

Джаныбекова И.А.

К ВОПРОСУ О СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ

I.A. Dzhanubekova

ABOUT STEM CELLS

УДК: 576.5/7;577:617.22

Современные новые технологии, по данным литературы, позволяют достигать хороших результатов в лечении многих заболеваний. Особенно интересными нам представились данные о стволовых клетках-присутствие их в грудном молоке, возможность их клонирования и переливания донору для омоложения внутренних органов, получения различных клеток, тканей, органов для трансплантации.

Ключевые слова: *стволовые клетки, дети.*

Modern new technologies, according to Litera-tours that allow you to achieve good results in the treatment of many diseases. Especially interesting, we also had data on stem cells-their presence in breast milk, cloning and transfusions to the donor to rejuvenate the internal organs, receiving a variety of cells, tissues and organs for transplantation.

Key words: *stem cells, children.*

Стволовые клетки (СК) – самоподдерживаемая популяция, которая может в дальнейшем давать дифференцированные клетки (кл) со специфическими функциями. Все кл организма человека и др. возникают из СК. Число СК на протяжении жизни человека значительно уменьшается (если при рождении - 1 СК приходится на 10 тыс, к 20-25 годам - 1 на 100 тыс, к 30 - 1 на 300 тыс), что, видимо, и предполагает к снижению регенеративных способностей тканей и органов. Термин "СК" был введен в 1908 году на съезде гематологического общества в Берлине. В 20-30-е годы в Париже русский врач-эмигрант С. Воронцов попытался с помощью пересадки фетальных тканей омолаживать организм, однако только в последнее десятилетие XX века эта область клеточной биологии получила значительное развитие, подтверждая теоретические предположения начала 20 века. Согласно современным классификациям СК подразделяются на: тотипотентные (Т) и плюрипотентные (П). Т кл способны формировать все эмбриональные и экстраэмбриональные типы кл. П кл способны формировать все типы кл эмбриона.

В тканях взрослого организма имеются другие типы СК, которые можно охарактеризовать от мульти- (М) до унипотентных. По источнику выделения СК разделяются на: эмбриональные, фетальные, СК взрослого организма. Гемопоэтические СК (ГСК) – М СК, дающие начало всем кл крови. Кроме костного мозга (КМ) ГСК обнаружены в системном кровотоке и скелетных мышцах. В 1998 г американцами были открыты сами эмбриональные СК (ЭСК) человека, причем выделение ЭСК и поддержание их в культуре стало прикладной реальностью, позволяя создавать в лабораторных условиях новые кл и новые органы. Новые технологии

СК, клонирование позволяет создавать «родные» органы с целью трансплантации (Тц) неработающих, больных, поврежденных органов без реакции РТПХ (отторжения имплантированной ткани организмом-реципиентом). Имеется опыт применения ЭСК, по данным литературы, при лечении многих заболеваний, в настоящий момент чаще используются соматические СК (ССК) взрослого организма. Хорошо известна феноменальная регенеративная способность у некоторых животных в восстановлении утраченных участков тела. Оказалось, что именно СК обеспечивают регенерационную возможность поврежденных участков органов и тканей. СК получают от регулирующих систем сигналы и по кровяному руслу и устремляются к поврежденному органу. Они обладают способностью восстанавливать любое повреждение, при этом специализируясь на месте *in situ* в необходимые организму кл (печени, сердца, мозга, мышц, кожи, костей), поддерживая внутренние регенеративные возможности организма. Управление пулом СК - огромное достижение в области клеточной медицины на сегодня.

Плацентарные СК оказались более перспективными, чем костномозговые (КМ). Кровь плаценты - «родник» СК. Известно, что кровяные тельца вырабатываются всю человеческую жизнь и во время различных патологических состояний происходит выработка новых здоровых кл крови. Обнаружено многими последними исследованиями, согласно литературным данным, что пуповинная кровь (ПупКр), несмотря на незначительный объем, обладает хорошим лечебным потенциалом. И даже небольшие количества этой крови могут взаимозаменять КМ кл. Таким образом, СК пуповины стали новым источником СК.

Генетические исследования выявили ген (Nanog), который может способствовать вечному росту СК. Это открытие позволяет получать кл поджелудочной железы и печени, которые можно будет трансплантировать больным сахарным диабетом (число их примерно на сегодня 60 млн) и др.

В 1960-х годах XX века были описаны советскими учеными так называемые «мезенхимальные» СК из КМ.

Ген Nanog оказывается активен в ранний период развития эмбриона.

Эти ранние эмбриональные кл культивируются на большом количестве генераций с сохранением способности к дифференцировке в мышечные, печеночные и др. кл. Nanog присваивается регулирующая функция. Конечно, он «работает» в комплексе с другими генами, регулируя проявления кодируемой

природной информации. Даже мышцы с введенным геном Nanog показывали незрелые характеристики.

Клонирование кл происходит от греч. Klon – ветвь, отпрыск, когда получают наследственно однородные поколения от одной исходной особи в результате бесполого размножения. Соматическая кл человека может нести всю генетическую информацию.

Кл из разных ростков кроветворения КМ являются потомками СКК, все время жизни пополняясь за их счёт. Из КМ выходят и СКК в общий кровоток, заселяя органы. К радиации как КМ, так и СКК высоко чувствительны.

На осуществление забора и хранения клеточного материала ("Банк СК") имеют лицензии Росздравнадзора 10 учреждений России (8 - в г. Москва, 1 - г. Самара, 1 – г. Санкт-Петербург). Выходит научный журнал "Клеточная трансплантология и тканевая инженерия", публикующий новейшие достижения в этой области медицины.

ЭСК – это близнецовые кл от оплодотворенной яйцеклетки на которых расшифровываются программы эмбрионального развития и органогенеза.

ЭСК являются базисной моделью функциональной геномики (трансформации одиночных Т кл в сотни миллионов кл различных органов по законам высокоаффинного молекулярного сродства и трехмерных избирательных межклеточных взаимодействий).

Концепция СК была введена - в начале XXI века. ТСК, предполагается, двойники оплодотворенной яйцеклетки, уникальный своеобразный биоинформационный банк. Они копируют в период эмбриогенеза организацию органов и тканей, дифференцировку и созревание специализированных кл. Возможно, эта информация – ключ к познанию эволюции с идеальным копированием органов.

Русский ученый Максимов А., один из создателей унитарной теории кроветворения, первым высказал гипотезу существования СК еще в 1908 г. для объяснения механизмов постоянной регенерации кровяных кл. Обновляющиеся кл крови – это не просто деления кл, а необычная кл технология. В начале 1950-х г. было доказана возможность ТКМ, как источника СК, для спасения животных, получивших смертельную дозу радиации. В конце 60-х, спустя почти 20 лет, стала широко применяться ТКМ при лечении различных заболеваний, в том числе наследственных.

В 60-х годах были заложены научные основы для развития СК КМ советскими учеными А.Фриденштейном, И.Чертковым. Затем была обнаружена миграция СК в кровь, в различные ткани, в том числе и в кожную и жировую.

1970 г. – ознаменовался первыми Тц аутологичных СК, 1988 г. – Тц СК, 1992 г. – первой именной коллекцией СК, которая впоследствии стала прото-

типом банка СК ПупКр. За 8-летний период с 1996 г. по 2004 г выполнено 392 аутологичные Тц СК человека, тогда как в 1996 г. преимущественно осуществлялась ТКМ. В 1996 г. доказано, что при облучении погибают не только раковые клетки, но и только что пересаженные из КМ донора СК. В 1997 году было опубликовано сообщение, что за предшествующие 10 лет в 45 медицинских центрах мира проведено 143 Тц ПупКр. В России проведена первая операция онкобольному по пересадке СК из ПупКр младенцев.

1998 г. охарактеризовался первой в мире Тц "именных" СК ПупКр девочке с нейробластомой, т.о. общее число проведенных Тц ПупКр стало превышать 600, Джеймсом Томсоном и Джоном Беккером были выделены человеческие эмбриональные СК и получены их первые линии, также в 1998 г. учеными стали выращиваться СК в питательной среде.

1999 г. - Журнал «Science» признал открытие ЭСК третьим по значимости событием в биологии после расшифровки двойной спирали ДНК и программы «Геном человека», между Санкт-Петербургским Государственным Медицинским Университетом имени академика И.П. Павлова и Европейским институтом поддержки и развития трансплантологии был заключен договор о создании международного отделения Тц КМ, которое было открыто в июне 2000 г. Для выполнения Тц ГСК, в том числе и от неродственных доноров.

2000 г. - проведено 1.200 ТСК ПупКр в мире, из них 200 от родственников. Шестилетний ребенок с анемией Фанкони был вылечен Тц СК ПупКр своего новорожденного брата. В этой истории интересен тот факт, что донор - второй ребенок от искусственного оплодотворения (ЭКО), из эмбрионов был выбран наиболее совместимый с реципиентом и без признаков заболевания.

2001 г. - публикации первых официальных данных о возможности применения ТСК ПупКр у взрослых пациентов, более 90% с положительным исходом, продемонстрирована возможность передифференцировки взрослых гемопоэтических и стромальных кл КМ человека в кардиомиоциты и гладкомышечные кл, что позволило использовать эту способность в регенеративной кардиологии.

2003 г. - Журналом Национальной Академии Наук США (PNAS USA) опубликовано сообщение о возможности полного сохранения в жидком азоте биологических свойств СК ПупКр за 16 лет, т.о. криогенное хранение СК стало своеобразной "биологической страховкой". 72.000 образцов - мировая коллекция СК, хранящихся в банках. 2.592 ТСК ПупКр, из них 1.012 – взрослым пациентам: данные сентября 2003 г. по миру. 4 января 2003 г. (The Lancet) имеются сообщения о инъекции аутологичных СК КМ больным с тяжелой стенокардией / инфарктом миокарда (источник – КМ больного) с

значительным увеличением перфузии и функции левого желудочка.

2004 г. - 400.000 образцов - мировая коллекция СК ПупКр, 5.000 Тц ПупКр. ТКМ-85.000.

2005 г. – расширены показания к успешной ТСК до нескольких десятков заболеваний (лечение злокачественных новообразований, различных форм лейкозов и других болезней крови, заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем, рассеянный склероз, инфаркт миокарда, сердечной недостаточность, инсульт, болезнь Паркинсона и Альцгеймера).

Появляются новые сообщения о получении нейронов из СК, кожной и хрящевой ткани, сосудов, костей, челюсти. Далее, скорее всего, будет расшифрована клеточная программа строения организма.

Использование дезагрегированных эмбрионов кроликов и мышей дало начало изучению ЭСК с 1963 г. Трофектодерма покрывалась слоем СК.

Бластомеры давали нервные, кровяные кл, фагоциты и многие другие типы кл. Линии ЭСК обладала хорошими свойствами и полнотой хромосом.

Признаков воспаления или повреждения тканей не обнаруживалось; поврежденные ткани легко восстанавливались, в т.ч. ремиелинизация, и без опухолей. ЭСК для человека имеют широкий лечебный эффект.

Были определены маркеры дифференциации или плюрипотентности для нервных, кардиальных, гематологических и других линий ЭСК, причем для *in vitro*. В конце 1990-ых клинические модели ЭСК показали быстрое движение к тканям - мишеням по эмбриональным путям, дифференцировку и колонизацию органов - мишеней.

Современные исследования СК показывают их огромный потенциал, как регенеративного источника тканевой терапии. Успех зависит от свойств и потенциалов СК (эмбриональных или взрослых тканей). Ранние ЭСК имеют неограниченную пролиферацию, способность к дифференцировке в дериваты всех линий. Человеческие ЭСК дают перспективные возможности в реконструктивной терапии. Недавние исследования показывают очень высокий потенциал в развитии взрослых тканеспецифичных СК.

Увеличивающаяся Тц потребность в человеческих СК предопределила исследования *in vitro* и *in vivo* человеческих ЭСК КМ (прогениторных кл) у плодов 16-20 недель, полученных при прерывании беременности. Модели приматов подтвердили их Тц оптимальность.

Любой источник ГСК коррелирует с онтогенетическим возрастом, как ведущей детерминантой по фенотипу, также определения линии дифференцировки, иммуногенности, пролиферативного потенциала.

Таким образом, ЭСК – наилучший Тц источник СК и лечебной реконституции вследствие высокой пролиферации, низкой иммуногенности, наивысшего количества примитивных СК. Эмбриональные ткани - богатейший источник СК, превосходят зрелые ткани в пролиферации, т.е. донорские кл быстрее восстанавливают нарушенную функцию, дифференцируются на сигналы окружающей среды, поэтому могут лучше функционально адаптироваться, имеют высокую концентрацию ангиогенно-трофических факторов, РТПХ практически нет. ЭСК более устойчивы к гипоксии.

Так, трансплантаты эмбриональной (ТЭ) печени при апластической анемии, кровь пуповины вместо трансфузии цельной крови, ТЭ надпочечников, ТЭ тимуса при различных иммунодефицитных состояниях, мозговой ТЭ, Нейро - ТЭ для паркинсонизма – показали обнадеживающие исходы в глобальных исследованиях. Потенциал использования эмбриональных тканей в биоинженерии неисчерпаем за счет пролиферативности, большой пластичности ЭСК, низкой иммуногенности.

Так, нейрональные СК в ГМ определяют развитие нейронов, астроцитов, олигодендроцитов; СК кожи – кератоцитов, СК скелетной мускулатуры способны формировать нервные, хрящевые, жировые, костные кл, т.к. являются мезинхимными СК; СК миокарда – кардиомиоцитов и эндотелий сосудов; СК жировой ткани (2001 г) - кл кровеносных сосудов, костей нервов, мышц; стромальные кл спинного мозга (мезинхимальные СК)- разных типов кл. [1-3]

Литература:

1. R.Guduru, L.Ping, J.Hong et al. Magnetolectric 'spin' on stimulating the brain Nanomedicine, 2015. Vol.15.52, P.50-54
2. A.Salvetti, L.Rossi, I.Paola et al. In vivo biocompatibility of boron nitride nanotubes: Effects on stem cell biology and tissue regeneration in planarians Nanomedicine, 2015. Vol.15.52, P.1-12
3. T.Takebe, S.Keisuke, M.Enomura et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. Nature, 2013, Vol.10/1038, P.23-28.

Рецензент: д.м.н., профессор Ниязов Б.С.