

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

УДК 611.24 + 576.35

Геращенко С.Б., Чайковський Ю.Б. *, Дельцова О.І.

Сучасний погляд на стовбурові клітини органів дихальної системи дорослих і можливість їх участі в регенераційній терапії

Кафедра гістології, цитології та ембріології (зав. каф. – проф. С.Б. Геращенко)

ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”

*Кафедра гістології та ембріології (зав. каф. – член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., проф. Ю.Б. Чайковський)

Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Резюме. У статті представлені сучасні дані про стовбурові клітини органів дихання в дорослих. Розглядаються джерела і особливості будови стовбурових клітин та їхніх ніш у різних органах дихальної системи. Окреслені цілі регенераційної терапії легень. Обговорені питання виявлення та стимуляції місцевих (ендогенних) стовбурових клітин, можливості пересадки екзогенних клітин та імплантації, створених на матриці новоутворених органів (бронхи і трахея).

Ключові слова: стовбурові клітини, легені.

Оцінка стану відновлення стінки дихальних шляхів має основоположне значення для розуміння ремоделювання тканин при хронічних захворюваннях легень: хронічному бронхіті, муковісцидозі, емфіземі, хронічному обструктивному захворюванню легень [50, 9], тому в дослідженні стовбурових клітин легень спостерігається швидкий прогрес [48]. Лікування стовбуровими клітинами легень є перспективним, але, на жаль, маловивченим [14, 5].

У здорових людей дихальний епітелій відіграє роль бар'єру від зовнішніх шкідливих факторів. При захворюваннях епітелій перебудовується, його захисні реакції порушуються і тому швидкість відновлення епітелію набуває надзвичайно великого значення для пацієнтів із захворюваннями органів дихання. Повна регенерація епітелію - це складний процес, який передбачає двох партнерів – епітеліальні стовбурові клітини / клітини-попередниці і фактори, що здатні регулювати цей процес. Серед останніх значну роль відіграє позаклітинний матрикс із матричними металопротеїназами [16].

При розгляді відновлення дихальних шляхів і легень виникають певні труднощі. До них належить, перш за все, велика площа до оновлення. Легені є найскладнішим органом тканинної інженерії через їхню складну тривимірну структуру і наявність понад 40 видів клітин [27, 31, 32].

У дихальній системі повітроносні шляхи вистелені псевдобагатощаровим війчастим епітелієм (респіраторним), який у людини містить 7 типів клітин – війчасті, келихоподібні, вставні (низькі – базальні і високі – проміжні), щітчасті, бронхіолярні екзокриноцити (клітини Клара), ендокринні і дендритні (клітини Лангерганса) [1]. Саме базальні (низькі вставні) є камбіальними клітинами. Залози дихальної системи представлені слизовими і змішаними (клітини – гландулоцити: мукоцити, серомукоцити, міоепітеліоцити) та вивідними протоками (клітини – епітеліоцити), які відкриваються на поверхні епітелію. Власна пластинка епітеліального вистелення і підслизова основа складаються з пухкої сполучної тканини з характерними для неї клітинами: фібробластами, макрофагами, лаброцитами, лімфоцитами, плазмацитами та іншими. Крім цих клітин у кожному відділі дихальної системи містяться специфічні клітини: у нюховій ділянці носової порожнини – нюхові рецепторні, підтримувальні, базальні; у надгортаннику – клітини багатощарового плоского незрогового епітелію, у гортані – клітини хрящової (хондроцити і хондробласти), гладкої (гладкі міоцити) і посмугової м'язової тканини (м'язові волокна); у трахеї і бронхах – клітини хрящової і гладкої м'язової тканини, лімфоїдних вузликів (В- і Т-лімфоцити – лімфоїдна тканина, асоційована з бронхами, BALT-система); у легенях – в альвеолах (комірках) пневмоцити (альвеолоцити) I та II типу, ко-

міркові макрофаги, перегородкові клітини, у складі мікрогемосудин – ендотеліоцити. У легенях відновлення відбувається повільно і за умов норми триває біля 13 діб [29, 19, 59, 60].

Медицина регенераційної терапії легень нині спрямована на досягнення 3 цілей: 1. Виявлення та стимуляції місцевих (ендогенних) стовбурових клітин. 2. Пересадку екзогенних клітин, які могли би поліпшити стан хворого. 3. Імплантацію створених на матриці новоутворених органів (бронхи і трахея). Відсутність консенсусу щодо конкретних маркерів стовбурових клітин і клітин-попередниць обмежує можливість передачі досвіду досліджень між лабораторіями. Крім того, не доведено ефективності окремих методів клітинної терапії для корекції газообміну. Нарешті, не підтверджено можливість заміни цілого аутологічного органу в ролі довготривалого лікування. Ключовим питанням залишається зниження необхідності заміни легень за допомогою ендогенного клітинного “ремонт” [8].

Багато дослідників схиляються до думки щодо використання ендогенних стовбурових клітин дорослих у лікуванні захворювань легень [28, 5, 68] шляхом їхньої пересадки або стимуляції [48, 58].

Недавній прогрес у дослідженні стовбурових клітин у легенях включає в себе опис легеневих стовбурових клітин / клітин-попередниць, що беруть участь у гомеостазі та регенерації дихальної системи, але їхні фенотипові ознаки до цього часу не визначені [42]. Легені людини містять недиференційовані стовбурові клітини, які локалізуються в нішах проксимальних (трахея, бронхи) і дистальних (бронхіоли, альвеоли) відділів дихальних шляхів [34, 60, 25, 10, 17]. Ніші в бронхоальвеолярних переходах у людини і миші вміщують стовбурові клітини / клітини-попередниці і стромальні інтерстиціальні клітини – нещодавно названі телоцитами. Останні мають довгі відростки, які складаються з подомерів довжиною біля 200 нм, що мають розширені кінці – подоми (podoms), у яких при конфокальній мікроскопії виявлено с-комплект і CD34+. Вважають, що телоцити передають сигнали на сусідні клітини, змінюють їхню транскрипційну активність [63, 64] і можуть мати значення в патогенезі легневих захворювань [68].

Наведені переконливі докази, що стовбуровими нішами для нових стовбурових клітин / клітин-попередниць у дорослих є популяції клітин у підслизових залозах хрящової частини дихальних шляхів (трахея і бронхи) [36, 37]. Ці клітини здатні до диференціації в різних напрямках – на ендотеліальні та мезодермальні за походженням [21]. У бронхах джерелом відновлення епітеліоцитів є базальні клітини, для яких характерною є експресія цитокератину 5/14 і VCP-1p63. У розгалуженнях дрібних бронхів на бронхіоли роль стовбурових клітин відіграють клітини-попередниці Клара з маркером Scgb1a1, а в кінцевих бронхіолах – клітини Клара з маркером StipC/Scgb1a1 [20, 52].

Сигнальні шляхи мають вкрай важливе значення для процесів регенерації клітин легень різних епітеліальних ліній в їхній подальшій диференціації [26]. Але механізми їх диференціації на війчасті, келихоподібні і власне клітини Клара до цього часу невідомі [49, 56]. Є поодинокі роботи, в яких вказується, що при регенерації клітин Клара важливу роль

відіграє Notch-сигнальний шлях через стимулювання Hes5 і Pax6 експресії генів [45], а для їхньої проліферації та диференціації необхідний Sox2 [57]. При кокультивації стовбурових клітин епітелію дихальної системи з мезенхімальними клітинами легень [ErCAM (negative), Sca-1 (positive)] описані колонії епітеліальної, альвеолярної чи змішаної епітеліальних ліній і визначена експресія ними ErCAM (high), CD49f (positive), CD104 (positive), CD24 (low) [18]. Окремо слід наголосити на тому, що під час регенерації клітини мігрують від стовбурової ніші до місця їхньої постійної локалізації. Встановлено, що експресія STAT3 гальмує міграцію клітин, а комплекс STAT3 - глікопротеїн-30 виконує в клітині сигнальні функції, які необхідні для відновлення форми і кількості клітин бронхіального епітелію в автономному режимі після пошкодження [19].

E.L. Rawlins et al. [49] підкреслюють, що для трахеї, бронхіол і альвеол існують різні типи стовбурових клітин. Спірною є думка про те, що джерелом відновлення пневмоцитів в альвеолах слугують клітини-попередниці II типу альвеолоцитів [37, 54], хоча в експерименті зроблена вдала спроба трансплантувати альвеолоцити II типу щурам на моделі блеоміцинового фіброзу. Тобто, визначення способів активації ендогенних стовбурових клітин стоїть під першим номером сучасної регенераційної медицини тканин дихальних шляхів.

Другим напрямком відновної медицини, зокрема органів дихання, є пересадка екзогенних клітин ембріональних і дорослих стовбурових клітин. Ембріональні стовбурові клітини визнані "золотим стандартом" для дослідження плюрипотентності, диференціації та можливостей трансплантації. Однак традиційні методи для отримання ембріональних стовбурових клітин залежать від надлишків процедури екстракорпорального запліднення і не сумісні з поколінням генетично різноманітних пацієнтів або конкретних чи специфічних для хвороби стовбурових клітин. Щодо дорослих стовбурових клітин, то існує проблема їхньої кількості при отриманні потрібного матеріалу [7].

Проривом у біології стовбурових клітин є перетворення соматичних клітин людини на плюрипотентні клітини з використанням факторів їхнього "перепрограмування" (перші дослідження з 2006 року). Ці перепрограмовані клітини схожі на ембріональні стовбурові клітини, але вони не отримані з ембріонів і тому називаються "індуковані плюрипотентні стовбурові клітини". Великою перспективною для таких клітин є усунення негативних імунологічних впливів, оскільки вони отримані автономно. На даний момент ідеї, технології, логіка, безпека і корисність покоління цих стовбурових клітин призвели до їхнього використання при створенні моделей захворювань і випробуванні нових лікарських засобів, але в регенеративній медицині лише прокладаються шляхи до нових методів лікування індукованими плюрипотентними клітинами [13]. Використання таких клітин дозволить уникнути багатьох етичних проблем, пов'язаних з отриманням матеріалу від ембріонів, але виникають інші перешкоди в залежності від способів перепрограмування, наприклад при використанні вірусних векторів, клітини можуть стати онкогенами, існують труднощі в отриманні "чистих" популяцій індукованих плюрипотентних стовбурових клітин [23]. Використання сучасних методів вірусної трансдукції 4 транскрипційних факторів у перепрограмуванні робить ці клітини непридатними для терапевтичних цілей, тому що не відповідає вимогам безпечності [55].

Плюрипотентні стовбурові клітини можуть давати початок усім клітинним типам організму [12, 66]. Але наслідки перепрограмування на клітинному та генетичному рівні залишаються, в основному, невідомими [3]. Нині широко обговорюються питання дослідження перепрограмованих клітин і висловлюються різні за напрямком думки – від їхнього використання в ролі потужного засобу терапії різних хвороб до їхньої непридатності для регенеративної ме-

дицини [40, 11, 24]. Позитивним є те, що перепрограмовані клітини можуть бути персоналізовані для терапії кожного окремого пацієнта. Перед ученими стоїть важлива задача – визначення модулаторів перепрограмування [69]. Це можуть бути хімічні речовини з рекомбінантних білків або невеликі за розмірами синтетичні молекули, які спрямовані на конкретні сигнальні шляхи та механізми [7, 4, 70, 35]. І хоча у вченні про стовбурові клітини настала "ера індукованої плюрипотентності", зараз якраз виникла пауза для осмислення чи індуковані плюрипотентні клітини є істинним еквівалентом ембріональних стовбурових клітин [53].

У зв'язку з широким застосуванням у лікуванні хвороб різних органів і систем стовбурових клітин червоного кісткового мозку, як екзогенних клітин, подібні спроби були виконані щодо захворювань органів дихальної системи. Слід зауважити, що клітинна терапія є альтернативою трансплантації органів, а використання гемопоетичних стовбурових клітин визнане стандартом лікування лише злоякісних і генетичних порушень червоного кісткового мозку. Застосування всіх інших стовбурових клітин із лікувальною метою вивчається в експериментах і не належить до стандартів лікування стовбуровими клітинами [47].

Тому пошук і рекомендації для застосування стовбурових клітин у лікуванні захворювань органів дихальної системи, зокрема легень, знаходяться на стадії вивчення [6, 39]. Невдавні дослідження показали, що стовбурові клітини червоного кісткового мозку сприяють регенерації легень, що може бути потужним засобом для лікування нового покоління пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) [43]. При муковісцидозі приживлення таких стовбурових клітин було рідкісним [61]. V. Sublinvong, D.J. Weiss [62] зробили спроби експериментального (на мишах) обґрунтування лікування стовбуровими клітинами кістково-мозкового походження емфіземи легень, легеневого фіброзу, легеневої гіпертензії і гострого респіраторного дистрес-синдрому і встановили, що ці клітини проявляли паракринні ефекти, які стимулювали ангіогенез, модулювали місцеві запальні та імунні реакції. Водночас M.R. Loebinger, S.M. Janes [38] критично ставляться до використання дорослих стовбурових клітин червоного кісткового мозку в лікуванні захворювань легень. M. Gharaee-Kermani et al. [44] дотримуються думки, що пересадка стовбурових клітин червоного кісткового мозку небезпечна, тому що ці клітини можуть стимулювати надлишковий розвиток фіброblastів із подальшим прогресуванням фібротичних процесів у легенях.

Окремо слід зупинитися на проблемі лікування ХОЗЛ. ХОЗЛ нині є всесвітньою епідемією з 3 млн смертей щорічно. Згідно з даними літератури, протягом наступних 20 років смертність може збільшитися вдвічі [20]. До нових стратегій лікування ХОЗЛ належить вивчення ролі і використання тканинспецифічних стовбурових клітин і стовбурових клітин кістково-мозкового походження; позаклітинного матриксу і факторів росту [30, 46], оскільки лікування сучасними фармакологічними засобами цієї недуги не завжди високо-ефективне [33, 51]. В експериментах отримані певні позитивні результати, але існує небезпека виникнення пухлин [22]. Останньою надією лікування ХОЗЛ є трансплантація легень, але це супроводжується великими труднощами.

Третій напрям регенеративної медицини - імплантатія створених на матриці новоутворених органів - активно розвивається. Для основи при вирощуванні тканин і клітин нині використовуються різні види синтетичних і природних біополімерів (альгінат, колаген), безклітинна підслизова основа тонкої кишки і сечового міхура. Останнім часом використана безклітинна трахея мертвого донора для підтримки культури хрящової тканини. P. Macchiarelli в 2008 р. виконав першу трансплантацію трахеї, вирощену з власних стовбурових клітин пацієнта на безклітинній трахеї померлого донора [41]. У 2011 році його міжнародна команда вперше успішно імплантувала штучну трахею з автологічних клітин хворого -

36-річного чоловіка з пізньою стадією раку. Досягнуті успіхи в підготовці до пересадки ферментативно отриманої безклітинної матриці трахеї зі збереженими біомеханічними властивостями [15, 65]. Водночас, існує багато труднощів при заборі матеріалу, створення для вирощування умов, які імітують природне середовище [2].

Література

1. Гістологія людини / [підруч. для студентів вищих медичних навчальних закл. III-IV рівнів акредитації] / О.Д. Луцик, А.Й. Іванова, К.С. Кабак, Ю.Б. Чайковський. – Київ : Книга плюс. – 584 с.
2. Alberti C. Tissue engineering technologies: just a quick note about transplantation of bioengineering donor trachea and augmentation cystoplasty by de novo engineering bladder tissue / C. Alberti // *J. Chir.* – 2009. – Vol. 30(11–12). – P. 514–519.
3. Analysis of human and mouse reprogramming of somatic cells to induced pluripotent stem cells / S. Bone, I. Paramonov, M.J. Barreiro [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5(9). – P. e12664.
4. Andrews P.D. Discovering small molecules to control stem cell fate / P.D. Andrews // *Future Med. Chem.* – 2011. – Vol. 3(12). – P. 1539–1549.
5. Bertonecello I. Endogenous lung stem cells: what is their potential for use in regenerative medicine? I. Bertonecello, J.L. McQualter // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2010. – Vol. 4(3). – P. 349–362.
6. Bishop A.E. Pulmonary epithelium / A.E. Bishop, J.M. Polak // *Methods Enzymol.* – 2006. – Vol. 418. – P. 333–349.
7. Cell reprogramming expectations and challenges for chemistry in stem cell biology and regenerative medicine / L. Anastasia, G. Pelissero, B. Venerando [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2010. – Vol. 17(8). – P. 1230–1237.
8. Cell-based therapies for lung disease / O. Garcia, G. Carraro, S. Navarro [et al.] // *Br. Med. Bull.* – 2012. – Vol. 101. – P. 147–161.
9. Chen H. Bronchiolar progenitor cells / H. Chen, K. Matsumoto, B.R. Stripp // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6(7). – P. 602–606.
10. Chistiakov D.A. Endogenous and exogenous stem cells: a role in lung repair and use in airway tissue engineering and transplantation / D.A. Chistiakov // *J. Biomed. Sci.* – 2010. – Vol. 17. – P. 92.
11. Cohen D.E. Turning straw into gold : directing cell fate for regenerative medicine / D.E. Cohen, D. Melton // *Nat. Rev. Genet.* – 2011. – Vol. 12(4). – P. 243–252.
12. Current progress and potential practical application for human pluripotent stem cells / E.S. Philonenko, M.V. Shutova, I.V. Chestkov [et al.] // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 292. – P. 153–196.
13. Deng W. Exploiting pluripotency for therapeutic gain / W. Deng // *Panminerva Med.* – 2010. – Vol. 52(2). – P. 167–173.
14. Deriving respiratory cell types from stem cells / F. Olsson, M. Denham, T.J. Cole [et al.] // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* – 2007. – Vol. 2(3). – P. 197–208.
15. Development of bioengineering human larynx / S. Baiguera, A. Gonfiotti, M. Jaus [et al.] // *Biomaterials.* – 2011. – Vol. 32 (19). – P. 4433–4442.
16. Epithelial cell-extracellular matrix interactions and stem cells in airway epithelial regeneration / C. Coraux, J. Roux, T. Jolly [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5(6). – P. 689–694.
17. Evidence for human lungstem cells / J. Kajstura, M. Rota, S.R. Hail [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2011. – Vol. 364(19). – P. 1795–1806.
18. Evidence of an epithelial stem/progenitor cell hierarchy in the adult mouse lung / J.L. McQualter, K. Yuen, B. Williams [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 2010. – Vol. 107(4). – P. 1414–1419.
19. GP-130-STAT3 regulates epithelial cell migration and its required for repair of the bronchiolar epithelium / H. Kida, M.L. Muceniski, A.R. Thitoff [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 172(6). – P. 1542–1554.
20. Hackett T.L. Potential role of stem cells in management of COPD / T.L. Hackett, D.A. Knight, D.D. Sin // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2010. – Vol. 5. – P. 81–88.
21. Hayes M. Lungstem cells – from an evolving understanding to a paradigm shift? / M. Hayes, G.F. Curleg, J.G. Laffey // *Stem Cell Res. Ther.* – 2011. – Vol. 2(5). – P. 41.
22. Hind M. Is a regenerative approach viable for the treatment of COPD? / M. Hind, M. Maden // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 163(1). – P. 106–115.
23. How far are induced pluripotent stem cells from the clinic? / M. Li, M. Chen, W. Han [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2010. – Vol. 9(3). – P. 257–264.
24. Human stem cell research and regenerative medicine – present and future / V. Volarevie, B. Ljubic, P. Stojkovich [et al.] // *Br. Med. Bull.* – 2011. – Vol. 99. – P. 155–168.
25. Jiang J.X. Potential therapeutic application of adult stem cells in acute respiratory distress syndrome / J.X. Jiang, L. Li // *Clin J. Traumatol.* – 2009. – Vol. 12(4). – P. 228–233.
26. Kadzik R.S. Directing lung endoderm differentiation in pluripotent stem cells / R.S. Kadzik, E.E. Morrissy // *CellStem Cell.* – 2012. – Vol. 10(4). – P. 355–361.
27. Kannan S. Respiratory system cells and progenitors: overview, derivation, differentiation, carcinogenesis, regeneration and therapeutic application / S. Kannan, M. By // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* – 2006. – Vol. 1(1). – P. 37–46.
28. Kim C.B. Advancing the field of lung stem cell biology / C.B. Kim // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 12. – P. 3117–3124.
29. Kotton D.N. Lungstem cells: new paradigms // D.N. Kotton, R. Sumner, A. Fine // *Exp. Hematol.* – 2004. – Vol. 32(4). – P. 340–343.
30. Kubo H. Cell based therapy for COPD / H. Kubo // *Nihon Rinsho.* – 2007. – Vol. 65(4). – P. 740–747.
31. Kubo H. Molecular basis of lung tissue regeneration / H. Kubo // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 59(4). – P. 231–244.
32. Kubo H. Regenerative approach for COPD / H. Kubo // *Nihon Rinsho.* – 2011. – Vol. 69(10). – P. 1869–1872.
33. Kubo H. Tissue engineering for pulmonary diseases: insights from laboratory / H. Kubo // *Respirology.* – 2012. – Vol. 17(3). – P. 445–454.
34. Lensson J. Pulmonary stem cells and the inductor of tissue regeneration in the treatment of emphysema / J. Lesson, J. Stock // *Int. J. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2007. – Vol. 2(2). – P. 131–139.
35. Li W. Concise review. A chemical approach to control cell fate and function / W. Li, K. Jiang, S. Ding // *Stem Cells.* – 2012. – Vol. 30(1). – P. 61–68.
36. Liu X. Airway glandular development and stem cells / X. Liu, R.R. Drikel, J.F. Engelhardt // *Curr. Top. Dev. Biol.* – 2004. – Vol. 64. – P. 33–56.
37. Liu X. The glandular stem/progenitor cell niche in airway development and repair / X. Liu, J.F. Engelhardt // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5(6). – P. 682–688.
38. Loebinger M.R. Stem cells for lung disease / M.R. Loebinger, S.M. Janes // *Chest.* – 2007. – Vol. 132(1). – P. 279–285.
39. Loebinger M.R. Therapeutic potential of stem cells in lung diseases: progress and pitfalls / M.R. Loebinger, S. Aginap, S.M. Janes // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2008. – Vol. 114(2). – P. 99–108.
40. Lowry W.E. Roadblocks an route to the clinical application of induced pluripotent stem cells / W.E. Lowry, W.L. Quan // *J. Cell Sci.* – 2010. – Vol. 123 (pt5). – P. 643–651.
41. Macchiarini P. Bioartificial tracheobronchial transplantation / P. Macchiarini // *Regen. Med.* – 2011. – vol. 6 (6 Suppl.). – P. 14–15.
42. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / B. D'Agostino, N. Sullo, D. Sinicalco [et al.] // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2010. – Vol. 10(5). – P. 681–687.
43. Martin U. Methods for studying stem cells: adult stem cells for lung repair / U. Martin // *Methods.* – 2008. – Vol. 45(2). – P. 121–132.
44. New insights into the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a potential role for stem cells in the lung parenchyma and implications for therapy / M. Gharaee-Kermani, M.R. Gyetko, B. Hu [et al.] // *Pharm. Res.* – 2007. – Vol. 24(5). – P. 819–841.
45. NOTCH1 is Required for Regeneration of Clara cells During Repair of Airway Injury / Y. Xing, A. Li, Z. Borok [et al.] // *Stem Cells.* – 2012. – Vol. 30(5). – P. 946–955.
46. Ohnishi S. Tissue regeneration as next-generation therapy for COPD-potential applications / S. Ohnishi, N. Nagaya // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2008. – Vol. 3(4). – P. 509–514.
47. Perez Lopez S. Advances in stem cell therapy / S. Perez Lopez, J. Otero Hernandez // *Adv. Exp. med. Biol.* – 2012. – Vol. 741. – P. 290–313.
48. Rawlins E.L. Lung epithelial progenitor cells: lessons from development / E.L. Rawlins // *Proc. Am. Thorac Soc.* – 2008. – Vol. 5(6). – P. 675–681.
49. Rawlins E.L. The role of Scgb1a⁺ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar epithelium / E.L. Rawlins // *Cell Stem Cell.* – 2009. – Vol. 4(6). – P. 525–534.
50. Regeneration of injured airway epithelium / E. Puchelle, P. de Simple, R. Haig [et al.] // *Ann. Pharm. Fr.* – 2006. – Vol. 64(2). – P. 107–113.
51. Rennard S.I. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / S.I. Rennard, K. Wachenfeldt // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2011. – Vol. 8(4). – P. 368–375.
52. Reynolds S.D. Clara cell: progenitor for the bronchiolar epi-

thelium / S.D. Reynolds, A.M. Malkinson // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2010. – Vol. 42(1). – P. 1–4.

53. Robinton D.A. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy / D.A. Robinton, G.Q. Daley // Nature. – 2012. – Vol. 481 (7381). – P. 295–305.

54. Roomans G.M. Tissue engineering and the use of stem/progenitor cells for airway epithelium repair / G.M. Roomans // Eur. Cell Mater. – 2010. – Vol. 19. – P. 284–299.

55. Sidhu K.S. New approaches for the generation of induced pluripotent stem cells / K.S. Sidhu // Expert. Opin. Biol. Ther. – 2011. – Vol. 11(5). – P. 569–579.

56. Signaling via Alk5 controls the ontogeny of lung Clara cells / Y. Xing, C. Li, A. Li [et al.] // Development. – 2010. – Vol. 137 (5). – P. 825–833.

57. Sox2 is required for maintenance and differentiation of bronchiolar Clara, ciliated, and goblet cells / D.H. Tompkins, V. Besnard, A.W. Lange [et al.] // PLoS One. – 2009. – Vol. 12. – P. e8248.

58. Stem/progenitor cells in lung development, injury, repair, and regeneration / D. Warburton, L. Perin, R. Defilippo [et al.] // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2008. – Vol. 5(6). – P. 703–706.

59. Stripp B.R. Maintenance and repair of the bronchiolar epithelium / B.R. Stripp, S.D. Reynolds // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2008. – Vol. 5(3). – P. 328–333.

60. Stripp B.R. Hierarchical organization of lung progenitor cells: is there an adult lung tissue stem cell? / B.R. Stripp // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2008. – Vol. 5(6). – P. 695–698.

61. Sueblinvong V. Cell therapy approaches for lung diseases: current status / V. Sueblinvong, D.J. Weiss // Curr. Opin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 9(3). – P. 268–273.

62. Sueblinvong V. Stem cells and cell therapy approaches in lung biology and diseases / V. Sueblinvong, D.J. Weiss // Transl. Res. – 2010. – Vol. 156(3). – P. 188–205.

63. Telocytes and putative stem cells in the lungs: electron microscopy, electron tomography and laser scanning microscopy / L.M. Popescu, M. Gherghiceanu, L.C. Susin [et al.] // Cell Tissue Res. – 2011. – Vol. 345(3). – P. 391–403.

64. Telocytes in trachea and lungs / Y. Zheng, H. Li, C.G. Manole [et al.] // J. Cell Mol. Med. – 2011. – Vol. 15(10). – P. 2262–2268.

65. Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study / P. Jungebluth, E. Alici, S. Bagiguera [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 378 (9808). – P. 1997–2004.

66. Wang P. Mechanism and methods to induce pluripotency / P.

Wang, J. Na // Protein Cell. – 2011. – Vol. 2(10). – P. 792–799.

67. Xian W. Adult stem cells underlying lung regeneration / W. Xian, F. McKeon // Cell Cycle. – 2012. – Vol. 11(5). – P. 887–894.

68. Zheng Y. Telocyte morphologies and potential roles in diseases / Y. Zeng, C. Bai, X. Wang // J. Cell Physiol. – 2012. – Vol. 227(6). – P. 2311–2317.

69. Zhou H. Evolution of induced pluripotent stem cell technology / H. Zhou, S. Ding // Curr. Opin. Hematol. – 2010. – Vol. 17(4). – P. 276–280.

70. Zhu S. Chemical strategies for stem cell biology and regenerative medicine / S. Zhu, W. Wei, S. Ding // Annu. Rev. Biomed. Eng. – 2011. – Vol. 13. – P. 73–90.

Геращенко С.Б., Чайковский Ю.Б., Дельцова Е.И.

Современный взгляд на стволовые клетки органов дыхательной системы взрослых и возможность их участия в регенерационной терапии

Резюме. В обзоре литературы представлены современные данные о стволовых клетках органов дыхания у взрослых. Рассматриваются источники и особенности строения стволовых клеток и их ниш в разных органах дыхательной системы. Очерчены цели регенерационной терапии легких. Обсуждены вопросы выявления и стимуляции местных (эндогенных) стволовых клеток, возможности пересадки экзогенных клеток и имплантации созданных на матрице новообразованных органов (бронхи и трахея).

Ключевые слова: *стволовые клетки, легкие.*

S.B. Geraschenko, Yu.B. Chaikovsky, O.I. Deltsova

Modern View on Stem Cells of Organs of Respiratory System of Adults and Possibility of their Participating in Regeneration Therapy

Summary. In the review of literature, modern data about the stem cell of respiratory apparatus for adults are presented. Sources and features of structure of stem cells and their niches are examined in the different organs of the respiratory system. The aims of regeneration therapy of lungs are outlined. Issues of exposure and stimulation of local (endogenous) stem cells, possibilities of transplantation of exogenous cells and implantation of the organs (bronchial tubes and trachea), created on a matrix, are discussed.

Keywords: *stem cell, lungs.*

Надійшла 28.01.2013 року.

Скальный А.В.

Концепция биоэлементов и основные постулаты биоэлементологии

Институт биоэлементологии, Москва, Россия

Резюме. В статье предлагается концепция биоэлементов и основные постулаты биоэлементологии. Известно, что химические элементы существуют в организме не сами по себе, а в форме определенных физико-химических ансамблей (единиц). Такие единицы предлагается называть биоэлементами: элементарными единицами функционирования живой материи, которые являются биологически активными комплексами химических элементов в виде атомов, ионов или наночастиц с органическими соединениями экзогенного или биогенного происхождения, находящихся под влиянием физических факторов среды. Научную дисциплину, изучающую биоэлементы, предлагается называть биоэлементологией. Эта дисциплина может заложить основу для интеграции биоорганической химии, бионеорганической химии, биофизики, молекулярной биологии и других частей науки о жизни.

Ключевые слова: *биоэлемент, биоэлементология, естественные науки, интегративная концепция.*

Постановка проблемы и анализ последних исследований.

Биологическая роль микроэлементов стала интенсивно изучаться во второй половине XX в. была открыта эссенциальность для живых организмов около 20 химических элемен-

тов, углублено изучение токсических и канцерогенных свойств целого ряда микроэлементов, созданы десятки тысяч лекарств и биологически активных добавок к пище, содержащих микроэлементы, и специально обогащенных ими продуктов. Но «отсутствие комплексного подхода стало ахиллесовой пятой изучения микроэлементов в биологии» [5, 38].

Однако, по нашему глубокому убеждению, новые достижения в этом направлении возможны на основе синергизма достижений биоорганической и бионеорганической химии, дисциплин сыгравших как несомненно положительную роль в современной биологической химии, так и в определенной степени отрицательную вследствие искусственного разделения и дельного изучения единой науки, исследующей биологическую роль всех химических элементов – от органогенов (O, H, N, C) до ультрамикроэлементов, а также протеомики, геномики, транскриптомики, металломики и других «омик», бурно развивающихся в последние десятилетия.

Стремление к интеграции «органического» и «неорганического» подходов в изучении биологической роли