**История открытия и применение стволовых клеток**

**История стволовых клеток**

Первое предположение о существовании стволовых клеток было высказано именно русским ученым!

Максимов Александр Александрович (04.02.1874 – 04.12.1928) – выдающийся русский ученый, один из создателей унитарной теории кроветворения. Максимов А. А. родился в Санкт-Петербурге, где в 1896 году с отличием окончил Военно-медицинскую академию. С 1903 по 1922 гг. А.А. Максимов занимал пост профессора кафедры гистологии Военно-медицинской академии.

Максимов во многом предопределил направление развития мировой науки в области клеточной биологии. Его труды стали мировой научной классикой и до настоящего времени остаются одними из наиболее часто цитируемых среди работ отечественных исследователей.

Термин "стволовая клетка" А.А. Максимов предложил еще в **1908 году**, чтобы объяснить механизм быстрого самообновления клеток крови. Он выступил с новой теорией кроветворения в Берлине на съезде гематологов. Именно этот год можно по праву считать началом истории развития исследований стволовых клеток!

Каждые сутки в крови погибают несколько миллиардов клеток, а им на смену приходят новые популяции эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов. А.А. Максимов первый догадался, что обновление клеток крови — это особая технология, отличная от простых клеточных делений. Если бы клетки крови самообновлялись простым клеточным делением, это потребовало бы гигантских размеров костного мозга.

Несколько позже профессор московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи А.Я. Фриденштейн подтвердил предположение коллеги и, изучая возможности этих особых клеток, стал разрабатывать сферу их применения. Первые эксперименты по практическому использованию стволовых клеток были начаты еще **в начале 1950-х годов**. Именно тогда было доказано, что с помощью трансплантации костного мозга (основного источника стволовых клеток) можно спасти животных, получивших смертельную дозу радиоактивного облучения.

Понадобилось почти 20 лет, чтобы трансплантация костного мозга вошла в арсенал практической медицины. Только в конце 60-х были получены убедительные данные о возможности применения трансплантации костного мозга при лечении острых лейкозов.

В начале века ученые уже подозревали, что во многих тканях существуют клетки, способствующие регенерации (восстановлению) этих тканей и активизирующие деление обычных клеток. В 60-х годах советские ученые Александр Фриденштейн и Иосиф Чертков заложили основы науки о стволовых клетках костного мозга, доказав, что именно там главным образом и находится своеобразное депо замечательных клеток. Потом стало известно, что часть стволовых клеток мигрирует в крови, есть они и в различных тканях, в частности в кожной и жировой.

**1970 год** - Первые трансплантации аутологичных (своих собственных) стволовых клеток. Есть сведения, что в 70-х годах в бывшем СССР делали «прививки молодости» пожилым членам Политбюро КПСС, вводя им 2-3 раза в год препараты стволовых клеток.

**1988 год** - Стволовые клетки были впервые использованы для трансплантации; мальчик, которому была проведена операция, по сей день, жив и здоров.

**1992 год** - Первая именная коллекция стволовых клеток. Профессор Дэвид Харрис "на всякий случай" заморозил стволовые клетки пуповинной крови своего первенца. Сегодня Дэвид Харрис – директор крупнейшего в мире банка стволовых клеток пуповинной крови.

**1996 год** - За период с 1996 года по 2004 год были выполнены 392 трансплантации аутологичных (собственных стволовых клеток человека) стволовых клеток. Так в 1996 году преимущественно осуществлялась трансплантация костного мозга.

**1996 год** – Доказано, что облучение уничтожает раковые клетки, но убивает и только что пересаженные из костного мозга донора стволовые клетки. С начала 1996 года в РФ действует Закон "О радиоактивной безопасности населения".

**1997 год** - За предшествующие 10 лет в 45 медицинских центрах мира проведено 143 трансплантации пуповинной крови. В России проведена первая операция онкологическому больному по пересадке стволовых клеток из пуповинной крови младенцев.

**1998 год** - Первая в мире трансплантация "именных" стволовых клеток пуповинной крови девочке с нейробластомой (опухоль мозга). Биологическая страховка сработала – ребенок спасен. Общее число проведенных трансплантаций пуповинной крови превышает 600.

В этом же году американскими учеными Джеймсом Томсоном и Джоном Беккером удалось выделить человеческие эмбриональные стволовые клетки и получить их первые линии.

В 1998 г. ученые нашли способ выращивать стволовые клетки в питательной среде.

**1999 год** - Журнал «Science» признал открытие эмбриональных стволовых клеток третьим по значимости событием в биологии после расшифровки двойной спирали ДНК и программы «Геном человека».

**В 1999 году** между Санкт-Петербургским Государственным Медицинским Университетом имени академика И. П. Павлова и Европейским институтом поддержки и развития трансплантологии был заключен договор, согласно которому в Университете создается отделение трансплантации костного мозга, соответствующее всем международным требованиям. Открытие отделения произошло **в июне 2000 года**. Основная цель - выполнение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в том числе и от неродственных доноров.

**2000 год** - В мире проведено 1.200 трансплантаций стволовых клеток пуповинной крови, из них двести родственных. Шестилетний ребенок с анемией Фанкони вылечен с помощью стволовых клеток пуповинной крови своего новорожденного брата. В этой истории интересно то, что второй ребенок был рожден после искусственного оплодотворения (ЭКО). Среди полученных эмбрионов был выбран один наиболее совместимый с реципиентом и не содержащий признаков болезни.

**2001 год** - Опубликованы первые официальные данные о возможности применения трансплантации стволовых клеток пуповинной крови у взрослых пациентов. Из них более 90% с хорошим результатом.

В этом же году показана способность взрослых гемопоэтических и стромальных клеток костного мозга человека дифференцироваться в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки, эта способность используется в регенеративной кардиологии.

**2003 год** - Журнал Национальной Академии Наук США (PNAS USA) опубликовал сообщение о том, что через 15 лет хранения в жидком азоте стволовые клетки пуповинной крови полностью сохраняют свои биологические свойства. С этого момента криогенное хранение стволовых клеток стало рассматриваться, как "биологическая страховка". Мировая коллекция стволовых клеток, хранящихся в банках, достигла 72.000 образцов. По данным на сентябрь 2003 г. в мире произведено уже 2.592 трансплантаций стволовых клеток пуповинной крови, из них 1.012 – взрослым пациентам.

В выпуске The Lancet от 4 января 2003 г. опубликовано два сообщения о результатах инъекции аутологичных (собственных) стволовых клеток костного мозга больным, страдающим тяжелой стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда. Источником культивированных мононуклеарных клеток служил костный мозг, взятый из гребня подвздошной кости больного. Через несколько месяцев отмечено заметное улучшение перфузии миокарда и функции левого желудочка.

**2004 год** - Общая мировая коллекция стволовых клеток пуповинной крови приближается к 400.000 образцов. В мире произведено около 5.000 трансплантаций пуповинной крови. Для сравнения, число трансплантаций костного мозга за тот же период составило около 85.000.

**2005 год** - Перечень заболеваний, при лечении которых может быть успешно применена трансплантация стволовых клеток, достигает нескольких десятков. Основное внимание уделяется лечению злокачественных новообразований, различных форм лейкозов и других болезней крови. Появляются сообщения об успешной трансплантации стволовых клеток при заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем. Разработаны международные протоколы лечения рассеянного склероза. Проводятся многоцентровые исследования при лечении инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Ищутся подходы к лечению инсульта, болезни Паркинсона и Альцгеймера.

Исследования, как эмбриональных стволовых клеток, так и стволовых клеток взрослого организма ведутся чрезвычайно активно, в мировой научной прессе что ни день появляются все новые сообщения о достижениях ученых: одним удалось получить из стволовых клеток нейроны, другим - кожную или хрящевую ткань, третьим - вырастить сосуды, кость или даже челюсть!

**Следующие 20 лет** биология будет расшифровывать, как план строения организма упаковывается в одну клетку. Сейчас мы делаем первые шаги, чтобы переосмыслить наши биологические возможности и резервы. Термины "стволовые клетки", "пуповинная кровь", "криобанк" наши соотечественники впервые услышали сравнительно недавно - пять лет назад. Тем не менее, первое предположение о существовании стволовых клеток было высказано именно русским ученым!

Уже сегодня стволовые клетки успешно используются при лечении тяжелых наследственных и приобретенных заболеваний, болезней сердца, эндокринной системы, неврологических заболеваний, болезнях печени, желудочно-кишечного тракта и легких, заболеваний мочеполовой и опорно-двигательной систем, заболеваний кожи. Во многих случаях своевременное лечение стволовыми клетками буквально «ставит человека на ноги»!

Сегодня фундаментальное изучение и применение стволовых клеток под силу только Медицинским Центрам Федерального значения, таких как ГУ Медицинским радиологическим научным центром Российской Академии Медицинских Наук в Обнинске (ГУ МРНЦ РАМН) и ФГУ Научным центром Акушерства, Гинекологии и Перинатологии Росмедтехнологий (ФГУ НЦ А, ГиП Росмедтехнологий). Надо отметить усилия в продвижении метода клиникой стволовых клеток.

За 21 год успешного изучения стволовых клеток был разработан и лицензирован метод выделения и культивирования мезенхимальных стволовых клеток из аутологичного костного мозга. Разработанная методика культивирования позволяет получить необходимое количество стволовых клеток с нужными характеристиками и их клеточного потомства в различные органы и ткани. При хранении в криобанке полученные культуры сохраняют высокий уровень выживаемости и высокую активность.

Мы располагаем всеми медицинскими технологиями, позволяющими в кратчайшие сроки поставить диагноз и определить круг проблем пациента. При необходимости он может проконсультироваться и получить лечение у наших специалистов. В нашей клинике собраны лучшие специалисты – академики, профессора, доктора и кандидаты наук, которые периодически принимают участие в авторитетных медицинских конгрессах, как в России, так и за рубежом.

Прежде всего, **стволовые клетки** сейчас порождают много тем для дискуссий. Они многократно исследуются на предмет лечения множества заболеваний, прежде считавшихся неизлечимыми. Во многих институтах России, имеющих лицензию, **стволовые клетки** используются **для лечения** широкого спектра заболеваний. Также стволовые клетки сейчас популярны в косметологии, так как применяются для омоложения и общего оздоровления организма.

**Откуда берут стволовые клетки?**

Лучшим источником стволовых клеток считается эмбриональная ткань. Однако ее применение небезопасно. К тому же стволовые клетки, полученные из эмбрионов и плодов, имеют множество недостатков. Еще одна проблема, — этическая. Однако стволовые клетки можно выделить из других органов и тканей. Наиболее популярен у специалистов косный мозг и жир.

**В каких органах и тканях находятся стволовые клетки?**

Стволовые клетки обнаружены практически во всех органах и тканях организма: в коже, мышцах, жире, кишечнике, нервной ткани, костном мозге и даже сетчатке глаза. Находятся стволовые клетки и в эмбрионах.

Все стволовые клетки делятся на эмбриональные и соматические, т.е. клетки взрослого организма. Эмбриональные стволовые клетки применялись на практике при лечении многих заболеваний, но сейчас весь мир переходит на использование соматических стволовых клеток, то есть клеток взрослого организма.

**Что такое эмбриональные стволовые клетки**

Эмбриональные стволовые клетки - стволовые клетки выделяемые из ранних эмбрионов (на этапе бластоцисты или из полового зачатка 5-ти недельных эмбрионов) или тератокарциномы (опухолевой линии) in vitro. Они обладают рядом уникальных свойств, отличающих их от других клеток организма.

Все специализированные клетки взрослого организма происходят из эмбриональных стволовых клеток. Стволовые клетки - это «неприкосновенный запас» информации эмбриогенеза, каждый этап развития не запрограммирован автоматически, а зависит от сигналов микроокружения. Все нормальные органы и ткани человека сохраняют «реликты» зародышевой ткани в виде вкраплений стволовых клеток.

**Возможно ли донорство клеток?**

Донорство иногда - это единственный путь помочь человеку, в ситуациях, когда, например, на выращивание своих клеток просто нет времени. Это может быть при инфаркте, инсульте, различных авариях.

Донорство является единственным выходом при лечении различных генетических дефектов, например, для лечения заболеваний с нарушениями остеогенеза, с повреждением определенных генов. При трансплантации донорских клеток, несущих неповрежденный ген, получены очень хорошие результаты.

Донорские стволовые клетки показаны очень пожилым и ослабленным людям. Но при этом донорские стволовые клетки должны быть очень хорошо тестированы.

**Клеточная терапия – путь к восстановлению спинного мозга**

Недавно в США были начаты ограниченные клинические испытания применения эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) для лечения пациентов с повреждениями спинного мозга в грудном отделе. В ноябре 2009 г. в журнале **Stem Cells** были опубликованы результаты экспериментального исследования, в котором было показано, что трансплантация ЭСК приводит к восстановлению подвижности конечностей у крыс с повреждением шейного спинного мозга в шейном отделе. Возможно, это приведет к расширению клинических испытаний и включению в них пациентов с аналогичными повреждениями.

В январе 2009 г. Министерство Здравоохранения США (U.S. Food & Drug Administration, FDA) выдало разрешение на проведение клинических испытаний с применением ЭСК биотехнологической корпорации **Geron**. Было разрешено включить в испытание только пациентов с повреждениями спинного мозга ниже шейного отдела. Однако данные, полученные исследователем Гансом Кейрстадом (Hans Keirstead) и его коллегами должны убедить FDA расширить группу пациентов. Следует отметить, что около 52% всех повреждений спинного мозга приходятся на его шейный отдел, и 48% – на остальные отделы.

*«Люди с повреждениями шейного отдела спинного мозга нередко полностью лишаются подвижности конечностей, у них нарушается функция кишечника, мочевого пузыря и половых органов. На сегодняшний день эффективных методов лечения таких пациентов не существует*, - поясняет Кейрстед, - *то, что нам удалось достичь с помощью клеточной терапии, феноменально. Если мы увидим, что хотя бы отчасти это работает на людях, это будет огромным шагом вперед»*.

В эксперименте крысам с полностью утраченной двигательной функцией конечностей была проведена трансплантация ЭСК. У животным, которым трансплантация не проводилась, двигательные функции практически не восстанавливались, в то время как у животных из группы клеточной терапии моторика конечностей восстановилась на 97%.

Перед трансплантацией ЭСК с помощью специфических индукторов дифференцировали в олигодендроциты – клетки нервной системы, образующие так называемые миелионовые оболочки вокруг отростков нейронов. Миелиновые оболочки необходимы для нормальной передачи нервного импульса. Разрушение или повреждение миелиновых оболочек в результате травмы или болезни может привести к параличам.

Трансплантированные клетки не только восстанавливали миелин, но и предотвращали дальнейшую гибель ткани и активировали рост новых аксонов. Помимо этого, они повышали концентрацию противовоспалительных факторов в зоне повреждения, снижая выраженность воспаления.

**Литература**

1. Душкин М.П., Иванова М.В. Трансформация перитонических макрофагов в пенистые клетки при внутрибрюшном введении мышам липопротеидов низкой плотности, холестерина и его продуктов окисления. // Патофизиология и эксперимент. Терапия.
2. Курашвили Л.В., Николаев П.Н. Диагностическая значимость исследования холестерина в ЛПВП у ожоговых больных. III Всесоюзная конференция по проблеме: Современные средства первой помощи и методы лечения ожоговой болезни /Тезисы/ - Москва.