мониторинге инфекционных заболеваний, и на использование гнотобиотов или, как минимум, применение кесаревого сечения, предупреждающего передачу материнской инфекции плоду. Используют также ранний – в пределах первых двух недель после родов – отъем поросят и изо-

ляцию их от остального стада для снижения вирусной отягощенности доноров КТТ. В частности, таким образом удается освободить их от свинных цитомегаловирусов, но не свинных лимфотропных герпесвирусов (37). Защитными мероприятиями являются также методы искусственного осеменения и трансплантации эмбрионов взамен импортирования животных в закрытые стада. Анализ результатов 10-летнего клинического опыта использования свиных КТТ позволил сделать заключение о том, что опасения значительного риска передачи инфекций человеку не подтвердились (12). Тем не менее, многие исследователи считают необходимым закрытый клинический и лабораторный мониторинг для предупреждения потенциальной инфекции, риск которой может даже возрастать при использовании трансгенных свиней, поскольку функционирующие в их организме человеческие гены могут способствовать преадаптации свиных вирусов к заражению человека (2, 56). Вопреки этому мнению, Infigen Company в феврале 2003 года получила помет трансгенных свиней, неспособных передавать человеку эндогенные ретровирусы (26). Таким образом, широкий фронт исследований последнего десятилетия принес множество вариантов защиты реципиентов от свиных патогенов и обнадеживающий прогноз успешности КТТ при использовании в качестве донора свиней.

*Использование свиных в клинических экспериментах и пути преодоления несовместимости.*

Гиперострое отторжение свиного органа опосредовано антителами против олигосахаридов эндотелия сосудов у этого животного: циркулирующие в крови реципиента ксеноантитела связываются с клетками КТТ, вызывая их гибель (8). Около 85% естественных антител у человека, связывающихся со свинными клетками, направлены против пары копий galactose- $\alpha$ -1,3-galactose ( $\alpha$ -Gal) гена, контролирующего отложение сахара на поверхности эндотелия сосудов свиньи и отсутствующего у человека (48). Решение проблемы было найдено в создании линии трансгенных свиней, у которых были удалены (knocked out) обе копии гена, кодирующего энзим, который продуцирует  $\alpha$ -Gal $\alpha$ 1-3Gal – антиген (26, 43). Другая экспериментальная стратегия включает экспрессию у трансгенной свиньи совокупности человеческих регуляторных комплементарных протеинов (hCD59 и человеческий мембранный кофактор протеин hMCP) на клеточной поверхности (13, 58, 60). Суть в том, что в механизме отторжения КТТ существенную роль играет комплемент – группа протеинов,

присутствующих в крови в виде неактивных ферментов. Активация комплемента, наступающая в результате связывания антител реципиента с ксеногенными антигенами органа донора, вызывает образование сложного протеинового комплекса на поверхности клеток КТт. В результате эти клетки быстро погибают и орган отторгается.

Однако использование генетически модифицированных доноров не снимает проблемы острого сосудистого (задержанного – на несколько месяцев) отторжения, механизм которого полностью не изучен и вероятно отражает фундаментальную несовместимость протеиновой системы донора и реципиента (22). Кроме того, существует еще другой – клеточный – компонент иммунной реакции хозяина, такой как Т-клетки, натуральные клетки-киллеры и макрофаги. Антигены на поверхности клеток КТт воспринимаются реципиентом как чужеродные и соответственно атакуются через 1-2 недели после трансплантации. С целью предотвращения отторжения КТт, иммунную реакцию реципиента подавляют иммуносупрессивными препаратами, однако при этом могут активироваться и становиться смертельно опасными латентно существующие в его организме вирусы (56).

Альтернативой пересадки васкуляризованных КТт является пересадка невааскуляризованных эмбриональных клеточных структур органа, подлежащего замене у реципиента. Такой трансплантат не вызывает реакции гиперострого или сосудистого острого отторжения и, кроме того, этот вариант КТ сохраняет здоровье иммунной системы реципиента, так как не требует использования иммуносупрессивных препаратов (15). Уже имеются попытки использования КТ в клинике в тех случаях, где АТ не является традиционной медициной. Это – эпилепсия, инсулин зависимый диабет, синдром хронической боли, нейродегенеративные болезни, как болезнь Паркинсона и др. (55). В этих случаях использование невааскуляризованных клеток и тканей облегчает преодоление иммунологической несовместимости. Донорские и регенерирующие клетки реципиента способствуют восстановлению нарушенного молекулярного или клеточного гомеостаза. Доказано, что трансплантация нейронов плода свиньи в поврежденный мозг пациента – это безопасная и эффективная альтернатива использованию нейронов человеческого плода (9, 11). Трансплантация 12 млн плодных свиных нейронов десяти пациентам с болезнью Паркинсона способствовала улучшению их функционального состояния на 19% без снижения эффек-

тивности в течение года (11).

Это направление КТ, похоже, уже миновало период социальной дискуссии, ибо сейчас метод клеточной трансплантации получил распространение на уровне клинического эксперимента во всех странах мира. Так, без реакций гиперострого или сосудистого острого отторжения трансплантируют островки Лангерганса поджелудочной железы плода свиньи пациентам, страдающим диабетом типа 1, при котором недостаток инсулина вызван аутоиммунным процессом, разрушающим бета-клетки (33). При этом сосуды реципиента прорастают в трансплантат, обеспечивая его функционирование, бета-клетки островков начинают продуцировать инсулин и отпадает необходимость в ежедневных повторных его инъекциях (16). Клинический опыт КТ островковых клеток поджелудочной железы плодов свиньи пациентам, страдающим диабетом типа 1, насчитывает уже второе десятилетие, поскольку эти клетки регулируют уровень глюкозы в том же физиологическом диапазоне, что и островковые клетки человека (35). Материал для КТ получают исключительно от животных, свободных от специфических свиных патогенов для снижения риска инфекции (15).

Следует, однако, заметить, что проверка иммунологической реакции таких пациентов показала наличие в их сыворотке видоспецифических ксенореактивных IgG1 и IgG2 антител спустя 7-9 лет после трансплантации (33). Сделан вывод о биологической активности таких антител и о возможном опосредовании ими антител-зависимой клеточной цитотоксичности свиных островковых клеток. Исследование антигенной активности островковых клеток, полученных не из плодов, а из поджелудочной железы зрелых свиной, показало, что она обусловлена, главным образом, N-связанными сахарами, включая антигены сиаловой кислоты, но не  $\alpha$ -Gal (30).

Перспективна технология инкапсуляции клеточных пулов специальными конструкциями, защищающими клетку от антител реципиента (1), а реципиента – от вирусов донора (38). Важно подчеркнуть, что применение КТ в клиническом опыте осуществляется только при недоступности критически необходимого пациенту АТт и исключительно на добровольных началах при полном его информировании о возможных осложнениях и предоставлении ему свободы выбора (57).

Новый вариант КТ – использование в этих целях зачатков эмбриональных органов – почки и поджелудочной железы. Ксеногенный зачаток

после пересадки дифференцируется и растет (23). Так, если развивающийся зачаток почки – метанефрос получен на достаточно ранней стадии, то клеточные антигены, опосредующие распознавание хозяином Атт или КТт, не успеют развиться у донора и мигрировать в метанефрос (22). К тому же такой развивающийся трансплантат получает кровоснабжение сосудами реципиента (22, 46). Особенно благоприятным участком трансплантации метанефроса является сальник реципиента (47), обильно снабжающий его сосудами от верхней мезентериальной артерии хозяина, так что трансплантированный метанефрос приобретает в процессе развития нормальную почечную структуру и ультраструктуру, а зачаток поджелудочной железы секретирует инсулин физиологическим способом (20, 21 23). КТ свиного метанефроса до 2002 года осуществлялась в пределах „свинья-грызуны,“ теперь исследователи пришли к заключению, что следующим необходимым этапом до выхода в клинический эксперимент должны быть исследования возможностей КТ в плане „свинья-приматы“ (22). Параллельно ведутся исследования по трансплантации негуманоидным приматам почек, полученных от трансгенных свиней, однако у этого направления, по видимому, еще длинный путь преодоления возникающих препятствий (31).

Препятствием для КТ печени свиньи являются иммунный ответ реципиента на чужеродный орган, несовместимость этого органа с комплексом физиологической и биохимической систем организма реципиента и возможность его инфицирования (29). Однако при утрате функции печени и недоступности для немедленного использования Атт, применяют биологический „диализ“ экстракорпоральной перфузии крови пациента через препарат свиных гепатоцитов (28). Экспериментально доказана предпочтительность использования в этих целях свежих ксеногенных гепатоцитов, по сравнению с культивированными, сохранившимися на холоде или криоконсервированными (39).

КТ сердца на данный момент находится на стадии эксперимента „свинья-примат“ с максимальным периодом функционирования трансплантата 99 (25) и даже 113 дней при использовании CD46-трансгенных свиней в качестве доноров и соответствующем комплексе иммуносупрессоров (36). В последнем случае 3 из 10 пересаженных сердец получили васкуляризацию, а причиной гибели бабуинов-реципиентов было инфицирование их цитомегаловирусами бабуина (BCMV).

В последние годы значительное распростра-

нение в клинике получил метод восстановления поврежденного человеческого миокарда инъекцией кардиомиоцитов плода человека. Клетки сердечной мышцы чрезвычайно чувствительны к недостатку кислорода и погибают в большом количестве при инфаркте миокарда, замещаясь в процессе регенерации грубой, не способной к сокращению, фиброзной тканью. При этих обстоятельствах участие в процессе восстановления экзогенных клеток миокарда человеческого плода способствует нормализации процесса регенерации. Однако известные этические соображения препятствуют внедрению в клинику нового терапевтического направления. На тех же этических основаниях существуют возражения и против использования эмбриональных стволовых клеток, происходящих из собственной клеточной массы человеческой бластоцисты и способных дифференцироваться в кардиомиоциты. Поэтому все шире разворачиваются исследования в плане альтернативного метода КТ кардиомиоцитов плода свиньи (59).

В 2002 году были опубликованы рекомендации рабочей группы по КТ сердца и легких американского Национального института сердца, легких и крови (44). Основываясь на том, что в Америке ежегодно регистрируется 550 000 новых случаев утраты сердечной деятельности и принимая во внимание, что ни один из современных методов кардиотерапии, включая имплантацию миобластов или стволовых клеток, искусственного сердца и проч., не обеспечивает функциональной реабилитации, какую дает трансплантация целого сердца, в ожидании которой погибает каждый третий пациент, рабочая группа считает это основанием для КТ, которая могла бы возместить нехватку человеческих сердец при использовании в качестве донора свиньи. В связи с этим рекомендуется поддерживать исследования по КТ и предложены различные варианты усиленной возможной финансовой поддержки дорогостоящих программ с необходимостью использования в качестве реципиентов негуманоидных приматов, получения трансгенных свиней, мониторинга стад свиней в защите от инфекции и др. Вместе с тем, рабочая группа считает необходимым углубленное изучение иммунологических и физиологических барьеров на пути КТ и их преодоление до выхода в клинику, ускоренное создание лучшей преclinical модели для трансплантации целых органов сердца и легких с последующим применением в клинике. Подчеркнута необходимость обмена опытом и сотрудничества разрозненных исследовательских групп.

*Перспективы использования КТ.*

Отмечают следующие возможные пути дальнейшего развития КТ:

- Преодоление барьера несовместимости на молекулярном уровне при дальнейшей генетической модификации свиньи; открытие, изучение и преодоление новых иммунологических барьеров для трансплантации свиных органов человеку (4).
- Сочетание клонирования с органогенезом для получения функционально и гистосовместимой свиной почки (5 – цит. по 4): эта стратегия включает генерирование стволовых клеток пу-

**БИБЛИОГРАФИЯ**

1. *Aomatsu Y, Nakajima Y, Ohyama T. et al.* Efficacy of agarose/polystyrene sulfonic acid microencapsulation for islet xenotransplantation // *Transplant Proc.* – 2000. – 32. – 5: – P. 1071-1072.
2. *Boneva R.S., Folks T.M., Chapman L.F.* Infectious Disease Issues in Xenotransplantation // *Clin. Microbiology Rev.* – 2001. – 14. – 1. – P. 1-14.
3. *Carnell B.* Korea pledges US \$10 million to biotechnology, including xenotransplantation // *Animal Rites.*-6.06.2005. Available as: [http://www.animalrites/opics/medical\\_research/xenotransplantation.html](http://www.animalrites/opics/medical_research/xenotransplantation.html)
4. *Cascalho M., Ogle B.M., Platt J.L.* Xenotransplantation and the future of renal replacement // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – 15. – P. 1106-1112.
5. *Cascalho M., Platt J.L.* Xenotransplantation and other means of organ replacement // *Nat. Rev. Immunol.* – 2001. – 1. – P. 154-160.
6. *Cozzi E., Bhatti F., Schmoedel M. et al.* Long-term survival of nonhuman primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts // *Transplantation.* – 2000. – 70. – P. 15-21.
7. *Cozzi E., Ancona E.* Xenotransplantation, where do we stand? // *Nephrol.* – 2003. – 16. – Suppl. 17. – P. 16-21.
8. *Cooper D.K., Loren E., Oriol R.* Oligosaccharides and discordant xenotransplantation // *Immunol. Review.* – 1994. – 141. – P. 31-58.
9. *Deacon T., Schumacher J., Dinsmore J. et al.* Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease // *Nature Med.* – 1997. – 3. – P. 350-353.
10. *DiSesa V.J.* Cardiac xenotransplantation // *Ann. Thorac. Surg.* – 1997. – 64. – 6. – P. 1858-1865.
11. *Fink J.S., Schumacher J.M., Ellias S.L. et al.* Porcine fetal neuronal cells offer potential as transplantation tissue // *Cell Transplantation.* – 2000. – 9. – 2. – P. 273-278.
12. *Fishman JA, Patience C.* Xenotransplantation: infectious risk revisited // *Am. J. Transplant.* – 2004. – 4. – 9. – P. 1383-1390.
13. *Fujimura T., Kurome M., Murakami H. et al.* Cloning of the Transgenic Pigs Expressing Human Decay Accelerating Factor and N-Acetylglucosaminyltransferase III // *Cloning Stem Cells.* – 2004. – 6. – 3. – P. 294-301.
14. *Garkavenko O., Croxson MC., Irgang M. et al.* Monitoring for presence of potentially xenotic viruses in recipients of pig islet xenotransplantation // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – 42. – 11. – P. 5353-5356.
15. *Gordon A.T.* International Workshop on Xenotransplantation // *International Issues in Transplantation Biotechnology, Including the Use of Non-Human Cells, Tissues and Organs.* – New York City, 18-20 March 1998. – 12 p.
16. *Groth C.G., Korsgren O., Tibell A. et al.* Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients // *Lancet.* – 1994. – 344. – P. 1402-1404.
17. *Hagelin J.* Public opinion surveys about xenotransplantation // *Xenotransplantation.* – 2004. – 11. – 6. – P. 551-558.
18. *Hammer C.* Xenotransplantation: the good, the bad, and the ugly or how far are we to clinical application? // *Transplant. Proc.* – 2003. – 35. – P. 1256-1257.
19. *Hattermann K., Maerz A., Slanina H. et al.* Assessing the risk potential of porcine circoviruses for xenotransplantation: consensus primer-PCR-based search for a human circovirus // *Xenotransplantation.* – 2004. – 11. – 6. – P. 547-550.
20. *Hammerman M.R.* Transplantation of developing kidney // *Transplant. Rev.* – 2002. – 16. – P. 62-71.
21. *Hammerman M.R.* New developments in kidney development // *Nephron.* – 1999. – 81. – 2. – P. 131-135.

22. Hammerman M.R. Xenotransplantation of developing kidneys // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2002. – 283. – P. F601-F606
23. Hammerman M.R. Transplantation of embryonic organs – kidney and pancreas // *Am. J. Transplant.* – 2004. – 4. – Suppl. 6. – P. 14-24.
24. Heneine W., Tibell A., Switzer W.M. et al. No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of porcine islet-cell xenografts // *Lancet.* – 1998. – 352. – P. 695-698.
25. Hoerbelt R., Madsen J.C. Feasibility of xenotransplantation // *Surg Clin. North. Am.* – 2004. – 84. – 1. – P. 289-307.
26. Infigen announces the birth of genetically modified Miniature Swine for potential use as organ donors for Humans // Infigen, Press Release, February 27, 2003. Available as: [http://biz.yahoo.com/prnews/030227/phth040\\_1.html](http://biz.yahoo.com/prnews/030227/phth040_1.html)
27. Khalpey Z., Koch C.A., Platt J.I. Xenograft transplantation. Review // *Anesthesiology Clin. N. Am.* – 2004. – 22. – P. 871-885.
28. Kamohara, Y., Rozga V., Demetriou A.A. Artificial liver: review and Cedars-Sinai experience // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 1998. – 5. – P. 273-285.
29. Kanazawa A., Plat J.L. Prospects for Xenotransplantation of the Liver // *Semin Liver Dis.* – 2000. – 20. – P. 511-522.
30. Komoda H., Miyagawa S., Kubo T. et al. A study of the xenoantigenicity of adult pig islets cells // *Xenotransplantation.* – 2004. – 11. – 3. – P. 237.
31. Lam T.T., Hausen B., Hook L. The effect of soluble complement receptor type 1 on acute humoral xenograft rejection in hDAF-transgenic pig-to-primate life-supporting kidney xenografts // *Xenotransplantation.* – 2005. – 12. – 1. – P. 20-29.
32. Langley G., D'Silva J. Animal organs in humans: uncalculated risks and unanswered questions // *Report of British Union for the Abolition of Vivisection and Compassion in World Farming.* – October 1998. – 68 p.
33. Lindeborg E., Kumagai-Braesch M., Tibell A. et al. Biological activity of pig islet-cell reactive IgG antibodies in xenotransplanted diabetic patients // *Xenotransplantation.* – 2004. – 11. – 5. – P. 457-470.
34. Loveland B.E., Milland J., Kyriakou P. et al. Characterization of a CD46 transgenic pig and protection of transgenic kidneys against hyperacute rejection in non-immunosuppressed baboons // *Xenotransplantation.* – 2004. – 11. – 2. – P. 171-183.
35. MacKenzie D.A., Hullett D.A., Sollinger H.W. Xenogeneic transplantation of porcine islets: an overview // *Transplantation.* – 2003. – 76. – 6. – P. 887-891.
36. McGregor C.G., Teotia S.S., Byrne G.W. et al. Cardiac xenotransplantation: progress toward the clinic // *Transplantation.* – 2004. – 78. – 11. – P. 1569-1575.
37. Mueller N.J., Kuwaki K., Knosalla C. et al. Early weaning of piglets fails to exclude porcine lymphotropic herpesvirus // *Xenotransplantation.* – 2005. – 12. – 1. – P. 59. – Abstract.
38. Nyberg S.L., Hibbs J.R., Hardin J.A. et al. Transfer of porcine endogenous retrovirus across hollow fiber membranes: significance to a bioartificial liver // *Transplantation.* – 1999. – 67. – 11. – P. 1251-1255.
39. Nishitai R., Koch C.A., Ogata K. Toward the survival and function of xenogeneic hepatocyte grafts // *Liver Transpl.* – 2004. – 11. – 1. – P. 39-50.
40. Ogle B.M., Butters K.A., Plummer T.B. Spontaneous fusion of cells between species yields transdifferentiation and retroviral transfer in vivo // *Faseb.* – 2004. – 18. – 3. – P. 548-550.
41. Paradis K., Lanford G., Long Z. et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patient treated with living pig tissue // *Science.* – 1999. – 285. – P. 1236-1241.
42. Patience C., Patton G.S., Takeuchi Y. et al. No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extracorporeal connection to pig kidneys // *Lancet.* – 1998. – 352. – 9129. – P. 699-701.
43. Phelps C.J., Koike C., Vaught T.D. et al. Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs // *Science.* – 2003. – 299. – P. 411-414.
44. Platt J., DiSesa V., Gail D. et al. Recommendations of the National Heart, Lung, and Blood Institute Heart and Lung Xenotransplantation Working Group // *Circulation.* – 2002. – 106. – P. 1043-1047.
45. Reemstma K. Renal heterotransplantation // *Adv. Surg.* – 1966. – 2. – P. 285-293.
46. Rogers S.A., Hammerman M.R. Transplantation of rat metanephroi into mice // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2001. – 280. – P. R1865-R1869.
47. Rogers S.A., Lowell J.A., Hammerman N.A. et al. Transplantation of developing metanephroi into adult rats // *Kidney. Int.* – 1998. – 54. – P. 27-37.
48. Samstein B., Platt J. Physiologic and immunologic hurdles to xenotransplantation // *J Am Soc Nephrol.* – 2001. – 12. – P. 182-193.
49. Sun X., Zhang L., Cheng J. et al. Study of renal function matching between banna minipig inbred

## ОГЛЯДИ

- line and human // *Transplant Proc.* – 2004. – 36. – 8. – P. 2488-2489.
50. *Smith Cynthia P.* Animal models in biomedical research: swine // USDA. – 2000. – 194. – Animal Welfare Information Center. – 142 p. Available as: <http://www.nal.usda.gov/awic/databases/database.html>
51. *Smith Cynthia P.* Ed. Information Resources on Swine in Biomedical. Researches. – 1990-2000. – USDA. – AWIC Researches Series 2000. – №11. – P. 136 // Available as: <http://www.nal.usda.gov/awic/pubs/swine/swine.htm>
52. *Simmonds H.A.* Uric acid excretion by the pig kidney // *Am. J. Physiol.* – 1976. – 230. – P. 1654-1661.
53. *Thein E.; Hammer C.* Physiologic barriers to xenotransplantation // *Current Opinion in Organ Transplantation.* – 2004. – 9. – 2. – P. 186-189. – Abstract.
54. *Vanderpool H.Y.* Where are we going? Xenotransplantation: progress and promise // *BMJ.* – 1999. – 319. – P. 1311.
55. *Vidyya-Med. News Service.* – Ed. S.K.Boyer. – US Public Health Service Guideline On infectious disease issues in Xenotransplantation. – 2004. – 6. – 241. – P. 28. August / Available as: [http://www.vidyya.com/vol16/vol61324\\_6.htm](http://www.vidyya.com/vol16/vol61324_6.htm)
56. *Weiss R.A.* Science, medicine, and the future: xenotransplantation // *BMJ.* – 1998. – 317. – P. 931-932.
57. *Wellin S.* Starting clinical trials of xenotransplantation – reflections on the ethics of the early phase // *J. Med. Ethics.* – 2000. – 26. – P. 231-236.
58. *White D., Wallwork J.* Xenografting: probability, possibility, or pipe dream? // *Lancet.* – 1993. – 342. – P. 879-880.
59. *Xiao Y-F., Min J-Y., Morgan J.P.* Immunosuppression and xenotransplantation of cells for cardiac repair // *Ann Thorac. Surg.* – 2004. – 77. – P. 737-744.
60. *Zhou C.Y., McInnes E., Copeman L. et al.* Transgenic pigs expressing human CD59, in combination with human membrane cofactor protein and human decay-accelerating factor // *Xenotransplantation.* – 2005. – 12. – 2. – P. 142-148. – Abstract.