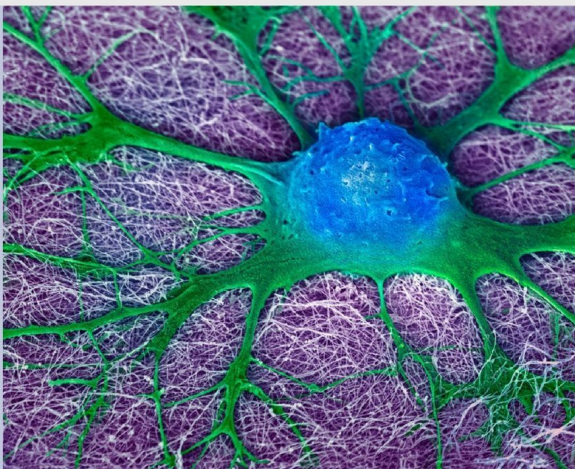


ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ



серия: доказательная медицина

ЮРИЙ ЗАХАРОВ
2020

Юрий Захаров
Лечение сахарного диабета
стволовыми клетками. Серия:
Доказательная медицина

http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=41830396

ISBN 9785449644985

Аннотация

В январе 2019 года в научном журнале «Nature» опубликовано научное исследование доказывающее, что «излечение диабета 1 типа возможно», при этом указаны механизмы, описанные автором этой книги в течение последних десяти лет. В новой серии Захарова Ю. А., в 4-х томах описаны способы перевода пациента в состояние «управляемого медового месяца», когда на фоне стойкой компенсации возможна отмена инсулинотерапии и сохранение ремиссии на момент написания книги свыше 8 лет.

Содержание

Разные стволовые клетки при разных заболеваниях	23
Стволовые клетки из жировой ткани	24
Гемопоетические стволовые клетки	32
Конец ознакомительного фрагмента.	36

Лечение сахарного диабета стволовыми клетками Серия: Доказательная медицина

Юрий Захаров

Корректор Юрий Кудряшов

Дизайнер обложки Мария Ведищева

© Юрий Захаров, 2019

© Мария Ведищева, дизайн обложки, 2019

ISBN 978-5-4496-4498-5

Создано в интеллектуальной издательской системе Ridero

Прежде всего необходимо понимать, что клеточная терапия с помощью различных клеточных препаратов – это не панацея, не чудо, а самая обычная медицинская технология, имеющая свои показания и ограничения. В терапии сахарного диабета 1-го типа она решает сразу две задачи:

– предупреждение аутоиммунной реакции за счет репрограммирования клеток иммунной системы, что останавли-

вает разрушительное действие иммунитета на β -клетки;
– увеличение (восстановление) общего количества дее-
способных β -клеток.

Это подтверждает исследование: в то время как регенеративный потенциал стволовых клеток может быть использован для обеспечения глюкозочувствительных инсулин-продуцирующих клеток, их иммуномодулирующие свойства могут потенциально использоваться для предотвращения, остановки или отмены аутоиммунной реакции:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23572052?fbclid=IwAR1D2qpwTv6CqMfS9vZOLVY0R-xqP9fCwp0wv9N7lO0nQvBvmnoicYYTwcM>

А вот теперь самое главное: аналогичные результаты удастся получить с помощью традиционных методов, но в значительно более длительной перспективе, хотя многочисленные публикации в отношении клеточной терапии показывают, что полный ответ организма на терапию составляет окно от 90 дней до 36 месяцев и обусловлен как индивидуальными особенностями организма, так и циклом деления стволовых клеток.

Между тем на обложке июльского выпуска журнала Stem Cells от июля 2017 года The Medical Medicine демонстрирует последнее достижение в функциональном излечении инсулинозависимого диабета. Ученые из Symbio Cell Tech (SCT),

небольшой биотехнологической компании в Солт-Лейк-Сити, разработали технологию, которая объединяет мезенхимальные стволовые клетки (MSC) с культивируемыми островковыми клетками поджелудочной железы с образованием трехмерных клеточных кластеров, называемых неоостровками. Однократная доза неоостровков, вводимая в брюшную полость, обеспечивает контроль сахара в крови, освобождая от зависимости к экзогенному инсулину:

<https://stemcells.journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/sctm.17—0005fbclid=IwAR3fZxCYlmviydAtGEp1bY5SdfFPak-6LKnBW0glDZvIPaPankjGbkQEfPzJw>

Еще один вид клеточной терапии эффективен для лечения сахарного диабета 1-го типа ввиду высокой регенерационной способности и иммуномодулирующих свойств стволовых клеток для остановки аутоиммунной реакции в отношении β -клеток, сохранения остаточной массы β -клеток, облегчения эндогенной регенерации:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28618324?fbclid=IwAR0NO1GpJv3nj0J4BO-kEaQ3c-uBy42Vnji2rv3M44pxY4CukuJCzYgVfQ8>

Человеческий организм состоит более чем из 200 различных типов клеток. Все они имеют какую-то определенную специализацию: нервные, мышечные клетки, эпителий и эн-

дотелий, жировые, хрящевые, костные клетки и т. д. Определенные клетки организма меняются очень быстро, например клетки кожи. Довольно быстро обновляется кровь.

Есть типы клеток, число которых остается практически неизменным во взрослом организме, например клетки сердца – кардиомиоциты. До недавнего времени считалось, что нервные клетки не восстанавливаются. Однако стремительное развитие биологической науки опровергает старые догмы. Выдающиеся открытия последнего времени произошли в биологии и медицине в связи с развитием клеточных технологий. Возможность выделения клеток из организма и искусственного их выращивания лежит в основе множества новых научных технологий.

В последние годы внимание ученых привлекли особые клетки организма, наш «запасной материал» – стволовые клетки. Открытие стволовых клеток и механизма их действия стало революцией в практической и регенерационной медицине. Оно признано одним из наиболее выдающихся открытий прошлого века наряду с расшифровкой строения ДНК и генома человека. Стволовые клетки – основной строительный материал организма и, более того, некая «элита», способная организовывать работу других клеток, влиять на них. Именно они принимают непосредственное участие в процессах регенерации. Ежедневно в человеческом организме происходит обновление примерно миллиарда клеток. На смену поврежденным или устаревшим клеткам приходят

новые, берущие свое начало от стволовых. Стволовые клетки в организме – в различных тканях и органах – располагаются в строго определенных местах, называемых нишами. Ниши стволовых клеток расположены практически во всех органах и тканях. В коже, например, это дермальный слой.

Есть два различных типа стволовых клеток. Первый – это эмбриональные стволовые клетки, из которых состоит эмбрион. Стволовые клетки другого типа называются взрослыми или соматическими. Соматические клетки также способны к дифференциации, однако более ограниченной, чем эмбриональные. Соматические клетки одного типа способны давать начало другим типам клеток. Эта способность называется пластичностью. Это свойство делает возможным применение соматических стволовых клеток для терапии и репарации больных и поврежденных тканей.

Однако использование соматических стволовых клеток ограничивается тем, что они труднее поддаются дифференциации и культивируются в лабораторных условиях хуже, чем эмбриональные. Количество и качество стволовых клеток в них с возрастом снижается. Именно этот факт лежит в основе современной концепции старения.

Стволовые клетки можно искусственно нарастить в культуре *in vitro*, то есть вне организма, выделяя их из различных источников (костный мозг, жир, кожа, мышечная ткань, волосяные фолликулы). Культивируемые клетки характеризуются постоянством кариотипа (хромосомного набора) и экс-

прессии генов в течение длительного времени (до 300 дней). Они устойчивы к инфекции, в них сложнее вызвать мутации.

До недавнего времени было трудно добиться устойчивой продукции инсулина у репрограммированных стволовых клеток в β -клетки. Несмотря на успехи в дифференцировке инсулин-продуцирующих клеток из эмбриональных стволовых клеток человека, генерация зрелых функциональных β -клеток *in vitro* остается труднодостижимой. Для достижения этой цели разработали условия культивирования клеток, чтобы точно имитировать события, происходящие во время органогенеза островков поджелудочной железы и созревания β -клеток. Ученые сфокусировались на рекapитализации кластеров эндокринных клеток путем выделения и повторной агрегации незрелых β -подобных клеток с образованием обогащенных островков β -кластеров (eBCs). EBCs показывают физиологические свойства, аналогичные первичным β -клеткам человека, включая устойчивую динамическую секрецию инсулина, повышенную передачу сигналов кальция в ответ на секрецию и улучшенную митохондриальную функцию. Кластеризация эндокринных клеток вызывает метаболическое созревание, стимулируя митохондриальное окислительное дыхание – процесс, центральный для связывания стимул-секретий в зрелых β -клетках. EBCs показывают стимулированную глюкозой секрецию инсулина уже через три дня после трансплантации у мышей. Таким образом, репликационные аспекты кластеризации эндокрин-

ных клеток позволяют генерировать полученные из стволовых клеток β -клетки, которые напоминают их эндогенные аналоги:

https://www.nature.com/articles/s41556-018-0271-4?fbclid=IwAR3K_E9ds4brUbvkoaVKNhoiYNVJZVhpjy9Wy226s26x0XuUssTefmkJCM0

Основная характеристика стволовых клеток – отсутствие специализации. В нативном виде они буквально «никакие». При этом в определенных условиях они способны «превращаться» в клетки различных типов – нервные, мышечные, эпителиальные, хрящевые и другие, то есть дифференцироваться.

Кроме того, стволовые клетки характеризуются очень высокой пролиферативной активностью или способностью делиться. Основная функция этих клеток – регенерация. Любые воспалительные реакции в организме, любой сбой в работе различных систем вызывает активацию этих клеток. Они служат основным источником запасного материала организма, участвуя в репарации любых типов повреждений. Универсальные и уникальные одновременно, эти клетки являются кирпичиками здоровья, долголетия и молодости.

Но не всегда просто направить дифференцировку стволовых клеток по пути β -клеток, на это уходит иногда много времени – клетки начинают работать, но через дни и даже месяцы. Стратегия дифференциации сфокусирована на мо-

дулировании передачи сигналов трансформирующего фактора роста β (TGF- β):

[https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(18\)30531-9](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(18)30531-9)

Что же такое стволовые клетки и какие именно качества делают их особыми? Стволовые клетки определяются тремя основными характеристиками: во-первых, это не специализированные клетки (в отличие от клеток, из которых состоят мышцы, мозг и т. д.); во-вторых, стволовые клетки способны делиться в течение долгого времени, причем в результате каждого деления образуются две идентичных клетки; третье важное свойство стволовых клеток – то, что они способны к дифференциации в специфические типы клеток, такие как клетки мышц, мозга, крови.

Стволовые клетки можно найти в любой животной ткани, а поскольку эмбрионы состоят из стволовых клеток, которые при делении и дифференциации превращаются в специализированные клетки и ткани, все мы в конечном счете состоим из стволовых клеток. Клетки однодневного эмбриона способны дифференцироваться в любой из около 350 типов клеток, образующих человеческое тело. При получении сигнала извне стволовые клетки способны к дифференциации в различные типы клеток и тканей. Интересно, что этот сигнал может быть не только биологического происхождения (некое химическое соединение), но и физического (ГГц-

и ТГц-диапазон волн). Об этом подробнее см. том «Радио-генетика».

А в 2019 году ученые установили, что стволовость клеток можно индуцировать специальными белками. Если ученые к клеткам добавляли пчелиный белок, то клетки оставались стволовыми безо всяких дополнительных ухищрений. Ройялактин стимулировал активность генов, которые поддерживали клетки во «всемогущем» недифференцированном состоянии – они продолжали делиться, сохраняя возможность превратиться во что угодно, в какой угодно тип клеток.

У позвоночных ройялактин нет, но есть похожий белок NHLRC3, который активен во время эмбрионального развития. В экспериментах он действовал на мышинные эмбриональные клетки точно так же, как ройялактин (любопытно, что NHLRC3 (который переименовали в белок Regina, то есть «королева») по аминокислотной последовательности не похож на пчелиный белок – но зато он похож по форме, по трехмерной структуре):

<https://www.nature.com/articles/s41467-018-06256-4fbclid=IwAR3I10XQIR5oiEbtFoTpXZDupIyNNZM3RvHS2Yfu9jNZIFbZZdGtcPpgos4>

Еще более любопытны работы, показывающие (что, между прочим, используется в программах лечения сахарного диабета у взрослых), что стволовость может сохраняться и обновляться при применении циклического голодания. Ство-

ловые клетки могут очень долго делиться, при этом часть их остается, как и прежде, стволовыми, а часть превращается в какие-то специализированные клетки, выполняющие те или иные функции. Но со временем стволовые клетки утрачивают способность делиться без конца — как и весь остальной организм, они тоже стареют, и их запас постепенно уменьшается, что не может не отразиться на состоянии органов, которые уже не могут обновляться.

Исследователи из Массачусетского технологического института пишут в Stem Cells, что стволовые клетки можно омолодить, если дать им поголодать:

[https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(18\)30163—2fbclid=IwAR3XV3KHP7oYw_iKnEI2FViyC8lEVb20xxo-vNrmphI8Qicy1-JxqFw68xY](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(18)30163—2fbclid=IwAR3XV3KHP7oYw_iKnEI2FViyC8lEVb20xxo-vNrmphI8Qicy1-JxqFw68xY)

Совсем необычные результаты показали исследования, направленные на изучение так называемого эффекта формы, который большинством ученых ранее воспринимался как шарлатанство и предрассудки. «Использование геометрических ограничений для перепрограммирования зрелых клеток может лучше отражать процесс, происходящий естественным образом в организме. Простая технология позволяет генерировать стволовые клетки из зрелых клеток с высокой эффективностью и без генетической модификации». Ученые экспериментировали с фибробластами — клетками соединительной ткани. Их выращивали в ограниченных пря-

моугольных областях. Клетки реагировали на физические свойства окружающей среды и передавали эту информацию в ядро, где хранится ДНК.

Фибробласты росли в течение десяти дней и образовали сферические кластеры. Генетический анализ показал, что клетки в них по своим свойствам сходны со стволовыми:

[https://www.pnas.org/content/115/21/E4741?](https://www.pnas.org/content/115/21/E4741?fbclid=IwAR0wbLBDwYwL8ptH8t5YRRAJUPKc343ZNpMRnu7O4w5wi9o8ZrpYPhccRk0)

[fbclid=IwAR0wbLBDwYwL8ptH8t5YRRAJUPKc343Z
NpMRnu7O4w5wi9o8ZrpYPhccRk0](https://www.pnas.org/content/115/21/E4741?fbclid=IwAR0wbLBDwYwL8ptH8t5YRRAJUPKc343ZNpMRnu7O4w5wi9o8ZrpYPhccRk0)

В США все, что касается КВЧ, лазеров (не в косметологии и хирургии) и магнитных полей, граничит в представлении клиницистов с шарлатанством, несмотря на то что серийно выпускается много десятков лет медицинская аппаратура и физиотерапия (реабилитология) – часть научной медицины. Мы больше десяти лет используем вращающееся магнитное поле с постоянной компонентой в специальных программах терапии СД 1-го типа:

<http://bez-tabletok.ru/vortex>

Теперь вышло исследование, которое проливает свет на механизмы действия МП, что позволит врачам и ученым лучше понимать друг друга. Установлено, что магнитное поле управляет скоростью деления стволовых клеток. Ученые обнаружили, что на скорость регенерации плоских червей планарий может влиять слабое магнитное поле. Воздействие

слабых магнитных полей может привести к процессу, называемому рекомбинацией радикальных пар. Этот процесс, предположительно, может изменить направление вращения электронов, расположенных во внешних частях атомов, нарушая молекулярные пары и приводя к образованию свободных радикалов. Это может привести к образованию активных форм кислорода (АФК – химически активные формы, которые содержат кислород), которые могут вызвать такие процессы, как более быстрое заживление ран или замедление роста раковых клеток. Исследователи сообщают, что рост бласты, клеток, которые растут в новые части, замедлялся при воздействии магнитных полей от 100 до 400 мкТл. Рост ускорился в полях более 500 мкТл. Они также обнаружили, что уровни АФК были изменены – они были ниже, чем были бы при нормальных условиях при бласте, подвергшейся воздействию более низких доз магнетизма, и выше у тех, кто подвергался воздействию полей более 500 мкТл. Исследователи не смогли объяснить различное воздействие, которое они видели, но отметили, что снижение роста бласты сопровождалось снижением роста стволовых клеток:

<http://advances.sciencemag.org/content/5/1/eaau7201>

К моменту рождения каждый организм имеет стандартный набор стволовых клеток в органах, которые используются для незаметного повсеместного физиологического обновления клеток. Все клетки – временные жильцы взрослого

организма.

Каждую минуту в нашем теле умирает 300 млн клеток, за сутки – около 7×10^{10} клеток. За 70 лет жизни клеточный состав наших органов меняется многократно.

Ученые подсчитали, сколько в организме гемопоэтических стволовых клеток – родоначальников клеток крови и иммунной системы (что важно при сахарном диабете). Размер популяции стволовых клеток неуклонно растет в раннем возрасте, достигая стабильного плато в подростковом возрасте. Исследователи изучали количественные показатели у 59-летнего мужчины: «Мы оцениваем количество гемопоэтических стволовых клеток, которые в каждый момент времени делают клетки лейкоцитов в пределах 50 000 – 200 000. Мы наблюдали клоны взрослых гемопоэтических стволовых клеток, которые генерируют многолучевые выходы, включая гранулоциты и В-лимфоциты»:

https://www.nature.com/articles/s41586-018-0497-0?fbclid=IwAR2xOysyz_W4_NgxqXi0gqTOLpd9uixER-T9s_llvHBrq7EMvCaNDFK56vA

Стволовая клетка работает как серийный множитель дискеток-программ многоцелевого назначения. Стволовые клетки не только размножаются «плотью», но и серийно плодят soft-программы для одновременной направленной дифференцировки разных линий кроветворных клеток. Подобно ферментам в мире химии, стволовые клетки работают как

катализаторы «чертежей и проектов» для масштабной наработки новых разных клеток. Стволовые клетки – это прорабы перестройки. Новые клетки приходят и уходят, чтобы территории органов и тканей оставались неприкосновенными.

В эволюции природа избавила геном человека от программ самолечения больных клеток. Естественная конкуренция между старыми и новыми поколениями клеток создает главный механизм защиты от болезни. Стволовые клетки в здоровом организме контролируют режим своевременного самообновления клеток. В экстремальных ситуациях стволовые клетки мобилизуют регенерационные ресурсы в режиме ЧП для экстренного восстановления целостности ткани.

Регуляция секреторной активности пересаженных клеток является главной проблемой при любой попытке использовать клетки-предшественники в заместительной терапии β -клетками. Клетки, вырабатывающие инсулин, но выделяющие его на одном уровне, не подходят для трансплантации, поскольку нерегулируемая секреция инсулина является фактором риска и не имеет преимуществ по сравнению с обычной инсулинотерапией. В связи с этим при дифференцировке клеток-предшественников в инсулин-продуцирующие клетки (ИПК) должен индуцироваться регуляторный секреторный путь, обеспечивая тем самым накопление инсулина и его быстрое выделение в ответ на ряд физиологических

сигналов.

Для достижения этого в клетках необходимо активизировать сложную систему экспрессии генов, очень напоминающую таковую у нормальных β -клеток. Идентификация ключевых факторов транскрипции, определяющих эмбриональное развитие островков, может позволить манипулировать дифференцировкой эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) путем обработки растворимыми факторами для повышения количества клеток-предшественников, подверженных дифференцировке с образованием физиологически регулируемых ИПК.

Последние достижения биологии СК дают возможность применения трансплантационной терапии больным СД 1-го типа с помощью метода генерирования функциональных панкреатических β -клеток. Некоторые ткани являются источником клеток-предшественников или СК, которые в случае успешного выделения и размножения в условиях *in vitro*, а затем дифференцировки для приобретения фенотипа β -клеток, могут быть потенциальным источником ткани для трансплантации.

Одним из основных источников зрелых СК, способных к дифференцировке с образованием β -клеток, является поджелудочная железа (ПЖ). Экспериментальными исследованиями было показано, что эпителий протоков ПЖ служит источником клеток, способных к неогенезу островков у взрослых животных при их повреждении, а также мо-

жет являться источником нормального обновления островков в течение всей жизни. В исследованиях на культуре тканей показана способность клеток протоков человека и мышей к дифференцировке с образованием ИПК.

Известно, что костный мозг содержит не менее двух типов СК с плюрипотентными свойствами: кроветворные СК и стромальные или мезенхимальные, а пересадка костного мозга, как у мышей, так и у человека, приводит к дифференцировке трансплантированных клеток с образованием различных экто-, мезо- и эндодермальных тканей. В то же время показано, что эти результаты в некоторых случаях вызваны слиянием клеток. Многочисленные детальные исследования свидетельствуют о высоком дифференцировочном потенциале СК костного мозга. Предполагают, что СК костного мозга могут служить обновляемым источником инсулин-положительных клеток.

Возможно, что у больных СД 1-го типа непрерывное обновление островков происходит за счет клеток собственного костного мозга. Однако вновь образованные β -клетки быстро разрушаются антителами. В то же время клетки костного мозга являются перспективным источником аутологичных клеток, так как их биопсия не вызывает сложностей. Таким образом, одним из перспективных методов лечения СД 1-го типа является клеточная трансплантационная терапия, а СК представляют собой потенциальный исходный материал для генерирования большого количества необходимых клеток.

Хотя значительные усилия были направлены на дифференциацию СК по панкреатическому пути, в то же время предполагают (что может не иметь важного значения), что клетки-заменители являются эволюционно аутентичными панкреатическими β -клетками, пока их функционального фенотипа достаточно для получения физиологических характеристик секреции инсулина.

Важно: в последнее время СМИ постоянно муссируют тему клеточной терапии, которая якобы привела к онкологическим заболеваниям. Так как я не только сам ежегодно ввожу собственные СК, но и консультирую «необычных» пациентов, имена которых на слуху, могу сказать, что все это полная чушь: клеточная терапия проводилась тогда, когда **все клинические методы были уже исчерпаны!** Напротив, введение клеточных культур в ряде случаев позволило добиться значительного, пусть и кратковременного, улучшения. Люди обратились слишком поздно.

Я считаю, что все без исключения должны иметь в банке прежде всего не деньги, а собственные стволовые клетки как страховку от несчастных случаев и заболеваний. Это должно войти в госпрограмму, уверен, что через несколько десятилетий так и будет. Стволовые клетки – не столько строительный материал для латания дыр бюджета здоровья в организме, как думают многие – это эффективнейшие кризисные менеджеры (очень емкое выражение проф. А. С. Брюхо-

вещкого), способные вновь организовать работу расстроенной биосистемы.

В США только в рамках научных программ в 2008 году (до разрешения широкого применения в 2009 году) клеточную терапию стволовыми клетками получили 34 млн человек! Из них: 1 млн – при травме позвоночника, 4 млн – в неврологии, 9 млн – при хроническом поражении суставов, 20 млн – при сахарном диабете 2-го типа. В настоящее время в США, Австралии и КНР трансплантация стволовых клеток при самых обычных заболеваниях (артрозы, артриты, последствия травм) стала рутинной процедурой, входящей в систему страхования, и исчисляется миллионами в год!

В России в государственных клиниках – единицы трансплантаций, главным образом при лейкозах. До сих пор Госдума не может принять закон о клеточной терапии, так как он идет в блоке с переливанием крови, а против этого сильно возражает РПЦ, которая как бы отделена от государства. Я уверен, что с системой не нужно бороться, это не имеет никакого смысла, тем более в России. Но никто не мешает делать что-то в любой другой стране.

Мы провели в период с 2008 года по настоящее время более ста трансплантаций аутологичных моноклональных стволовых клеток для терапевтических целей, а также в качестве самостоятельной косметологической программы в Москве, и несколько десятков тысяч – в Бангкоке (это разные технологии). По настоящее время нет ни одного слу-

чая любого проявления каких-либо побочных и аллергических реакций при выраженном объективном эффекте. Даже эмбриональные стволовые клетки оказались безопасны (наблюдения в течение трех лет). Ученые обнаружили первые свидетельства среднесрочной и долгосрочной безопасности и переносимости трансплантации человеческих эмбриональных стволовых клеток (hESC) у людей:

<https://www.sciencedaily.com/releases/2014/10/141014211709.htmfbclid=IwAR1-IBTjhYjneg7TcdupB6QWjGzH1NaiZ-Uhyql-QuKPjPLgSmDnPHI-Pz8>

Разные стволовые клетки при разных заболеваниях

В некоторых случаях МСК, мобилизованные из жировой ткани, являются наиболее востребованными:

- в случаях, когда сепарация гемопоэтических стволовых клеток невозможна или нежелательна (некоторые заболевания, возраст, ранее проведенная многократная сепарация);
- при некоторых заболеваниях (сосудистых, сахарном диабете), когда сам клеточный материал биологически способствует процессу терапии.

Стволовые клетки из жировой ткани

Жировая ткань является более легкодоступным биологическим материалом по сравнению с костным мозгом – основным источником МСК. МСК, полученные из жировой ткани, лучше подходят для применения в травматологии и ортопедии, поскольку более эффективно дифференцируются в клетки костной ткани. Кроме того, МСК жировой ткани могут стимулировать рост сосудов благодаря секреции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что обеспечивает эффективность их применения при таких заболеваниях, как ишемия нижних конечностей.

Особый интерес представляют иммуносупрессивные свойства МСК и соответствующее применение МСК для лечения иммунопатологических состояний, причем не только таких тяжелых, как реакция «трансплантат против хозяина» и сахарный диабет 1-го типа, но и таких часто встречающихся, как, например, аллергические реакции различной этиологии и тяжести. Известно, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) способны оказывать подавляющее действие на функциональную активность Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, дендритных клеток и естественных киллеров (NK), причем эта система работает по принципу обратных свя-

зей. Все это делает МСК средством лечения многих аутоиммунных заболеваний и прежде всего СД 1-го типа у взрослых и детей. Очень важной особенностью МСК является их низкая иммуногенность и, более того, способность подавлять иммунный ответ организма, что крайне важно при осуществлении различного рода аллогенных трансплантаций.

При введении в желудочки или белое вещество мозга мезенхимальные стволовые клетки мигрируют в паренхиму нервной ткани и дифференцируются в производные глиальной или нейрональной линии клеток. Кроме того, имеются сведения о трансдифференцировке МСК в стволовые гемопоэтические клетки как *in vitro*, так и *in vivo*. При более углубленном анализе в отдельных работах определена исключительно высокая пластичность МСК, что проявляется в их способности дифференцироваться в астроциты, олигодендроциты, нейроны, кардиомиоциты, гладкомышечные клетки и клетки скелетной мускулатуры. В целом ряде работ по изучению трансдифференцировочного потенциала МСК *in vitro* и *in vivo* установлено, что мультипотентные мезенхимальные клетки-предшественники костномозгового происхождения терминально дифференцируются в клеточные линии, формирующие костную, хрящевую, мышечную, нервную и жировую ткани, а также сухожилия и строму, поддерживающую гемопоэз.

Помните: для решения разных задач используют разные технологии получения клеточного материала.

ла, разные места введения (трансплантации), разные стволовые клетки.

С января 2015 года терапия аутологичными (собственными) стволовыми клетками, мобилизованными из жировой ткани, является доступной, рутинной процедурой без ограничения возраста (единственное условие – выраженность жировой ткани).

Некоторые пациенты, естественно, пытаются найти как можно более дешевый вариант проведения процедуры и наступают на одни и те же грабли. Дело в том, что технологии не стоят на месте. Есть серьезная разница между клеточными культурами, культивируемыми в течение нескольких месяцев в Беларуси или мгновенно в КНР, и современными, с доказанным действием, в Таиланде и Японии. К нам часто обращаются люди, которые предлагают привезти якобы их столовые клетки в пробирке из Китая и Гонконга без клеточного паспорта. Поясняю: стволовые клетки не живут в обычной среде при обычной температуре. Есть очень жесткие критерии культивации, заморозки, разморозки, транспортировки и трансплантации, от этих правил нельзя отходить категорически. Нужно быть осмотрительным и прежде всего уверенным в организации, в которую обращаешься. Мы своим пациентам даже показываем на экране микроскопа и приводим данные кластер-дифференцировки, что это именно стволовые клетки. Почему? Есть прецеденты, когда

в Москве более чем солидная организация при одной еще более весомой, имея все мыслимые и даже немыслимые совершенно законные лицензии и разрешения, вводила своим пациентам все что угодно, только не стволовые клетки. Вот почему мы очень тщательно отбираем партнеров – не по бумагам, а по результатам. Не бойтесь спрашивать! И еще (увы, для нашей страны актуально): организм человека бдительно следит за всем тем, что в него вводят. Введение не аутологичной, а донорской культуры возможно на данном этапе исключительно теоретически, если мы хотим получить эффект, да еще без осложнений, и уж тем более нереально использовать стволовые клетки растительные, животные и прочие. Увы, я не шучу – интересуются, так как периодически проходит именно такая реклама.

Если хотите более детально узнать о самом понятии «стволовые клетки», отсылаю к недавней своей работе «Лечение сахарного диабета 1-го типа у детей, перспективные методы, приводящие к отмене инсулинотерапии». Здесь я кратко расскажу о самом подходе к клеточной терапии, рассматривая только относительно безопасные методы и опуская травматичный (мобилизация из костного мозга).

В сентябре 2012 года в Бостоне (США) прошел конгресс по стволовым клеткам крови пуповины. На конгрессе профессор Янг Джао из Иллинойского университета Чикаго сделал доклад о применении этих клеток в лечении детей и взрослых, больных сахарным диабетом. Он провел иссле-

дования и выяснил, что технологии на основе стволовых клеток позволяют полностью избавиться от этого тяжелого заболевания.

Обратите внимание:

1. Клеточная терапия стволовыми клетками при СД 1-го типа у детей и взрослых имеет ограниченное применение.
2. Клеточная терапия не является основным методом лечения.
3. Клеточная терапия может быть использована для ускорения процесса перехода в состояние УММ.
4. Для лечения СД 1-го типа используют **разные** клеточные культуры. Разные по способу получения материала, по принципу действия.
5. Клеточная терапия не применяется в моноварианте.
6. При применении клеточной терапии обязательным является выполнение специальных процедур по регулированию экспрессии генов каждые девять месяцев.
7. Главные источники МСК (мезенхимальных стволовых клеток) – костный мозг, пуповинная кровь, пупочный канатик и жировая ткань человека.
8. Основной источник ГСК (гемопоэтических стволовых клеток) – периферическая кровь.
9. Если у родителей есть возможность заготовить и хранить СК пуповинной крови или пупочного канатика – прекрасно. Но если нет, отчаиваться не стоит. Доступны два других пути, которые идеально подходят для лечения диабе-

та 1-го типа.

Безопасность: это безопасно, если пациент предварительно тщательно обследован. Проведены десятки исследований с отслеживанием в течение длительного времени: никаких осложнений, появления спонтанных опухолей не зарегистрировано. Слухи и сказки про гибель народных артистов от стволовых клеток – неправда. Как ни странно, но нет ни одного доказанного случая!

Трансплантация гемопоэтических клеток изначально, с 1965 года, начала применяться для терапии онкологических заболеваний, и в данной области уже пройдено огромное количество клинических испытаний, в том числе с отдаленными многолетними наблюдениями за пациентами, доказавшими их безопасность и эффективность. По мезенхимальным стволовым клеткам первые клинические применения были еще в 1988 году, и в последние годы также было завершено много клинических испытаний (по артритам, болезни Крона, рассеянному склерозу, кардиологическим заболеваниям и многим другим), показавших безопасность и эффективность данной методики.

В настоящее время одно из самых важных и основных направлений терапии стволовыми клетками в мире является терапия рака. Уже пройдены клинические испытания по лечению стволовыми клетками злокачественных опухолей головного мозга (глиобластомы) и ретинобластомы у де-

тей, идут успешные испытания по лечению рака молочной железы, печени и многих других онкологий с применением мезенхимальных стволовых клеток, показавшие высокую их эффективность для подавления опухолевого процесса. В США при лечении рака 3-й – 4-й стадий широко применяется сочетание высокодозной лучевой и химиотерапии с последующим внутривенным многократным введением мезенхимальных стволовых клеток для восстановления внутренних органов, которые вместе с клетками опухоли повреждаются химио- и лучевой терапией.

Обращает на себя внимание клиническое исследование (Hernigou P., Homma Y.), доказавшее, что после лечения стволовыми клетками из костного мозга 1 873 пациентов на протяжении с 1990 по 2006 годы (отслежены по 2011 год) нет роста онкологии после введения стволовых клеток. При терапии стволовыми клетками рак не обнаружен ни у одного пациента. Это уже не первое клиническое исследование, показывающее, что риск рака среди людей, получавших лечение стволовыми клетками, ниже, чем в целом в популяции.

Результаты I и II фаз клинических испытаний мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) при старческой дряхлости показали, что применение ММСК безопасно и приводит к значительному улучшению физической работоспособности и воспалительных биомаркеров:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30498696?](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30498696?fbclid=IwAR01lExmj0Hf-qhyIH44BGs1kGjlr-)
[fbclid=IwAR01lExmj0Hf-qhyIH44BGs1kGjlr-](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30498696?fbclid=IwAR01lExmj0Hf-qhyIH44BGs1kGjlr-)

YFNtTc7NveE6nc22wel8qF1Tgt04Y

Гемопоэтические стволовые клетки

ГСК обеспечивают регенерацию клеточных компонентов крови и иммунной системы (эритроцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, моноцитов и др.). Постоянный пул этих клеток сохраняется на протяжении всей жизни человека благодаря их высокому пролиферативному потенциалу. Источники ГСК – костный мозг, периферическая кровь.

В настоящее время появился более совершенный способ получения стволовых клеток у донора – из периферической крови.

Основные принципы выполнения процедуры мобилизации и забора стволовых клеток из периферической крови: в крови здорового человека количество циркулирующих предшественников гемопоэза невелико, поэтому требуется проводить мобилизацию периферических стволовых клеток доноров с помощью определенных препаратов (например, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора) в течение пяти дней.

Забор периферических стволовых клеток крови осуществляется методом лейкоцитофереза. Во время этой процедуры кровь откачивается специальным насосом из локтевой вены, проходит через специальный аппарат – клеточный

сепаратор и возвращается донору. Во время каждого прохождения через аппарат отбирается только небольшое количество стволовых клеток, поэтому таких циклов совершается много. Всего за процедуру через сепаратор проходит 10 – 15 литров крови, из которых в аппарате остается всего 50 – 200 мл. Остальные компоненты крови возвращаются донору.

Стволовые кроветворные клетки определяют методом проточной цитофлуориметрии.

Накапливается определенное количество СК, а затем вводится больному.

Сама трансплантация ГСК по процедуре напоминает обычное переливание крови, за которым следует период ожидания приживания пересаженных стволовых гемопоэтических клеток. Происходит миграция клеток-предшественников гемопоэза в костномозговое пространство и установление связей со стромальным компонентом.

К настоящему времени достигнуты определенные успехи наращивания биомассы ГСК в условиях культуры. Для изучения условий культивирования стволовых клеток из различных источников (костный мозг, мобилизованная периферическая кровь) используются различные цитокины (факторы роста и ингибиторы дифференцировки клеток) и их комбинации. Идентификация ГСК осуществляется по их маркерам – CD14, CD34, CD45 и CD68.

ГСК костного мозга здоровых людей применяются с 1970-х годов для восстановления кроветворения у облученных

людей и больных лейкозами: аллогенная трансплантация ГСК костного мозга и периферической крови (в результате мобилизации ГСК из костного мозга).

В настоящее время накоплен большой опыт лечения различных форм лейкозов, апластических анемий и ряда других тяжелых заболеваний крови с помощью трансплантации костного мозга. Она позволяет во многих случаях добиться радикального излечения больных.

Начиная с 1990-х годов ГСК человека применяются также для устойчивого переноса генов, дефектных у реципиента костного мозга, например имеющих врожденный иммунодефицит. Однако осуществление трансплантации костного мозга связано со значительными трудностями в подборе подходящего донора из международных регистров.

Спектр возможного применения ГСК неуклонно расширяется. В последние несколько лет ГСК стали использовать и для лечения негематологических болезней. Это заболевания, связанные, как правило, с нарушением функционирования иммунной системы: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона, рассеянный склероз, устойчивые к лечению артриты. Другая область применения ГСК – онкология. Появились данные о возможности лечения рака груди и почки.

Разрабатываются протоколы применения ГСК для лечения болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, сахарного диабета 1-го типа, инфаркта миокарда, апластической ане-

мии.

Интенсивная иммуносупрессивная терапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток ведет к повышению иммунологической толерантности и таким образом увеличивает продукцию собственного инсулина при сахарном диабете 1-го типа. Целью исследования явилась оценка следующих этапов аутологичной трансплантации стволовых клеток при сахарном диабете 1-го типа: мобилизация, инфузия гемопоэтических стволовых клеток и восстановление уровня нейтрофилов.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.