

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ: НА ПОДСТУПАХ К НАУЧНОМУ ПОДХОДУ

© С. В. Яргин

*Российский университет дружбы народов, Москва;
электронный адрес: sjargin@mail.ru*

В настоящее время на тему о стволовых клетках и клеточной терапии опубликовано большое число статей. В них наблюдается противоречие: в текстах рекламного характера речь идет о замещении поврежденных клеток, омоложении и т. п., а в научных статьях подчас сомнительный эффект объясняют паракринными или иммуномодулирующими механизмами, секрецией цитокинов и факторов роста. Однако если введение клеточных супензий на самом деле эффективно, то более выраженного паракринного эффекта следовало бы ожидать от дифференцированных клеток с требуемыми характеристиками секреторной активности, а не от стволовых клеток с их минимальным уровнем дифференцировки и специализации. Предлагается изучить опыт некоторых стран, где в последнее время были введены ограничения на практическое использование методов клеточной терапии, эффективность которых не доказана.

Ключевые слова: стволовые клетки, клеточная терапия, клеточная дифференцировка.

Стволовые клетки (СК) и клеточная терапия — одна из самых популярных тем последних лет. Повышенному интересу способствуют чередование в некоторых публикациях термина СК со словом «омоложение» (Борисов, 2006; Попов, 2008) или утверждения вроде «безнадежно больным вводятся СК, которые улучшают и продлевают качество их жизни» (Борисов, 2006). Предполагается, что после имплантации клетки-потомки СК под действием микроокружения могут дифференцироваться в специализированные клеточные элементы соответствующей ткани. Однако подобные предположения не подтверждаются в случае имплантации самой стволовой из всех стволовых клеток — оплодотворенного яйца. Так, в эксперименте самой природы, называемом вненаточной беременностью, не происходит дифференцировки эмбриональных клеток в направлении окружающих тканей, а развиваются эмбрион и плодные оболочки. Проникновение зародышевых структур в окружающие ткани происходит путем инвазии трофобласта, а не миграции отдельных клеток в интактную ткань. Имплантация эмбриональных СК может привести к образованию тератомы (Blum, Venkenisty, 2009).

Из общей патологии известно, что локальное размножение клеток ведет к формированию узелка. В настоящее время невозможно представить себе механизм, с помощью которого СК могли бы внедряться в зрелую ткань (сердечную мышцу, печень, нервную, хрящевую ткань и т. п.) и проникать в патологически измененные участки, в которых предполагается потребность в них. Морфологических подтверждений замещения клеток с образованием незрелых тканевых компонентов после имплантации СК не находят, хотя, казалось бы, их можно было бы увидеть в эксперименте, когда исследователь имеет возможность выполнить морфологическое исследование в любое время

после имплантации. В некоторых обзорах литературы говорится, что у человека «трудно» доказать дифференцировку СК в функционирующие клетки, например кардиомиоциты (George, 2010) или нейроны (Harting et al., 2009). В целом необходимо отметить недостаток достоверной информации по выживаемости, миграции и интеграции СК (Li et al., 2010).

В фундаментальных исследованиях речь идет об альтернативных механизмах действия клеточной терапии: иммуномодулирующем (Uccelli et al., 2008; Tyndall, Gratwohl, 2009), паракринном (LaPar et al., 2009) и др. Происходит подмена тезиса: в рекламных и коммерческих текстах речь идет о замещении поврежденных клеток стволовыми, об омоложении, о реконструкции мозга, о размягчении рубцов и включении их в работу миокарда после клеточной терапии (Борисов, 2006). А в статьях более высокого научного уровня подчас сомнительный лечебный эффект с помощью СК объясняют паракринными или иммуномодулирующими механизмами (Joggerst, Hatzopoulos, 2009), стимулирующим действием продуктов клеточного распада (Парлюк и др., 2008) и др. Если клеточные супензии обладают лечебным действием, то неизвестно, почему нужно использовать именно СК с их минимальной дифференцировкой. Эффекта следовало бы ожидать от более зрелых клеток с требуемыми характеристиками секреторной активности, не говоря уже о продуктах клеточного распада.

Несмотря на многочисленные публикации, сомнения в действенности и безопасности клеточной терапии остаются прежними. Аллогенная трансплантация СК, что бы под ней ни подразумевалось, представляет собой введение чужеродного белка, которое может вызвать иммунные реакции (Mishra, 2008; Tasso, Pennesi, 2009). В связи с этим настораживают сообщения о клеточной терапии

заболеваний с возможным участием в патогенезе иммунных факторов, например язвенного колита и болезни Крона (Коноплянников и др., 2009) или дилатационной кардиомиопатии (Кириллов и др., 2007). СК «имплантируют» не только внутривенно, но и внутриорганно, под оболочки спинного мозга (Зайцев и др., 2006), с помощью ангиографических процедур (Кириллов и др., 2007; Schonhard, Hatzopoulos, 2010) и хирургических операций, что само по себе сопряжено с риском осложнений. Что касается «аутотрансплантации» СК, то эта процедура часто представляет собой не что иное, как аутогемотрансфузию или аутотрансплантацию с внутривенным (или иным) введением клеток собственного костного мозга или фракций крови типа лейкоконцентратов (Мхеидзе и др., 2007). Аутогемотрансфузия, конечно, безопаснее аллотрансплантации, но польза от этой процедуры сомнительна (за исключением восстановления популяции кроветворных клеток после химиотерапии и других давно известных областей применения). Смешение понятий, очевидно, служит коммерческим целям: химиотерапию (например, расеянного склероза) с последующей аутогемотрансфузией (Шевченко и др., 2008; Новик и др., 2009) называют терапией стволовыми клетками.

Морфологу трудно представить себе механизмы проникновения СК в ткани в ходе клеточной терапии различных заболеваний. Например, при лечении артроза имплантированным клеткам пришлось бы перемещаться в плотном бессосудистом матриксе гиалинового хряща. Даже если предположить, что СК гнездятся в поверхностных дефектах суставного хряща, размножаются там и продуцируют межклеточное вещество, остается непонятным, каким образом достигаются гладкость и конгруэнтность суставных поверхностей. Непонятно, почему экзогенные СК, если они размножаются и продуцируют матрикс, не образуют разрастаний, которые крошились бы в полость сустава, способствуя его дисфункции и воспалению. Что касается, например, цирроза печени (Lorenzini, Andreone, 2007), то для его клеточной терапии трудно сформулировать теоретическое обоснование, поскольку гепатоциты способны к митозу, а при циррозе наблюдается их гиперрегенерация, ведущая к формированию узлов-регенераторов.

В публикациях, посвященных клеточной терапии цирроза печени, предполагается дифференцировка мезенхимных СК в гепатоциты (Dai et al., 2009), но не обсуждается возможность их дифференцировки в стромальные фибробласты, что было бы более естественным для клеток мезенхимного происхождения в соответствии с представлениями о специфичности зародышевых листков и дивергентного развития тканей (Хлопин, 1946, 1959). Подобная дифференцировка вместо лечебного эффекта могла бы ускорить прогрессирование фиброза и цирроза печени. Не менее трудно представить себе механизм встраивания СК или их потомства в миокард, где многоядерные кардиомиоциты формируют анастомозирующую трехмерную структуру. Поэтому участие СК в регенерации миокарда подвергается сомнению (Mishra, 2008) и предполагаются другие механизмы лечебного действия СК, например улучшение васкуляризации ишемизированного участка при инфаркте миокарда (Martin-Rendon et al., 2008). Польза от такой васкуляризации, если она действительно имеет место, сомнительна, поскольку ишемия обычно вызывается обструкцией расположенных в эпикарде крупных сосудов. Поэтому ослаблению ишемии могут способствовать функционирующие коллатериали, но

не местное усиление микроциркуляции (Schaper, Buschmann, 1999; Nagy et al., 2003).

Лечебное действие СК связывают также с активацией клеток-предшественников и паракринной функцией СК (Mishra, 2008; LaPar et al., 2009). Однако, как отмечалось выше, нет никаких оснований предполагать избирательную способность СК к оказанию влияния на микроокружение посредством паракринного или другого действия. Эти функции должны быть более развитыми у дифференцированных клеток. Во всяком случае, эксперименты с суспензиями зрелых клеток были бы проще и дешевле. В целом механизм лечебного действия СК при инфаркте миокарда остается неясным (Martin-Rendon et al., 2008). Возможность замещения клеток подвергается сомнениям также в неврологии (Harting et al., 2009; Shihabuddin, Aubert, 2010).

В 2009 г. Министерство здравоохранения КНР приняло ряд мер, направленных на прекращение практического использования методов с недоказанной клинической эффективностью, в том числе клеточной терапии (Qiu, 2009). По-видимому, соответствующим учреждениям нашей страны стоило бы изучить этот опыт. Аналогичное решение было принято Министерством здравоохранения Болгарии в отношении сомнительных методик клеточной терапии неврологических заболеваний (Rossbauer, 2008). В некоторых лечебных учреждениях больные или их родственники платят крупные суммы денег, и ценный клинический опыт оказывается потерянным для науки: материально заинтересованные исследователи часто склонны к завышению положительного эффекта и занижению данных об осложнениях. В качестве возражения против запретительных мер можно услышать, что у тяжелых больных отбирают последнюю надежду. Ответ на это может быть только один: лечение с помощью методов, эффективность которых требует доказательств, должно проводиться бесплатно на основании научного обоснованных показаний в рамках научно-исследовательских программ. Только таким образом можно обеспечить объективный характер исследования и публикации результатов.

Список литературы

- Борисов К. 2006. Стволовые клетки: правда и мифы. СПб.: Наука и техника. 276 с.
- Зайцев А. Ю., Красавин И. В., Брюховецкий А. С., Ярыгин В. Н., Фадеев А. В. 2006. Динамика клинико-электронейромиографических показателей у пациентов с хроническим повреждением спинного мозга при лечении аутогенными гемопоэтическими стволовыми (CD 34+) клетками. Клеточная трансплантация и тканевая инженерия. 1 (3) : 48—53.
- Кириллов А. М., Фатхудинов Т. Х., Дьячков А. В., Коротеев А. В., Гольдштейн Д. В., Бочков Н. П. 2007. Трансплантация аллогенных клеток при лечении пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Клеточные технологии в биологии и медицине. 4 : 226—230.
- Коноплянников А. Г., Князев О. В., Лазебник Л. В., Цыб А. Ф. 2009. Экспериментальное обоснование и клинический опыт клеточной терапии методом системной трансплантации аллогенных мезенхимных стволовых клеток при язвенном колите и болезни Крона. В кн.: Сборник тезисов «Аутологичные стволовые клетки. Экспериментальные и клинические исследования». М.: МГУ. 33—34.
- Мхеидзе Д. М., Гришина В. В., Мелкова К. Н. 2007. Заготовка гемопоэтических стволовых клеток. Методическая рекомендация. Утвержден Федеральным медико-биологическим агентством России. М. 32 с.

- Новик А. А., Ионова Т. И., Иванов Р. А. 2009. Аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток — новый метод лечения рассеянного склероза. СПб.: Береста. 56 с.*
- Парлюк О. В., Селедцов В. И., Рабинович С. С. 2008. Результаты клеточной терапии, примененной в системе интенсивного лечения травматических ком. Клеточная трансплантация и тканевая инженерия. 3 (3) : 51—55.*
- Попов Л. С. 2008. Горизонты некоторых генетических успехов на пути к биомедтехнологиям. М.: Новый ключ. 199 с.*
- Хлопин Н. Г. 1946. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. Л.: Изд-во АН СССР. 487 с.*
- Хлопин Н. Г. 1959. Развитие многоклеточной и тканевой организаций животных. Цитология. 1 (5) : 486—493.*
- Шевченко Ю. Л., Новик А. А., Кузнецов А. Н. 2008. Трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе. Клеточная терапия и трансплантация. 1 (2) : 15—16.*
- Blum B., Benvenisty N. 2009. The tumorigenicity of diploid and aneuploid human pluripotent stem cells. Cell Cycle. 8 : 3822—3830.*
- Dai L. J., Li H. Y., Guam L. X., Ritchie G., Zhou J. X. 2009. The therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic cirrhosis. Stem Cell Res. 2 : 16—25.*
- George J. C. 2010. Stem cell therapy in acute myocardial infarction: a review of clinical trials. Transl. Res. 155 : 10—19.*
- Harting M. T., Jimenez F., Xue H., Fischer U. M., Baumgartner J., Dash P. K., Cox C. S. 2009. Intravenous mesenchymal stem cell therapy for traumatic brain injury. J. Neurosurg. 110 : 1189—1197.*
- Joggerst S. J., Hatzopoulos A. K. 2009. Stem cell therapy for cardiac repair: benefits and 1 barriers. Expert Rev. Mol. Med. 11 : e20.*
- LaPar D. J., Kron I. L., Yang Z. 2009. Stem cell therapy for ischemic heart disease: where are we? Curr. Opin. Organ. Transplant. 14 : 79—84.*
- Li S. C., Tachiki L. M., Luo J., Dethlefs B. A., Chen Z., Loudon W. G. 2010. A biological global positioning system: considera-*
- tions for tracking stem cell behaviors in the whole body. *Stem Cell Rev.* 6 : 317—333.
- Lorenzini S., Andreone P. 2007. Stem cell therapy for human liver cirrhosis: a cautious analysis of the results. *Stem Cells.* 25 : 2383—2384.*
- Martin-Rendon E., Brunskill S. J., Hyde C. J., Stanworth S. J., Mathur A., Watt S. M. 2008. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *Eur. Heart J.* 29 : 1807—1818.*
- Mishra P. K. 2008. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of heart failure: is it all paracrine actions and immunomodulation? *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 9 : 122—128.*
- Nagy J. A., Dvorak A. M., Dvorak H. F. 2003. VEGF-A(164/165) and PIGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc. Med.* 13 : 169—175.*
- Qiu J. 2009. China clamps down on controversial therapies. *Lancet.* 373 : 1834—1835.*
- Rossbauer M. 2008. Unproven stem-cell therapy ban. *Nature.* 452 : 923.*
- Schaper W., Buschmann I. 1999. VEGF and therapeutic opportunities in cardiovascular diseases. *Curr. Opin. Biotechnol.* 10 : 541—543.*
- Schoenhard J. A., Hatzopoulos A. K. 2010. Stem cell therapy: pieces of the puzzle. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 3 : 49—60.*
- Shihabuddin L. S., Aubert I. 2010. Stem cell transplantation for neurometabolic and neurodegenerative diseases. *Neuropharmacology.* 58 : 845—854.*
- Tasso R., Pennesi G. 2009. When stem cells meet immunoregulation. *Int. Immunopharmacol.* 9 : 596—598.*
- Tyndall A., Gratwohl A. 2009. Adult stem cell transplantation in autoimmune disease. *Curr. Opin. Hematol.* 16 : 285—291.*
- Uccelli A. T., Moretta L., Pistoia V. 2008. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 8 : 726—736.*

Поступила 12 IV 2010

STEM CELLS AND CELL THERAPY: ON THE EVE OF SCIENTIFIC APPROACH

S. V. Jargin

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;
e-mail: sjargin@mail.ru

Cell therapy and the stem cells (SC) have become a popular topic during last time. The theme is cluttered with numerous publications of questionable reliability. Not all methods applied in praxis are founded on evidence-based research. In the abundant literature, there is a gap between the supposed SC's healing properties associated with their capability to migrate to and engraft in injured tissue, and lack of clear morphological evidence thereof. Accordingly, there is a gap between advertising and the better part of professional literature: the former speaks about rejuvenation of tissues, and the latter explains sometimes questionable therapeutic effects by paracrine or immunomodulating mechanisms, secretion of cytokines and growth factors. However, a SC is an undifferentiated cell, and a specific and efficient paracrine function can hardly be awaited from it as compared to others, more differentiated cells. It should be noted in conclusion that the main problem with the SC and cell therapy is commercial influence. Probably, experience of some foreign countries should be studied, where moves have been made to stop the use of unproven treatments, including some stem cell therapy.

Key words: stem cells, cell therapy, cell differentiation.