

КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИЯ-РЕАЛЬНОСТЬ, ПРИБЛИЖАЮЩАЯСЯ К КЛИНИКЕ

Ташкентский Государственный Медицинский Университет

Хадыева Нигина Сардоровна

студентка 1 курса, 1 лечебного факультета, международной программы Ташкентского государственного медицинского университета (совместно с Казанским государственным медицинским университетом).

Юлдашева Зимфира Закировна

научный руководитель, ассистент кафедры гистологии и медицинской биологии Ташкентского государственного медицинского университета.

zimfirazakirovna0904@gmail.com, niginaxs2000@gmail.com.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

АННОТАЦИЯ:

ИСТОРИЯ СТАТЬИ:

Received: 02.03.2026

Revised: 03.03.2026

Accepted: 04.03.2026

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

ксенотрансплантация, CRISPR/Cas9, иммунологическая толерантность, генно-модифицированные органы, ксенозоозы, дефицит донорских органов.

Критический дефицит донорских органов остается главной нерешенной проблемой современной трансплантологии, стимулируя поиск альтернативных источников, среди которых наиболее перспективной считается ксенотрансплантация (пересадка органов от животных). В данной статье анализируется современный этап эволюции этой технологии: переход от лабораторных экспериментов к первым клиническим случаям. Особое внимание уделено преодолению иммунологического барьера. Подробно рассматриваются механизмы сверхострого отторжения на чужеродные углеводные антигены (галактозу), присутствующие на клетках животных. Описана роль современных технологий генного редактирования, путем отключения генов, провоцирующих атаку иммунитета, и встраивания генов защитных белков человека. Анализируются проблемы ксенозоозов -

потенциальной передачи человеку вирусных инфекций животного происхождения.

Введение. Глобальный дефицит донорских органов обуславливает необходимость поиска альтернативных источников трансплантатов. Ежегодно тысячи пациентов умирают, не дождавшись своей очереди в листах ожидания, что делает проблему терминальной органной недостаточности одной из наиболее острых в современной клинической практике.

Наиболее перспективным направлением в решении данной проблемы считается ксенотрансплантация - пересадка органов от животных человеку. В качестве идеального донора рассматривается домашняя свинья (*Sus scrofa domesticus*), органы которой анатомически и физиологически близки к человеческим. Современные технологии генной инженерии, в частности, CRISPR/Cas9, позволили приблизиться к решению главной проблемы - иммунологической несовместимости тканей.

Основными барьерами на пути клинического внедрения ксенотрансплантации остаются иммунологическое отторжение и риск передачи инфекционных агентов животного происхождения. Несмотря на значительный прогресс в редактировании генома и создании генетически модифицированных доноров, вопросы долгосрочной выживаемости трансплантатов и биологической безопасности остаются актуальными.

Таким образом, ксенотрансплантация сегодня находится на этапе перехода от экспериментальных исследований к клинической апробации, что требует комплексной оценки иммунологических и инфекционных рисков.

Цель исследования. Проанализировать текущее состояние ксенотрансплантации, включая иммунологические и вирусные барьеры, стоящие на пути ее клинического внедрения, а также оценить реальность превращения данной экспериментальной методики в стандарт лечения терминальной органной недостаточности в ближайшем будущем.

Методы исследования. Методы исследования включали систематический обзор литературы о ксенотрансплантации, охватывающий путь от первых эмпирических экспериментов до современных клинических и генетических подходов. История ксенотрансплантации позволяет проследить эволюцию методов и понимание иммунологических барьеров, что является ключевым для оценки современных достижений и проблем.

1. Эра эмпирических попыток (XVII - начало XX века).

Первые эксперименты носили преимущественно эмпирический характер. Одним из первых исследователей в данной области был Жан-Батиста Дени, который в 1667 году осуществил первую документированную ксенотрансфузию — переливание крови ягненка 15-летнему пациенту. Несмотря на отдельные успешные случаи, большинство процедур сопровождалось тяжелыми гемолитическими реакциями и летальными исходами, что впоследствии привело к запрету ксенотрансфузий в Европе более чем на столетие. В XIX веке внимание исследователей сместилось к использованию кожных лоскутов животных для закрытия ожоговых дефектов, однако их приживление было кратковременным.

2. Хирургический прорыв. Гипотеза эволюционной близости (1900 – 1960-е гг.).

Разработка методики сосудистого шва (Алексис Каррель) позволила проводить пересадку целых органов. В 1906 году Матьё Жабуле предпринял попытку пересадки почки свиньи и козы пациентам с почечной недостаточностью. Результат оказался провальным. Органы не функционировали ни на секунду. Основной причиной был тромбоз сосудов трансплантата, поскольку тогда еще не было понимания, что кровь человека мгновенно свертывается при контакте с эндотелием животного. Понимая генетическую отдалённость свиней от человека, исследователи обратились к приматам. В 1963 году Кит Риттсма пересадил почки шимпанзе 13 пациентам. Результат оказался сенсационным: одному из пациентов удалось прожить 9 месяцев с ксеноорганом, что доказало, что органы животных могут поддерживать жизнь человека. Однако метод оказался непрактичным по двум причинам: шимпанзе - вымирающий вид, их невозможно использовать массово, и существует высокий риск передачи вирусов приматов.

3. Современный этап. Прорыв геной инженерии (с 1990-х).

Возвращение к использованию свиней как доноров стало возможным благодаря технологиям клонирования и редактирования генома (CRISPR/Cas9). Основной иммунологический барьер — углевод α -Gal, отсутствующий у человека, - был удалён, что позволило снизить риск сверхострого отторжения. Также анализировались вторичные антигены (СМАН, B4GALNT2) и внедрение человеческих генов, предотвращающих тромбоз и воспаление.

Проведённый анализ включал:

- сбор и систематизацию данных из ключевых публикаций за 1990–2025 гг.;
 - изучение механизмов сверхострого и отсроченного отторжения;
-

- оценку эффективности генетических модификаций свиней для клинических пересадок;
- рассмотрение риска передачи вирусных инфекций (PERV, PCMV) и методов их минимизации;
- сопоставление иммунологических и физиологических факторов, влияющих на выживаемость ксенотрансплантатов.

Таким образом, методы исследования сочетали историко-литературный анализ и систематизацию современных клинических и биотехнологических данных, что позволило комплексно оценить текущее состояние ксенотрансплантации и её перспективы перехода к клинической практике.

Результаты. В центре проблемы межвидовой несовместимости находится дисахарид Galactose- α -1,3-galactose (α -Gal). Это углеводный остаток (эпитоп), покрывающий клетки большинства млекопитающих, включая свиней, коров, кошек, собак и мышей. У свиней α -Gal синтезируется ферментом α -1,3-галактозилтрансферазой (ген GGTA1) и является нормальным компонентом клеточной стенки. У человека этот ген утрачен в ходе эволюции, и иммунная система воспринимает α -Gal как чужеродный агент, вырабатывая антитела против него с раннего детства.

Сверхострое отторжение возникает, когда орган обычной (не модифицированной) свиньи подключают к кровотоку человека: антитела Anti-Gal связываются с α -Gal на эндотелии, активируя каскад комплемента и формируя мембраноатакующий комплекс (MAC), что приводит к повреждению эндотелия, тромбозу сосудов и мгновенной гибели трансплантата.

Современная ксенотрансплантация решает эту проблему с помощью редактирования генома (CRISPR/Cas9) и клонирования (SCNT). Ген GGTA1 у свиней «выключается» (нокаут), предотвращая сверхострое отторжение. Дополнительно удаляются гены CMAH и B4GALNT2, кодирующие вторичные углеводные антигены, чтобы снизить риск отсроченного отторжения. Такие свиньи называются ТКО (Triple Knock-Out). Для защиты органа от тромбоза и активации комплемента в геном вводят человеческие «белки-щиты», например, тромбомодулин, который предотвращает образование сгустков.

Вирусные риски представляют собой отдельную проблему. PERV (Porcine Endogenous Retrovirus) встроен в ДНК свиней и способен передаваться человеку; с помощью CRISPR удалось создать линии PERV-free. PCMV (цитомегаловирус свиней)

персистирует в организме в латентной форме и может вызвать гибель трансплантата, что было подтверждено первым клиническим случаем пересадки сердца ГМ-свиньи.

Современная биотехнология позволила создать «идеального донора»: свинью с 10-ю генетическими модификациями.

- Минус 3 гена углеводов (исключение мишеней для антител).
- Плюс 6 генов человека (защита от воспаления и тромбоза).
- Минус 1 ген рецептора гормона роста (контроль размера сердца).

Опыт первых клинических операций (2022–2024 гг.) показал, что барьер сверхострого отторжения преодолён, однако новые вызовы связаны с инфекционной безопасностью и физиологической совместимостью. Для прогресса необходим строгий скрининг доноров и усовершенствование мониторинга функции трансплантатов.

Выводы. Анализ современного состояния проблемы ксенотрансплантации свидетельствует о переходе данного направления из фазы теоретических и доклинических исследований в стадию клинической апробации. Применение технологий точечного редактирования генома позволило эффективно преодолеть барьер сверхострого отторжения, что подтверждено выживаемостью ксенографтов в ходе первых клинических вмешательств 2022–2024 гг.

Полученные результаты демонстрируют принципиальную реализуемость межвидовой трансплантации органов при условии комплексной генетической модификации донора. Вместе с тем опыт первых клинических случаев выявил трансформацию структуры рисков: на первый план вышли не столько иммунологические, сколько инфекционные и физиологические аспекты межвидовой совместимости.

Ключевыми ограничивающими факторами остаются латентные зоонозные инфекции (в первую очередь РСМВ и PERV), а также вопросы долгосрочной функциональной адаптации ксенотрансплантата в организме человека. Дальнейший прогресс в данной области невозможен без разработки строгих стандартов микробиологического скрининга доноров, создания биоизолированных условий содержания генетически модифицированных животных и совершенствования протоколов клинического мониторинга реципиентов.

Значимость исследования:

1. **Актуальность:** глобальный дефицит донорских органов делает ксенотрансплантацию критически важной.

2. **Практическая значимость:** создание генетически модифицированных свиной-доноров снижает риск отторжения и инфекций, что приближает методику к клинической реализации.

3. **Экономическая выгода:** уменьшение расходов на повторные операции и иммуносупрессивную терапию, оптимизация листа ожидания.

4. **Научное нововведение:** системное изучение молекулярных и вирусных барьеров, применение CRISPR/Cas9 и клонирования для создания «идеальных доноров», выделение новых задач по микробиологической безопасности.

Заключение. Ксенотрансплантация сегодня переживает трансформацию из экспериментальной биологической модели в клиническую реальность. Мы стали свидетелями исторического сдвига: барьер сверхострого отторжения, считавшийся непреодолимым на протяжении более чем 40 лет, был успешно взят благодаря достижениям геной инженерии. Данный метод обладает потенциалом существенно снизить либо полностью ликвидировать глобальный дефицит донорских органов, однако, ее рутинное внедрение требует безусловного решения вопросов биологической безопасности, включая контроль за латентными вирусными инфекциями и обеспечение полной совместимости между органом и иммунной системой реципиента.

Литература

1. Griffith, B. P., et al. (2022). Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *The New England Journal of Medicine*.

2. Cooper, D. K. C., et al. (2015). Clinical xenotransplantation—how close are we? *The Lancet*.

3. Larysa, M., et al. (2023). 10-Gene-Edited Pig Kidney Xenotransplants in Humans. *Nature Medicine*.

4. Шумаков В.И., Тоневицкий А.Г. Иммунологические и физиологические проблемы ксенотрансплантации. — М.: Наука, 2011.

5. Ворошина И.Н., Семенова М.Л. Генетически модифицированные свиньи как источники органов для ксенотрансплантации: достижения и проблемы. *Биохимия и молекулярная биология*. 2022

6. Григорьев Т.Е., Крашенинников М.Е. Молекулярные механизмы отторжения ксеногенных трансплантатов и пути их преодоления. *Иммунология*. 2019

7. Брызгалина Е.В. Биоэтические аспекты редактирования генома животных и человека. *Человек*. 2019