

РЕЦЕНЗИЯ

на монографию А.Ю. Петренко, Ю.А. Хунова, Э.Н. Иванова «Стволовые клетки. свойства и перспективы клинического применения». – Луганск: ООО «ПРЕСС–ЭКСПРЕСС», 2011. – 368 С.

За последние десятилетия двадцатого века в фундаментальной и клинической медицине ведущих стран мира интенсифицировались научные исследования, посвящённые роли стволовых клеток (СК) в регуляции физиологических процессов, обеспечивающих в живом организме пролиферацию клеточных структур, их миграцию, дифференцировку и созревание, а также апоптоз. В самом конце XX столетия были существенно прояснены проблемы, характеризующие важное значение плюрипотентных линий эмбриональных СК (ЭСК) в отношении возникновения некоторых карцином, выявлены и обозначены принципиальные моменты участия СК в развитии организма животных и человека, а также исследована ключевая роль СК в бесплодии взрослых особей. Эти открытия привели к многочисленным общественным дебатам и горячим обсуждениям в средствах массовой коммуникации, которые касались прежде всего возможности прикладного использования эмбрионов человека в лечении и медицинской реабилитации при различных патологических состояниях. Плодотворным итогом этой дискуссии стало распространение в большинстве стран мнения, что углублённое изучение СК позитивно изменит многие подходы как в научно-теоретическом плане в изучении биологии человека, так и в эффективном лечении ряда тяжёлых заболеваний. Тем не менее наука о мультипотентных СК всё ещё находится в самом начале своего развития. В настоящее время в социуме отмечается повышенное внимание к СК и в особенности к их терапевтическим возможностям. В XXI веке исследование биологии СК уже стало отдельной, специализированной отраслью, регулярно приносящей массу новейших данных. Получаемые сведения необходимо регулярно обобщать и тщательно систематизировать для выявления как закономерностей, так и для использования СК в клинике на принципиально научно разработанной платформе и этически безупречной основе.

В этом плане в перспективе рассматриваемой проблемы следует весьма приветствовать недавно опубликованную (подписана в печать в декабре 2011 г.) коллективную рецензируемую монографию. Её авторы поставили своей целью осуществить тщательный анализ современных научных и практических работ, касающихся свойств и потенциала клинического использования СК, о чём они заявили уже во введении монографии. Первая часть книги носит название «Характеристика и свойства стволовых клеток». В первой главе монографии подробно рассказывается об эмбриональных стволовых клетках (ЭСК), начиная с гистогенеза и регуляции плюрипотентности у эмбриона и заканчивая перспективами использования ЭСК в биологии и медицине. Глава хорошо иллюстрирована добротными и весьма показательными рисунками. Подчёркивается мысль о том, что в настоящее время ЭСК стали мощным подспорьем для изучения как фундаментальных так и прикладных аспектов биологии человека; сегодня ЭСК уже превратились в весьма тонкий инструмент изучения функциональной геномики

человека, а также стали использоваться в качестве экспериментальной модели многих тяжёлых хронических заболеваний и проведения на этих весьма адекватных моделях лекарственного скрининга.

Вторая глава книги посвящена региональным стволовым клеткам (РСК) и повествует о нейральных СК, гемопоэтических СК полученных из различных источников, а также мезенхимальных СК (МСК). В отношении МСК особенно подробно характеризуется авторами книги их фенотип, ортодоксальная дифференцировка, источники МСК, генетическая регуляция дифференцировки МСК в мезодермальные фенотипы и перициты. Хорошо известно, что образование организованных тканей во время нормального эмбриогенеза контролируется различными индуктивными сигналами, а также комплексом эмбрионально-мезенхимальных взаимоотношений и взаимодействий. Подобные же сигналы и взаимодействия встречаются и в окружении региональных СК; именно данный феномен в настоящее время весьма активно исследуется во многих ведущих лабораториях мира. Список литературы к главе весьма обширен и включает в себя основные информационные источники последних лет.

Роли теломеров в биологии СК посвящена третья глава монографии, повествующая об организации и функции теломеров (концевых образованиях линейных хромосом), о теломеразе и её роли в биологии человека. Важное место в главе отводится регуляторной роли теломеров в биологии соматических клеток. В четвёртой главе книги обсуждаются регуляторные пути развития СК. Анализируются внешние и внутренние факторы, влияющие на свойства СК, рассматривается о взаимодействии путей самообновления СК, об СК и раке. Что касается последнего, то выбор в качестве мишени лечебного воздействия путей самообновления СК при онкопатологии вполне может обеспечить новейший терапевтический подход для эффективного лечения злокачественных новообразований.

Молекулярно-генетические механизмы дифференцировки подробно анализируются авторами монографии в пятой главе. В ней рассказывается о классическом иерархическом пути развития, рестрикции генной экспрессии, а также её обратимости, стохастичности и детерминизме в поведении клетки. Завершает главу краткое изложение теории сложности самоорганизующихся и развивающихся клеток и клеточных линий, представляющих собой сложные адаптивные системы. Тот факт, что резервная СК с неповреждённым геномом может стать в результате дифференцировки любым клеточным типом, открывает новые, подчас изумительные возможности для целенаправленной и эффективной клеточной терапии. Авторы констатируют в конце настоящей главы, что клеточная неопределённость, так же как и пластичность и стохастичность, являются фундаментальным свойством клеточной природы. Шестая глава книги подробно анализирует проблему экспансии региональных СК: асимметричное клето-

чное деление региональных СК, генетические регуляторы этого деления, наследование детерминант и роль внешних факторов в реализации асимметричного клеточного деления.

О пластичности региональных СК (РСК) рассказывает седьмая глава монографии. Эта глава является одной из самых многостраничных в рецензируемой книге. В ней повествуется о сущности и проявлениях пластичности СК, трансдифференцировке клеток как базисе пластичности, методологии определения проявлений трансдифференцировки, её механизмах, слиянии клеток как основе пластичности, даётся анализ механизмов пластичности.

Индукция плюрипотентных свойств у дифференцированных клеток обсуждается авторами монографии в восьмой главе. Здесь, в частности, идёт речь о трансдифференцировке соматических клеток *ex vivo* и при трансплантации, перепрограммировании путём слияния дифференцированных клеток с ЭСК или с эмбриональными зародышевыми клетками (ЭЗК). Завершает данную главу раздел, посвящённый перспективам применения индуцируемых плюрипотентных клеток. Если метод по созданию плюрипотентных клеток будет в дальнейшем ещё более усовершенствован, то в перспективе можно будет получать клетки каждого конкретного больного для исследования *in vitro* эффективности лечения болезни теми или иными препаратами на его же собственных клетках, выращенных в культуре. Вполне вероятно, что это откроет новую эру в медицине, когда собственными, индуцированными *in vitro* клетками пациента можно будет вылечить тяжёлое заболевание сосудов, сердца, лёгких, почек, исправить повреждение сустава или спинного мозга, даже воссоздать утраченный орган и восстановить его потерянную функцию. Всё перечисленное является давней и пока ещё не осуществлённой мечтой науки и практики с позиций интегральной реабилитологии.

Вторая часть рецензируемой книги называется «Стволовые клетки органов и тканей». Отрывает эту часть девятая глава, характеризующая стволовые клетки сперматогенной системы. В главе делается вывод о том, что проводимые в настоящее время исследования дают основание предполагать, что СК половой системы человека в будущем могут быть использованы в клинической практике для полноценного восстановления повреждённых органов и тканей. Стволовые клетки центральной и периферической нервной системы всесторонне анализируются в десятой главе монографии. Речь идёт о роли СК в развитии ЦНС, рассказывается о нейрогенезе в ЦНС взрослых млекопитающих, пролиферации и дифференцировке нейральных СК (НСК), о биологической нише нейральных СК, их пластичности. Закладывает главу информация о результатах экспериментов по трансплантации НСК животным с повреждением головного или спинного мозга, далее повествуется о перспективах восстановления нервных функций при тяжёлых нейродегенеративных заболеваниях с использованием НСК. В самом конце главы рассказывается о методе активации резидентных СК мозга для лечения важнейших нейродегенеративных патологий. Список информационных источников приложенный к главе, весьма обширен и включает сто три статьи, опубликованные на протяжении последних более чем сорока лет.

Одиннадцатая глава монографии посвящена характеристике стволовых клеток органов зрения и слуха. В ней детально анализируются СК сетчатки, роговицы, склеры и сосудистой оболочки глаза. Далее идёт речь о волосковых клетках сенсорного эпителия внутреннего уха как мишени патологического и терапевтического воздействия. Перспективы образования клеток внутреннего уха из экзогенных СК обсуждаются в конце этой главы. В двенадцатой главе рецензируемой книги авторы подробно характеризуют эпидермальные СК. На стр. 170 приводится интересный рисунок (12.1.), посвящённый анатомическому строению эпителия кожи по Alonso and Fuchs (2003). Здесь же рассказывается о маркерах СК эпидермиса, о мультипотентном потенциале СК эпителия кожи и о регуляции судьбы СК эпидермиса. Представляется, что эти материалы очень важны в плане анализа формирования и функционирования кожи как органа иммунной системы, а также для углублённого изучения патогенеза ряда хронических кожных заболеваний, в частности псориаза, экземы, пузырчатки и др. Глава тринадцатая именуется «Стволовые клетки в генезе и реализации функциональных свойств некоторых желез». Авторы здесь останавливаются на характеристике молочной и предстательной желез, гипофиза, щитовидной железы. Список дополнительной литературы к главе включает основные труды по данному вопросу, опубликованные преимущественно за последнее десятилетие.

Четырнадцатая глава книги посвящена «светлой памяти замечательного человека, мужественной и нежной женщине Наталье Анатольевне Хуновой». В этой главе рассказывается о стволовых клетках костного мозга. Как известно, костный мозг представляет собой ткань мезодермального происхождения, состоящую из сложного кровяного компонента, поддерживаемого клетками стромы, которые в зоне своего влияния создают многофакторный экстраклеточный фон. Гемопоз у взрослого человека происходит в основном в красном костном мозге, находящемся в тазовых костях, внутри эпифизов длинных трубчатых костей и тел позвонков. Гемопоз и гемопоэтические СК, а также их маркеры анализируются авторами книги в настоящей главе. Раздел 14.2. подробно освещает проблемы, касающиеся стромы костного мозга (включая вопросы использования терапевтического потенциала мезенхимальных стромальных клеток костного мозга). В 15-ой главе книги рассказывается об уникальной популяции мононуклеарных клеток костного мозга – эндотелиальных прогениторных клетках (ЭПК). В данной главе речь идёт о свойствах ЭПК, их роли в морфогенезе кровеносных сосудов и значении ангиогенных факторов в неоваскуляризации.

В 16-ой главе монографии авторами дана детальная характеристика клеток стромальной васкулярной фракции жировой ткани. В данной главе на нескольких рисунках представлена морфология клеток жировой ткани, а также оригинальные табличные материалы о фенотипе субкультивированных СК жировой ткани человека. В заключении настоящей главы приводятся сведения об уже имевших место результатах клинического применения СК жировой ткани, в частности, эти клетки были успешно использованы для лечения ректо-

вагинальной фистулы у пациентки с болезнью Крона.

Актуальные проблемы клеточной терапии болезней сердца авторы монографии обсуждают в 17-ой главе. В этой главе тщательно анализируются проблемы кардиогенеза, СК сердца в норме и при патологии, а также перспективы развития клеточной терапии в кардиологической клинике. В главе 18-ой подробно освещается проблема СК в развитии и регенерации скелетной мускулатуры. Кстати здесь было бы уместным при переиздании книги привести данные о результатах работ А.Р. Бабаевой, и проф. А.Н. Студитского, касающихся проблем регенерации и репарации скелетных мышц с позиций молекулярной биологии. В целом глава очень интересная, а применение СК при миопатиях имеет большие терапевтические перспективы.

В 19-ой главе книги, которая называется «От мезенхимальной стволовой клетки до пространственной организации костной ткани», подробно рассказывается о мезенхимальной СК, остеопрогениторных клетках, проостеобластах. Авторы останавливаются на анализе механизмов регуляции развития кости, а также клеточной терапии заболеваний костной системы. Весьма важной, на взгляд рецензентов, является 20-я глава. В ней подробно повествуется о развитии хрящевой ткани, сухожилий и связок. На рис. 20.1. приводится подробная схема развития клеток хряща из мезенхимы (хондрогенез). Рис 20.3. детально отражает экспериментальный протокол тканевой инженерии мышечка сустава. Глава 21-я отведена авторами книги для тщательной характеристики СК молочных и постоянных зубов. Утверждается, что зубная пульпа взрослого человека представляет легкодоступный источник стволовых/прогениторных клеток, который может в будущем найти применение в стоматологической клинике.

Глава 22-я монографии именуется «Роль стволовых клеток в развитии и ремоделировании почек при патологии». В ней идёт речь об участии СК в развитии почек, ремоделировании почки при почечной недостаточности, а также рассказывается о возможностях терапевтического применения СК при заболеваниях ренальной системы. СК, как убедительно показано в монографии, также могут использоваться для последующего развития методов генной терапии, которые имеют целью лечение генетически обусловленной патологии почек. Следующая глава книги посвящена роли СК в развитии, регенерации печени и терапии заболеваний этого органа. Результаты исследований, приведенных в настоящей главе, свидетельствуют о том, что в последние годы произошло открытие и осуществлена подробная характеристика арсенала СК как эндогенного, так и экзогенного по отношению к печени происхождения, которые имеют большие перспективы в лечении хронических заболеваний печени. 24-я глава рецензируемой

книги подробно освещает клетки-ведущие претенденты на роль СК лёгких. Здесь анализируется клеточный состав лёгочной ткани, а также дифференцировка клеток костного мозга в клетки лёгких. Отдельное место в тексте данной главы монографии отведено перспективам применения СК в терапии лёгочных заболеваний.

В предпоследней главе рецензируемой монографии даётся подробная характеристика патологии поджелудочной железы и анализируются современные актуальные и отдалённые перспективы применения СК для лечения инсулинзависимого сахарного диабета. Авторы заостряют внимание читателя на гистогенезе *pancreas*, регенерации островков поджелудочной железы, дифференцировке клеток печени и эпителия кишечника в клетки *pancreas*, а также мезенхимальных СК в β -клетки поджелудочной железы. Далее в главе рассказывается о пластичности клеток *pancreas* и клеточной терапии сахарного диабета в эксперименте и клинике. Последняя, 26-я глава книги, посвящена характеристике СК дигестивной системы: читателя информируют об СК пищевода и желудка, тонкого и толстого кишечника. Завершается глава сведениями о дифференцировке региональных СК различных тканей в клетки желудочно-кишечного тракта.

В компактном и ёмком заключении монографии подводятся итоги одного из ведущих направлений медицины двадцать первого века, которым может стать клиническое применение стволовых клеток, с репарационно-реабилитационным потенциалом которых связаны перспективы эффективного лечения ряда соматических и генетически обусловленных патологий человека. Книга содержит обширный глоссарий терминов и список сокращений, который, по мнению рецензентов, целесообразнее было бы поместить в начале монографии, чтобы он предшествовал её основному тексту. Сводный указатель литературы представляет собой весьма обширный (849 информационных источников!) перечень современных статей и монографий, опубликованных как в Украине, так и в странах ближнего и дальнего зарубежья. По мнению рецензентов монографии, все материалы, представленные в книге «Стволовые клетки. Свойства и перспективы клинического применения» весьма злободневны и, несмотря на высочайший потенциал технологий, базирующихся на стволовых клетках, для будущих исследователей и практических врачей остаётся ещё много «белых пятен», прежде чем эти прогрессивные технологии войдут в арсенал средств регенеративной медицины.

Книга представляет несомненный интерес как для научных работников – медиков и биологов, так и для практических врачей интересующихся перспективами дальнейшего развития медицины.

*Фролов В.М., доктор мед.наук, профессор,
Заслуженный деятель науки и техники Украины*

Пересадин Н.А., доктор мед.наук, профессор