

УДК: 616-003.9, 616-001, 616-001.1, 616-001.3, 616-001.4, 616-001.5, 616-001.6, 616-001.7, 616.5-089-74, 614.8.086, 614.82, 614.87

РЕГЕНЕРАЦИЯ ЧЕЛОВЕКА – РЕАЛЬНОСТЬ НАШИХ ДНЕЙ

Бадертдинов Р.Р.

*Стерлитамакская государственная педагогическая академия им. Зайнаб Бишевой,
Стерлитамак, e-mail: aash.2011@yandex.ru*

В работе приводится краткий обзор достижений регенеративной медицины. Что представляет из себя регенеративная медицина, насколько реально применение ее разработок в нашей жизни? Как скоро мы сможем воспользоваться ими? На эти и другие вопросы сделана попытка ответить в данной работе.

Ключевые слова: регенерация, регенеративная медицина, стволовые клетки, цитогены, восстановление, генетика, наномедицина, геронтология

REGENERATION OF A MAN IS THE REALITY OF OUR DAYS

Badertdinov P.P.

Sterlitamak State Pedagogical Academy n.a. Zaynab Biisheva, Sterlitamak, e-mail: aash.2011@yandex.ru

This study offers a brief review of achievements in the field of regenerative medicine. What is the regenerative medicine? Can its developments be really used in our everyday life? How soon could we make use of them? The attempts to answer these and other questions are submitted in this study.

Keywords: regeneration, regenerative medicine, stem cells, cytogenes, recovery, genetics, nanomedicine, gerontology

Что мы знаем о регенеративной медицине? Для большинства из нас тема регенерации и все, что с этим связано, прочно ассоциируется с фантастическими сюжетами художественных фильмов. И действительно, из-за малой информированности населения, что весьма странно, учитывая неизменную актуальность и жизненную важность данного вопроса, у людей сложилось достаточно устойчивое мнение: репаративная регенерация – это выдумки сценаристов и писателей-фантастов. Но так ли это? Действительно ли возможности регенерации у человека чей-то вымысел, с целью создать более изощренный сюжет?

До недавнего времени считалось, что возможность репаративной регенерации организма, происходящей после повреждения или утраты какой-либо части тела, была утрачена практически всеми живыми организмами в процессе эволюции и, как следствие, усложнения строения организма, кроме некоторых существ, включая амфибий. Одним из открытий, сильно поколебавшим этот догмат, стало обнаружение гена p21 и его специфических свойств: блокирование регенеративных возможностей организма, группой исследователей из Вистарского Института, штат Филадельфия, США (The Wistar Institute, Philadelphia).

Эксперименты на мышах показали, что организм грызунов, с отсутствующим геном p21 может регенерировать утраченные или поврежденные ткани. В отличие от обычных млекопитающих, у которых раны заживают путем образования шрамов,

у генетически модифицированных мышей с поврежденными ушами на месте раны образуется бластема – структура, связанная с быстрым ростом клеток. В ходе регенерации из бластемы образуются ткани восстанавливающегося органа.

По словам ученых, при отсутствии гена p21 клетки грызунов ведут себя как регенерирующие эмбриональные стволовые клетки. А не как зрелые клетки млекопитающих. То есть, они скорее выращивают новую ткань, чем восстанавливают поврежденную. Здесь будет уместно вспомнить, что такая же схема регенерации присутствует и у саламандр, обладающих возможностью отращивать заново не только хвост, но и утерянные конечности, или у планарий, ресничных червей, которых можно разрезать на несколько частей, и из каждого кусочка вырастет новая планария.

По осторожным замечаниям самих исследователей, следует вывод, что теоретически, отключение гена p21 может запускать аналогичный процесс и в человеческом организме. Безусловно, стоит отметить и тот факт, что ген p21 тесно связан с другим геном, p53, который контролирует деление клеток и препятствует образованию опухолей. В обычных взрослых клетках организма p21 блокирует деление клеток в случае повреждения ДНК, поэтому у мышей, у которых он был отключен, больше риск возникновения рака.

Но хотя исследователи действительно обнаружили большие повреждения ДНК в ходе эксперимента, они не нашли следов

рака: напротив, у мышей усилился механизм апоптоза, программируемого «суицида» клеток, который также защищает от возникновения опухолей. Такая комбинация может позволять клеткам делиться быстрее, не превращаясь в «раковые».

Избегая далеко идущих выводов, все же отметим, что сами исследователи говорят лишь о временном отключении этого гена с целью ускорения регенерации: «While we are just beginning to understand the repercussions of these findings, perhaps, one day we'll be able to accelerate healing in humans by temporarily inactivating the p21 gene». Перевод: «В данный момент мы только начинаем понимать все последствия наших открытий, и возможно, когда-нибудь мы сможем ускорять исцеление людей, временно инактивируя ген p21» [1].

И это лишь один из многих возможных путей. Рассмотрим другие варианты. Например, один из наиболее известных и раскрытых, отчасти с целью получения большой прибыли различными фармацевтическими, косметическими и другими компаниями – стволовые клетки (СК). Наиболее часто упоминаются при этом эмбриональные стволовые клетки. Об этих клетках слышали многие, с их помощью зарабатываются большие деньги, многие приписывают им поистине фантастические свойства. Так что же они из себя представляют. Попробуем внести некоторую ясность в этот вопрос.

Эмбриональными стволовыми клетками (ЭСК) называют ниши непрерывно размножающихся стволовых клеток внутренней клеточной массы, или эмбриопласта, бластоцисты млекопитающих. Из этих клеток может развиваться любой тип специализированных клеток, но не самостоятельный организм. Эмбриональным стволовым клеткам функционально эквивалентны линии эмбрионально зародышевых клеток, полученных из первичных клеток эмбриона. Отличительные свойства эмбриональных стволовых клеток – возможность поддерживать их в культуре в недифференцированном состоянии в течение неограниченного времени и их способность развиваться в любые клетки организма. Способность ЭСК давать начало большому количеству различных типов клеток делает их полезным инструментом базовых научных исследований и новым источником клеточных популяций для новых методов терапии. Термин «линия эмбриональных стволовых клеток» относится к ЭСК, ко-

торые в течение долгого времени (месяцев и лет) поддерживались в культуре в лабораторных условиях, при которых происходила пролиферация без дифференцировки. Есть несколько хороших источников базовой информации о стволовых клетках, хотя опубликованные обзорные статьи быстро устаревают. Один из полезных источников информации – сайт Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health (NIH), USA) [2].

Характеристики различных популяций стволовых клеток и молекулярные механизмы, которые поддерживают их уникальный статус, все еще изучаются. На данный момент выделяют два основных типа стволовых клеток – это взрослые и эмбриональные стволовые клетки. Выделим три важные особенности, которые отличают ЭСК от клеток других типов:

1. ЭСК экспрессируют такие факторы, связанные с плюрипотентными клетками, как Oct4, Sox2, Tert, Utf1 и Rex1 (Carpenter and Bhatia 2004).

2. ЭСК – это неспециализированные клетки, которые могут дифференцироваться в клетки со специальными функциями.

3. ЭСК могут самообновляться путем многократных делений.

ЭСК поддерживаются *in vitro* в недифференцированном состоянии путем точного соблюдения определенных условий культивирования, которые включают присутствие препятствующего дифференцировке фактора ингибирования лейкемии LIF (leukemia inhibitory factor). Если LIF удалить из среды, ЭСК начинают дифференцироваться и образуют сложные структуры, которые называются эмбриональными телами и состоят из клеток различного типа, в том числе эндотелиальных, нервных, мышечных и гемопоэтических клеток – предшественников [3, 4].

Отдельно остановимся на механизмах работы и регуляции стволовых клеток. Особые характеристики стволовых клеток определяются не одним геном, но целым их набором. Возможность идентификации этих генов непосредственно связана с разработкой метода культивирования эмбриональных стволовых клеток *in vitro*, а также с возможностью использования современных методов молекулярной биологии (в частности, использование фактора ингибирования лейкемии LIF).

В результате совместных исследований компаний Geron Corporation и Celera Genomics были созданы библиотеки кДНК

недифференцированных ЭСК и частично дифференцированных клеток (кДНК получают путем синтеза на основе молекулы иРНК, комплиментарной молекулы ДНК при помощи фермента обратной транскриптазы). При анализе данных по секвенированию нуклеотидных последовательностей и экспрессии генов было выявлено более 600 генов, включение или выключение которых отличает недифференцированные клетки, и составлена картина молекулярных путей, по которым идет дифференцировка этих клеток.

В настоящее время принято отличать стволовые клетки по их поведению в культуре и по химическим маркерам на клеточной поверхности. Однако, гены, ответственные за проявление этих особенностей, в большинстве случаев остаются неизвестными. Тем не менее, проведенные исследования позволили выделить две группы генов, придающих стволовым клеткам их замечательные свойства. С одной стороны, свойства стволовых клеток проявляются в определенном микроокружении, известном как ниша стволовых клеток. При изучении этих клеток, которые окружают, питают и поддерживают стволовые клетки в недифференцированном состоянии, было обнаружено около 4000 генов. При этом указанные гены были активны в клетках микроокружения, и неактивны во всех других клетках [3, 4].

При исследовании зародышевых стволовых клеток яичников дрозофилы, была определена система сигналов между стволовыми клетками и специализированными клетками «ниши». Эта система сигналов определяет самообновление стволовых клеток и направление их дифференцировки. Регуляторные гены в клетках ниши дают инструкции генам стволовых клеток, определяющим дальнейший путь их развития. И те, и другие гены производят белки, действующие как переключатели, запускающие или останавливающие деление стволовых клеток. Было обнаружено, что взаимодействие между клетками ниши и стволовыми клетками, определяющее их судьбу, опосредованно тремя различными генами – *piwi*, *pumilio* (*pum*) и *bam* (*bag of marbles*). Показано, что для успешного самообновления зародышевых стволовых клеток должны быть активизированы гены *piwi* и *pum*, тогда как ген *bam* необходим для дифференцировки. Дальнейшие исследования показали, что ген *piwi* входит в группу генов, вовлеченных в развитие стволовых клеток раз-

личных организмов, принадлежащих как к животному, так и к растительному царствам. Гены, подобные *piwi* (они называются, в данном случае, *MIWI* и *MILI*), *pum* и *bam*, есть и у млекопитающих, в том числе и у людей. Основываясь на этих открытиях, авторы предполагают, что ген клеток ниши *piwi*, обеспечивает деление зародышевых клеток, и поддерживает их в недифференцированном состоянии, подавляя экспрессию гена *bam* [3, 4].

Следует отметить, что база данных по генам, определяющим свойства стволовых клеток, постоянно пополняется. Полный каталог генов стволовых клеток может улучшить процесс их идентификации, а также прояснить механизмы функционирования этих клеток, что обеспечит получение дифференцированных клеток, необходимых для терапевтического применения, а также позволит получить новые возможности для разработки лекарств. Значение этих генов велико, так как они обеспечивают организму возможность сохранять себя и регенерировать ткани.

Здесь у читателя может возникнуть вопрос: «А насколько далеко продвинулись ученые в практическом применении этих знаний?». Используются ли они в медицине? Имеются ли перспективы дальнейшего развития у этих направлений? Чтобы ответить на эти вопросы, проведем небольшой обзор по научным разработкам в данном русле, как старым, чему не нужно удивляться, ведь исследования в области регенеративной медицины ведутся давно, минимум с начала 20 века, так и совсем новым, подчас весьма необычным и экзотическим.

Для начала отметим, что еще в 80-е годы 20 века в СССР в Институте эволюционной экологии и морфологии животных им. Северцова АН СССР, в лаборатории А.Н. Студецкого проводились эксперименты: измельченное мышечное волокно пересаживалось в поврежденный участок, которое впоследствии восстанавливаясь, заставляло регенерировать нервные ткани. Были сделаны сотни успешных операций на человеке.

В тоже время, в Институте кибернетики им. Глушкова в лаборатории профессора Л.С. Алеева был создан электростимулятор мышц – Меотон: импульс движения здорового человека усиливается прибором и направляется к пораженной мышце неподвижного больного. Мышца получает команду от мышцы и заставляет неподвижную сокращаться: эта программа записывается в память прибора и больной уже

в дальнейшем может работать сам. Следует отметить, что эти разработки были сделаны уже несколько десятилетий назад. По всей видимости, именно эти процессы лежат в основе программы, самостоятельно и независимо разработанной и применяемой и поныне В.И. Дикулем [5]. Подробнее об этих разработках можно ознакомиться в документальном фильме «Сотая загадка мышцы» Юрия Сенчукова, Центрнаучфильм, 1988.

Отдельно отметим, что еще в середине 20 века группой советских ученых, под руководством Л.В. Полежаева проводились исследования, с успешным практическим применением их результатов по регенерации костей свода черепа у животных и человека; область дефекта достигала до 20 квадратных сантиметров. Края пробоины засыпались измельченной костной тканью, что вызывало процесс регенерации, в ходе которого происходило восстановление поврежденных участков.

В связи с этим, уместно будет вспомнить и так называемый «Случай Спивака» – формирование гистальной фаланги пальца у шестидесятилетнего мужчины, при обработке обрубка компонентами внеклеточного матрикса (коктейль молекул), представлявшего собой порошок из мочевого пузыря свиньи (упоминание об этом было в еженедельной аналитической передаче «В центре событий» по государственному телеканалу ТВ Центр).

Так же, хотелось бы заострить внимание на таком повседневном и привычном объекте, как соль (NaCl). Широко известны лечебные свойства морского климата, мест, с высоким содержанием соли в воде и в воздухе, наподобие Мертвого моря в Израиле или Соль-Илецка в России, соляных шахт, широко применяемых в стационарах, санаториях и курортах по всему миру. Спортсмены и люди, ведущие активный образ жизни, хорошо знакомы и с соляными ванночками, применяемыми при лечении травм опорно-двигательного аппарата. В чем же секрет этих удивительных свойств обычной соли? Как обнаружили ученые из университета Тафтса (США), для процесса восстановления отрезанного или откушенного хвоста головастика необходима поваренная соль. Если посыпать ею ранку, хвост отрастает быстрее даже в том случае, если уже успела образоваться рубцовая ткань (шрам). При наличии соли ампутированный хвост отрастает, а отсутствие ионов натрия блокирует этот процесс. Безусловно, следует порекомендовать воздержаться от

безудержного потребления соли, в надежде ускорить процесс исцеления. Многочисленные исследования наглядно демонстрируют тот вред, который наносит организму чрезмерное употребление соли в пищу. По всей видимости, для запуска и ускорения процесса регенерации, ионы натрия должны поступать к поврежденным участкам иными путями [6].

Говоря о современной регенеративной медицине, обычно выделяют два основных направления. Приверженцы первого пути занимаются выращиванием органов и тканей отдельно от пациента или же на самом пациенте, но в другом месте (например, на спине), с дальнейшей их трансплантацией в поврежденный участок. Начальным этапом развития данного направления можно считать решение вопроса с кожей. Традиционно новая кожная ткань бралась у самих пациентов или у трупов, но сегодня кожа может выращиваться в огромных количествах. Сырой материал ненужной кожи берется у новорожденных младенцев. Если у младенца-мальчика делается обрезание, то из этого кусочка можно сделать огромное количество живой ткани. Крайне важно брать кожу для выращивания у новорожденных, клетки должны быть как можно моложе. Здесь может возникнуть закономерный вопрос: почему это так важно? Дело в том, что для удвоения ДНК в ходе деления клетки занятым этим ферментам высших организмов требуются особо устроенные концевые участки хромосом, теломеры. Именно к ним прикрепляется РНК-затравка, с которой на каждой из нитей двойной спирали ДНК начинается синтез второй нити. Однако при этом вторая нить получается короче первой на участок, который был занят как раз РНК-затравкой. Теломера укорачивается, пока не становится такой маленькой, что РНК-затравка уже не может к ней прикрепиться, и циклы клеточного деления останавливаются. Другими словами, чем моложе клетка, тем большее количество делений произойдет прежде, чем сама возможность этих делений исчезнет. В частности, еще в 1961 году американский геронтолог Л. Хейфлик установил, что «в пробирке» клетки кожи – фибропласты, могут делиться не более 50 раз. Из одной же крайней плоти можно вырастить 6 футбольных полей кожной ткани (примерная площадь – 42840 квадратных метров) [1, 3, 7, 8].

В дальнейшем был разработан специальный пластик, разлагаемый микроорганизмами. Из него был изготовлен имплан-

тант на спине мыши: пластиковый каркас, отлитый в форме человеческого уха, покрытый живыми клетками. Клетки в процессе роста прилипают к волокнам и принимают необходимую форму. Со временем клетки начинают доминировать и формировать новую ткань (например, хрящ ушной раковины). Другой вариант данного метода: имплантант на спине пациента, представляющий собой каркас необходимой формы, засеивается стволовыми клетками определенной ткани. Через некоторое время этот фрагмент удаляется со спины и имплантируется на место.

В случае с внутренними органами, состоящими из нескольких слоев клеток разного типа, приходится использовать несколько иные методы. Первым внутренним органом был выращен и впоследствии успешно имплантирован мочевой пузырь. Это орган, испытывающий огромные механические нагрузки: через мочевой пузырь в течение жизни проходит около 40 тысяч литров мочи. Состоит он из трех слоев: внешний – соединительная ткань, средний – мышечная, внутренний – слизистая оболочка. Полный мочевой пузырь содержит примерно 1 литр мочи и имеет форму надутого воздушного шара. Для его выращивания был изготовлен каркас полного мочевого пузыря, на который слой за слоем высевали живые клетки. Это был первый орган, целиком выращенный из живых тканей.

Тот же пластик, о котором упоминалось чуть выше, был использован для восстановления поврежденного спинного мозга у лабораторных мышей. Принцип здесь был тот же: волокна пластика сворачивали в жгут и высевали на него эмбриональные нервные клетки. В результате разрыв закрывался новой тканью, и происходило полное восстановление всех моторных функций. Достаточно полный обзор приводится в документальном фильме BBC «Сверхчеловек. Самоисцеление».

Справедливости ради отметим, что сам факт возможности полного восстановления моторных функций после тяжелейших травм, вплоть до полного перерыва спинного мозга, помимо одиночек-энтузиастов, наподобие В.И. Дикюля, был доказан и российскими учеными. Ими же был предложен эффективный метод реабилитации таких людей. Несмотря на фантастичность подобного заявления, хотелось бы отметить, что анализируя высказывания корифеев научной мысли, мы можем сделать вывод, что в науке нет и быть не может никаких акси-

ом, есть лишь теории, которые всегда могут быть изменены или опровергнуты. Если теория противоречит фактам, то ошибочна теория, и ее надо менять. Эта простая истина, к сожалению, очень часто игнорируется, и базовый принцип науки: «Сомневайся во всем» – приобретает сугубо односторонний характер – лишь по отношению к новому. В результате, новейшие методики, которые могут помочь тысячам и сотням тысяч людей, вынуждены годами пробиваться через глухую стену: «Это невозможно, потому что невозможно в принципе». Чтобы проиллюстрировать сказанное выше и показать, как далеко и как давно вперед зашла наука, приведу небольшой отрывок из книги Н.П. Бехтеревой «Магия мозга и лабиринты жизни», одного из тех специалистов, кто стоял у истоков разработки данного метода. «Передо мной на каталке лежал синеглазый парень 18-20 лет (Ч-ко), с копной темно-каштановых, почти черных волос. «Согни ногу, ну подтяни к себе. А теперь – выпрями. Другую, – командовал руководитель группы стимуляции спинного мозга, неформальный лидер. Как трудно, как медленно двигались ноги! Какого огромного напряжения это стоило больному! А всем нам так хотелось помочь! И все-таки ноги двигались, двигались по приказу: врача, самого больного – неважно, важно – по приказу. А на операции спинной мозг в области D9-D11 буквально вычерпывали ложками. После афганской пули, которая прошла через спинной мозг больного, это было меси-во. Афганистан сделал молодого красавца озлобленным зверьком. И все-таки после стимуляции проведенной по методу, предложенному тем же неформальным лидером С.В. Медведевым, многое изменилось в висцеральных функциях.

...А чего нельзя? Нельзя ставить крест на больном лишь потому, что в учебники еще не вошло все, что могут сегодня специалисты. Те же врачи, которые принимали больного и все видели, удивлялись: «Ну, помилуйте, товарищи ученые, конечно, у вас там наука, но ведь полный перерыв спинного мозга, о чем можно говорить?!» Вот так. Видели и не видели. Есть научный фильм, все заснято.

Чем раньше после поражения мозга начинается стимуляция, тем более вероятен эффект. Однако даже в случаях давних травм многое удается и узнать, и сделать.

Другому больному электроды вводились в верхний и нижний по отношению к перерыву участка спинного мозга. Травма была

давняя, и никого из нас не удивило, что электромиелограмма (электрическая активность спинного мозга) с электродов ниже перерыва не писалась, линии были совершенно прямые, как если бы прибор не был включен. И вдруг (!) – нет, не совсем вдруг, но похоже на «вдруг», так как это произошло после нескольких сессий электрических стимуляций, – электромиелограмма с электродов ниже полного, давнего (6 лет) перерыва стала появляться, усиливаться и наконец, достигла характеристик электрической активности выше перерыва! Это совпало с клиническим улучшением состояния тазовых функций, что, естественно, очень порадовало не только врачей, но и больного, в остальном психологически и физически неплохо адаптировавшегося к своему трагическому настоящему и будущему. Трудно было рассчитывать на большее. Мышцы ног атрофировались, больной передвигался на каталке, все, что могли, взяли на себя его руки. Но и здесь, в развивающихся позитивных и негативных событиях, дело не обошлось без изменений спинномозговой жидкости. Взятая у больного из участка ниже перерыва, она отравляла клетки в культуре, была цитотоксической. После стимуляции цитотоксичность исчезла. Что же было со спинным мозгом ниже перерыва до стимуляции? Судя по приведенному оживлению, он (мозг) не умер. Скорее – спал, но спал как бы под наркозом токсинов, спал «мертвым» сном – ни активности бодрствования, ни активности сна в электроэнцефалограмме не было» [9].

В этом же направлении имеются и более экзотичные пути, наподобие трехмерного биопринтера, созданного в Австралии, который уже печатает кожу, и в ближайшем будущем, по заверениям разработчиков, сможет печатать и целые органы. В основу его работы заложен тот же принцип, что и в описанном случае создания мочевого пузыря: высевание живых клеток слой за слоем [1].

Второе направление регенеративной медицины можно условно обозначить одной фразой: «Зачем выращивать новое, если можно починить старое?». Главной задачей приверженцы данного направления считают восстановление поврежденных участков силами самого организма, используя его резервы, скрытые возможности (стоит вспомнить начало данной статьи) и определенные вмешательства извне, в основном в виде поставки дополнительных ресурсов и строительного материала для репарации.

Возможных вариантов здесь также большое количество. Для начала, следует отметить, что по некоторым оценкам, в каждом органе от рождения есть запас резервных стволовых клеток примерно в 30%, которые расходуются в процессе жизни. В соответствии с этим, по мнению некоторых геронтологов, видовой предел жизни человека составляет 110-120 лет. Следовательно, биологический резерв жизни человека 30-40 лет, а учитывая российские реалии эти цифры можно увеличить до 50-60 лет. Другой вопрос, что современные условия жизни не способствуют этому: крайне плачевное, и с каждым годом все более ухудшающееся состояние экологии; сильные, и что еще более важно постоянные стрессы; огромные психические, интеллектуальные и физические нагрузки; удручающее на местах состояние медицины, в частности российской; направленность фармацевтики не на помощь людям, а на получение сверхприбыли и многое другое, полностью изнашивают человеческий организм к тому моменту, когда по идее должен наступать самый расцвет наших сил и возможностей. Тем не менее, данный резерв может сильно помочь при восстановлении после травм и лечении серьезных заболеваний, особенно в младенческом и детском возрасте [7].

Эван Снайдер, невропатолог в детской больнице Бостона (США) длительное время занимался изучением процесса восстановления детей и младенцев после различных травм головного мозга. В результате исследований им были отмечены мощнейшие возможности исцеления нервных тканей у своих юных пациентов. Для примера приведем случай с восьмимесячным младенцем, перенесшим обширный инсульт. Уже через три недели после инцидента у него наблюдалась лишь небольшая слабость левых конечностей, а через три месяца – зафиксировано полное отсутствие каких-либо патологий. Специфические клетки, обнаруженные Снайдером при изучении мозговых тканей, были названы им нервными стволовыми клетками или эмбриональными клетками мозга (ЭКМ). В дальнейшем проводились успешные эксперименты по введению ЭКМ мышам, страдающим тремором. После инъекций происходило распространение клеток по ткани мозга и наступало полное исцеление [7].

Относительно недавно, в США, в Институте Регенеративной медицины, в штате Северная Каролина, группе исследователей под руководством Джерими Лоранс, удалось

заставить биться сердце мыши, умершей за 4 дня до этого. Другие ученые, в разных странах по всему миру, пытаются, и порой весьма успешно, запустить механизмы регенерации с помощью клеток, выделяемых из раковой опухоли. Здесь следует отметить, что теломеры, уже упомянутые выше, у половых и раковых клеток в процессе деления не укорачиваются (если говорить точнее, то дело здесь в особом ферменте – теломеразе, который и достраивает укороченные теломеры), что делает их практически бессмертными. Поэтому столь неожиданный поворот в истории с онкозаболеваниями имеет под собой абсолютно рациональное начало (упоминание об этом было в еженедельной аналитической передаче «В центре событий» по государственному телеканалу ТВ Центр).

Отдельно выделим создание гемобанков по сбору пуповинной крови новорожденных, являющейся одним из наиболее перспективных источников стволовых клеток. Известно, что пуповинная кровь богата гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК). Характерной особенностью полученных из пуповинной крови СК является их значительно большее, чем у взрослых СК сходство с клетками из эмбриональных тканей по таким параметрам, как биологический возраст и способность к размножению. Пуповинная кровь, полученная из плаценты сразу после рождения ребенка, богата СК с большими пролиферативными возможностями, чем у клеток, полученных из костного мозга или периферической крови. Подобно любому продукту крови, СК пуповинной крови нуждаются в инфраструктуре для их сбора, хранения и установления пригодности для трансплантации. Пуповина пережимается через 30 секунд после рождения ребенка, плацента и пуповина отделяются, и пуповинную кровь собирают в специальный пакет. В образце должно быть не менее 40 мл, чтобы его можно было использовать. Кровь типировается по HLA и культивируется. Незрелые клетки человеческой пуповинной крови с высокой способностью к пролиферации, размножению вне организма и выживанию после трансплантации могут храниться замороженными более 45 лет, затем после оттаивания они с большой вероятностью сохраняют эффективность при клинической трансплантации. Банки пуповинной крови существуют по всему миру, только в США их более 30 и еще много частных банков. Национальные институты здоро-

вья США спонсируют программу изучения трансплантации пуповинной крови. В Нью-Йоркском центре крови есть программа плацентарной крови, и своя программа исследований есть у Национального регистра доноров костного мозга [2].

Главным образом, данное направление активно развивается в США, Западной Европе, Японии и Австралии. В России данный лишь набирает обороты, наиболее известен гемобанк Института Общей Генетики (Москва). Каждый год число трансплантаций возрастает, и около трети пациентов в настоящее время составляют взрослые. Около двух третей трансплантаций проводится больным лейкозией, и около четверти – пациентам с генетическими болезнями. Частные банки пуповинной крови предлагают свои услуги супружеским парам, ожидающим рождения ребенка. Они сохраняют пуповинную кровь для использования ее в будущем самим донором или членами его семьи. Общественные банки пуповинной крови обеспечивают ресурсы для трансплантации от неродственных доноров. Пуповинная кровь и кровь матери типированы по HLA-антигенам, проверяется на отсутствие инфекционных заболеваний, определяется группа крови и эта информация сохраняется в истории болезни матери и семьи.

В настоящее время активные исследования ведутся в области размножения стволовых клеток, содержащихся в единице пуповинной крови, что позволит использовать ее для более крупных пациентов и даст более быстрое приживление стволовых клеток. Размножение СК пуповинной крови происходит при использовании факторов роста и питания. Разработанная компанией ViaCell Inc. технология, называемая Selective Amplification, позволяет увеличивать популяцию СК пуповинной крови в среднем в 43 раза. Ученые из ViaCell и университета Дюссельдорфа в Германии (University of Duesseldorf) описали новую, действительно плюрипотентную популяцию клеток человеческой пуповинной крови, которую они назвали USSCs – unrestricted somatic stem cells – неограниченно делящиеся соматические СК (Kogler et al 2004). Как *in vitro*, так *in vivo*, USSCs демонстрировали гомогенную дифференцировку в остеобласты, хондробласты, адипоциты и нейроны, экспрессирующие нейрофиламенты, белки каналов натрия и различные фенотипы нейротрансмиттеров. Хотя эти клетки еще не применялись в клеточной терапии людей, USSCs из

пуповинной крови могут восстанавливать различные органы, в том числе головной мозг, кость, хрящ, печень и сердце [4].

Другой важной областью исследований является изучение способности СК пуповинной крови к дифференцировке в клетки различных тканей, помимо гемопоэтической, и установление соответствующих линий СК. Исследователи из университета Южной Флориды (University of South Florida (USF, Tampa, FL)) использовали ретиноевую кислоту, чтобы заставить СК пуповинной крови дифференцироваться в нервные клетки, что было продемонстрировано на генетическом уровне анализом строения ДНК. Эти результаты показали возможность использования этих клеток для лечения нейродегенеративных болезней. Пуповинная кровь для этой работы была предоставлена родителями ребенка; она была обработана в оснащенной на современном уровне лаборатории CRYO-CELL и фракционированные замороженные клетки были переданы ученым USF. Пуповинная кровь оказалась источником гораздо более разнообразных клеток-предшественников, чем считалось раньше. Она может быть использована для лечения нейродегенеративных болезней, в том числе в сочетании с генотерапией, травм и генетических болезней. В ближайшем будущем станет возможным при рождении детей с генетическими дефектами собирать их пуповинную кровь, методами генной инженерии исправлять дефект и возвращать эту кровь ребенку.

Помимо собственно пуповинной крови имеется возможность использовать как источник мезенхимальных стволовых клеток и периваскулярные клетки пуповины. Ученые из Института биоматериалов и биомедицинской инженерии Университета Торонто (Institute of Biomaterials and Biomedical Engineering of the University of Toronto (Toronto, Canada)) обнаружили, что желеобразная соединительная ткань, окружающая кровеносные сосуды пуповины богата мезенхимальными стволовыми клетками – предшественниками и может быть использована для получения их в большом количестве за короткое время. Периваскулярные (окружающие сосуды) клетки часто отбрасываются, поскольку основное внимание обычно бывает сосредоточено на пуповинной крови, в которой мезенхимальные СК встречаются с частотой всего лишь одна на 200 миллионов. Но этот источник клеток-предшественников, позволяющий их размножать, может в значительной сте-

пени усовершенствовать трансплантации костного мозга.

Параллельно ведутся исследования уже найденных и поиск новых путей получения взрослых человеческих СК. В их число входят: молочные зубы, головной мозг, молочные железы, жир, печень, поджелудочная железа, кожа, селезенка или более экзотический источник – СК нейрального креста из взрослых волосяных фолликулов. У каждого из этих источников есть свои преимущества и свои недостатки [2, 3, 4].

В то время как продолжают споры об этических и терапевтических возможностях эмбриональных и взрослых СК, была открыта третья группа клеток, играющих ключевую роль в развитии организма и способных к дифференцировке в клетки всех основных типов тканей. VENT (ventrally emigrating neural tube) клетки представляют собой уникальные мультипотентные клетки, которые отделяются от нервной трубки на ранних этапах эмбрионального развития, после того как трубка замыкается и формирует головной мозг (Dickinson et al 2004). VENT-клетки затем двигаются по нервным путям, в конечном итоге оказываясь впереди нервов и рассеиваются по всему организму. Они двигаются вместе с черепно-мозговыми нервами к определенным тканям и рассеиваются в этих тканях, дифференцируясь в клетки основных четырех типов тканей – нервной, мышечной, соединительной и эпителия. Если VENT-клетки играют роль в формировании всех тканей, возможно, прежде всего в формировании связей ЦНС с другими тканями – принимая во внимание то, как эти клетки двигаются впереди нервов, как если бы показывали им дорогу. Нервы могут направляться по определенным знакам, оставшимся после дифференцировки VENT-клеток. Эта работа была выполнена на эмбрионах кур, уток и перепелов, и планируется повторить ее на мышинной модели, дающей возможности подробных генетических исследований. Эти клетки могут быть использованы для выделения человеческих клеточных линий [4].

Другим, передовым и наиболее перспективным направлением является наномедицина. Несмотря на то, что политики обратили свое пристальное внимание на все, что имеет в составе своих названий частицу «нано», лишь несколько лет назад, данное направление появилось уже довольно давно и уже были достигнуты определенные успехи. Большинство экспертов полагают, что именно эти методы станут

основополагающими в 21 веке. Американский Национальный институт здоровья включил наномедицину в пятерку самых приоритетных областей развития медицины в 21 веке, а Национальный институт рака США собирается применять достижения наномедицины при лечении рака. Роберт Фрайтос (США), один из основоположников теории наномедицины, дает такое определение: «Наномедицина – это наука и техника диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травматизма, уменьшение боли, а также сохранение и улучшение здоровья человека при помощи молекулярных технических средств и научных знаний о молекулярной структуре человеческого организма». Классик в области нанотехнологических разработок и предсказаний Эрик Дрекслер называет основные постулаты наномедицины:

- 1) не травмировать ткани механически;
- 2) не поражать здоровые клетки;
- 3) не вызывать побочных эффектов;
- 4) лекарства должны самостоятельно:
 - чувствовать;
 - планировать;
 - действовать.

Наиболее экзотическим вариантом являются так называемые нанороботы. Среди проектов будущих медицинских нанороботов уже существует внутренняя классификация на макрофагоциты, респироциты, клоттоциты, васкулоиды и другие. Все они являются по сути искусственными клетками, в основном иммунитета или крови человека. Соответственно, их функциональное предназначение напрямую зависит от того, какие клетки они замещают. Помимо медицинских нанороботов, существующих пока только в головах ученых и отдельных проектов, в мире уже созданы ряд технологий для наномедицинской отрасли. К ним относятся: адресная доставка лекарств к больным клеткам, диагностика заболеваний с помощью квантовых точек, лаборатории на чипе, новые бактерицидные средства [10].

Как пример, приведем разработки израильских ученых в области лечения аутоиммунных заболеваний. Объектом их исследований стал белок матриксная металлопептидаза 9 (ММП9), участвующий в формировании и поддержании внеклеточного матрикса – тканевых структур, служащих каркасом, на котором развиваются клетки. Этот матрикс обеспечивает и транспорт различных химических веществ – от питательных до сигнальных молекул. Он стимулирует рост и пролиферацию клеток

на месте повреждений. Но формирующие его белки, и прежде всего ММП9, выходя из-под контроля тормозящих их активность белков – эндогенных ингибиторов металлопротеиназа (TIMPS), могут становиться причинами развития некоторых аутоиммунных расстройств.

Исследователи занялись вопросом о том, как же можно «усмирить» эти белки, чтобы пресечь аутоиммунные процессы прямо в источнике. До сих пор, решая эту задачу, ученые концентрировались на поиске химических средств, избирательно блокирующих работу ММП9. Однако такой подход имеет серьезные ограничения и тяжелые побочные эффекты – и биологи из группы Ирит Саги решили подойти к проблеме с иной стороны. Они решили синтезировать такую молекулу, которая, будучи введенной в организм, стимулировала бы иммунную систему к выработке антител, сходных с белками TIMPS. Такой существенно более тонкий подход обеспечивает высочайшую точность: антитела будут атаковать ММП9 на много порядков избирательнее и эффективнее, чем любые химические соединения.

И ученым это удалось: они синтезировали искусственный аналог активного сайта белка ММП9: ион цинка, скоординированный тремя гистидиновыми остатками. Его инъекция лабораторным мышам приводила к выработке антител, действующих ровно в той же манере, в какой работают белки TIMPS: блокируя вход в активный сайт [1].

В мире наблюдается бум вложений в нанотехнологии. Большая часть инвестиций в наноразработки приходится на США, ЕС, Японию и Китай. Количество научных публикаций, патентов и журналов непрерывно растет. Существуют прогнозы создания уже к 2015 году товаров и услуг на \$1 трлн., включая и образование до 2 миллионов рабочих мест.

В России Министерство образования и науки создало Межведомственный научно-технический совет по проблеме нанотехнологий и наноматериалов, деятельность которого направлена на сохранение технологического паритета в будущем мире. Для развития нанотехнологий в целом и наномедицины в частности. Готовится принятие федеральной целевой программы по их развитию. Данная программа будет включать подготовку целого ряда специалистов в длительной перспективе.

Достижения наномедицины станут доступны по разным оценкам только через

40-50 лет. Сам Эрик Дрекслер называет цифру в 20-30 лет. Но учитывая масштаб работы в данной области и количество вкладываемых в нее денег, все больше аналитиков сдвигают первоначальные оценки на 10-15 лет в сторону уменьшения [10].

Самое интересное, что такие лекарства уже есть, они созданы более 30 лет назад в СССР. Толчком к исследованиям в данном направлении было обнаружение эффекта преждевременного старения организма, широко наблюдавшегося у военных, особенно в ракетно-стратегических войсках, у экипажей атомных подводных ракетоносцев, летчиков боевой авиации. Выражается этот эффект, в преждевременном разрушении иммунной, эндокринной, нервной, сердечнососудистой, половой систем, зрения. В его основе лежит процесс подавления синтеза белка. Главный вопрос, стоявший перед советскими учеными: «Как восстановить полноценный синтез?». Изначально был создан пре-

парат «Тимолин», сделанный на основе пептидов, выделенных из тимуса молодых животных. Он был первым в мире препаратом иммунной системы. Здесь мы видим тот же принцип, что был положен в основу процесса добывания инсулина, на начальных этапах разработки методов лечения сахарного диабета. Но на этом исследователи отдела структурной биологии Института Биоорганической химии, возглавляемые Владимиром Хавинсоном, не остановились. В лаборатории ядерного магнитного резонанса были определены пространственные и химические структуры молекулы пептида из тимуса. На основании полученной информации, был разработан метод синтеза коротких пептидов, которые обладают заданными свойствами, аналогичными природным. Результат – создание серии лекарственных препаратов, названных цитогенами (другие возможные названия: биорегуляторы или синтетические пептиды; указано в таблице).

Список цитоменов

Название	Структура	Направленность действия
Вилон	Lys-Glu	Иммунная система и процесс регенерации
Кортаген	Ala-Glu-Asp-Pro	Центральная нервная система
Кардиоген	Ala-Glu-Asp-Arg	Сердечнососудистая система
Ливаген	Lys-Glu-Asp-Ala	Пищеварительная система
Эпиталон	Ala-Glu-Asp-Gly	Эндокринная система
Простамакс	Lys-Glu-Asp-Pro	Мочеполовая система
Панкраген	Lys-Glu-Asp-Trp	Поджелудочная железа
Бронхоген	Ala-Glu-Asp-Leu	Бронхо-легочная система

При проведении Санкт-Петербургским институтом биорегуляции и геронтологии экспериментов на мышах и крысах (прием цитоменов начинался со второй половины жизни), наблюдалось увеличение жизни на 30-40%. В дальнейшем проводилось обследование и постоянный мониторинг состояния здоровья у 300 пожилых людей, жителей Киева и Санкт-Петербурга, принимавших цитомены курсами два раза в год. Данные об их самочувствии сверялись с данными статистики по региону. У них наблюдалось снижение смертности в 2 раза и общее улучшение самочувствия и качества жизни. В целом, за 20 лет использования биорегуляторов через терапевтические мероприятия прошли более 15 миллионов человек. Эффективность применения синтетических пептидов была стабильно высокая, и, что еще более важно, не было зафиксировано ни одного случая побочной или аллергической реакции. Лаборатория по-

лучила Премии Совета Министров СССР, авторы – внеочередные научные звания, степени докторов наук и картбланш в научной работе. Все сделанные работы были защищены патентами, как в СССР, так и за рубежом. Опубликованные в зарубежных научных журналах результаты, полученные советскими учеными, опровергали всемирно признанные нормы и пределы, что неизбежно вызвало сомнения экспертов. Проверки в национальном Институте старения США подтвердили высокую эффективность цитоменов. В опытах наблюдалось увеличение числа делений клеток при добавлении синтетических пептидов по сравнению с контролем на 42,5%. Почему эта линейка препаратов до сих пор не выведена на международный рынок продаж, учитывая отсутствие зарубежных аналогов, причем этот приоритет временный, большой вопрос. Возможно, его стоит задать руководству РосНано, которое в настоящий

момент курирует все разработки в области нанотехнологий. Подробнее об этих разработках можно узнать в документальном фильме «Прозрение. Наномедицина и видовой предел человека» Владислава Быкова, киностудии «Просвет», Россия, 2009.

Подводя итоги, мы можем убедиться, что регенерация человека является реальностью наших дней. Уже получены множество данных, разрушающих закоренелые стереотипы, утвердившиеся в общественном мнении. Разработаны множество различных методик, обеспечивающих исцеление от заболеваний, ранее считавшихся неизлечимыми, в силу их дегенеративных свойств, и успешное и полноценное восстановление поврежденных или даже полностью утраченных органов и тканей. Постоянно ведется «шлифовка» прежних и поиск все новых и новых путей и способов решения сложнейших задач регенеративной медицины. Всё, что наработано уже сейчас порой поражает наше воображение, сметая все наши привычные представления о мире, о нас самих, о наших возможностях. При этом стоит осознавать, что описанное в данной статье лишь малая часть научных знаний, наработанных к данному моменту. Работа ведется постоянно, и вполне возможно, что какие-либо факты, приведенные здесь, на момент выхода статьи будут уже устаревшими или же вовсе неактуальными и даже ошибочными, как это часто бывало в истории на-

уки: то, что на какой-то момент считалось непреложной истиной, уже через год могло оказаться заблуждением. В любом случае, факты, приведенные в статье, внушают надежду на светлое, счастливое будущее.

Список литературы

1. Популярная механика [Электронный ресурс]: электронная версия, 2002-2011 – Режим доступа: <http://www.popmech.ru/> (20 ноября 2011 – 15 февраля 2012).
2. Сайт Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health (NIH), USA) [Электронный ресурс]: официальный сайт НИЗ США, 2011 – Режим доступа: <http://stemcells.nih.gov/info/health/asp>. (20 ноября 2011 – 15 февраля 2012).
3. База знаний по биологии человека [Электронный ресурс]: Разработка и реализация БЗ: доктор биологических наук, профессор Александров А.А., 2004-2011 – Режим доступа: <http://humbio.ru/> (20 ноября 2011 – 15 февраля 2012).
4. Центр медико-биологических технологий [Электронный ресурс]: офиц. Сайт – М., 2005. – Режим доступа: <http://www.cmbt.su/eng/about/> (20 ноября 2011 – 15 февраля 2012).
5. 60 упражнений Валентина Дикиля + Методы активизации внутренних резервов человека = ваше 100% здоровье / Иван Кузнецов – М.: АСТ; СПб.: Сова, 2009. – 160 с.
6. Наука и жизнь: ежемесячный научно-популярный журнал, 2011. – №4. – С. 69.
7. Коммерческая биотехнология [Электронный ресурс]: интернет-журнал – Режим доступа: <http://www.cbio.ru/> (20 ноября 2011 – 15 февраля 2012).
8. Фонд «Вечная молодость» [Электронный ресурс]: научно-популярный портал, 2009 – Режим доступа: <http://www.vechnayamolodost.ru/> (20 ноября 2011- 15 февраля 2012).
9. Магия мозга и лабиринты жизни / Н.П. Бехтерева. – 2-е изд., доп. – М.: АСТ; СПб.: Сова, 2009. – 383 с.
10. Нанотехнологии и наноматериалы [Электронный ресурс]: федеральный интернет-портал, 2011 – Режим доступа: <http://www.portalnano.ru/read/tezaurus/definitions/nanomedicine> (20 ноября 2011 – 15 февраля 2012).