

**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ КОНКУРС НА ЛУЧШИЙ РЕФЕРАТ ПО ТЕМЕ  
«ИННОВАЦИОННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ»**

Номинация: Общественное здоровье и здравоохранение

**«Стволовые клетки и их применение в медицине»**

Выполнил:

**Картавец Максим Васильевич**

студент 4 курса, экономического факультета,  
специальности «Экономика и управление на предприятии»  
ГОУ ВПО «Кемеровский государственный университет»

эл.адрес: delph1n@yandex.ru

## *Содержание*

Аннотация.....	4
Введение.....	5
Историческая справка.....	7
Описание стволовых клеток.....	8
Характеристики эмбриональных стволовых клеток.....	10
Проблемы генной и клеточной терапии.....	11
Выделение и культура in vitro.....	14
Индукцированные эмбриональные стволовые клетки.....	15
Лечение стволовыми клетками.....	16
Заключение.....	18
Источники информации.....	19

## **Аннотация**

В данной работе будет рассмотрено использование и применение стволовых клеток в медицине. Поскольку в современном обществе очень остро стоит проблема лечения сложных заболеваний, я читаю, что применение стволовых клеток в медицине, а так же инновации в области лечения сложных заболеваний стволовыми клетками – это не просто решение этих проблем, но и перспективное направление, которое уже в ближайшем будущем позволит решить огромный ряд задач, связанных с жизнью и здоровьем человека.

## Введение

Стволовые клетки — иерархия особых клеток живых организмов, каждая из которых способна впоследствии изменяться (дифференцироваться) особым образом (то есть получать специализацию и далее развиваться как обычная клетка). Стволовые клетки способны асимметрично делиться, из-за чего при делении образуется клетка, подобная материнской (самовоспроизведение), а также новая клетка, которая способна дифференцироваться. Стволовые клетки являются предшественниками клеток всех органов и тканей человека, из которых формируются клетки всех других типов – кроветворной, нервной и сердечно-сосудистой системы, эндокринных органов, костной, хрящевой и мышечной тканей. Миллиарды клеток растущего организма происходят всего-навсего из одной клетки (зиготы), которая образуется в результате слияния мужской (сперматозоид) и женской (яйцеклетка) половых клеток (гамет). Эта единственная клетка содержит не только информацию об организме, но и схему его последовательного развития. В течение нескольких первых дней деления этой клетки образуется шарик из совершенно одинаковых неспециализированных клеток. Примерно через шесть-семь дней этот шарик образует бластоцисту, которая состоит из наружного слоя клеток (эктодермы), окружающего полость, наполненную жидкостью и стволовыми клетками (мезодермы), которые и дадут начало всем остальным клеткам организма. Именно поэтому такие стволовые клетки называют тотипотентными или всемогущими.

Стволовые клетки в организме взрослого человека вырабатывает костный мозг. Это основной их источник, но далеко не единственный. Также стволовые клетки обнаружены и в жировой ткани, коже, мышцах, печени, легких, сетчатке глаза, практически во всех органах и тканях организма. Они обеспечивают восстановление поврежденных участков органов и тканей. Стволовые клетки, получив от регулирующих систем организма сигналы о

какой-либо «неполадке», по кровяному руслу устремляются к пораженному органу, восстанавливая практически любое повреждение, преобразовываясь на месте в необходимые организму клетки (костные – остеобласты, мышечные – миообласты, печеночные – мезенхимальные, сердечной мышцы – кардиомиобласты и даже клетки мозга – нейроны). По своей сути стволовые клетки – это своеобразная «ремонтная бригада» организма, которая устремляется в проблемную зону и заменяет собой больные, поврежденные клетки того или иного органа. Благодаря своей способности превратиться в любую ткань, стволовые клетки могут применяться для лечения огромного количества заболеваний.

Цель данной работы – изучение особенностей стволовых клеток и их значения в лечении сложных заболеваний.

### **Историческая справка**

Термин «стволовая клетка» был введен в научный обиход русским гистологом Александром Максимовым (1874—1928). Он постулировал существование стволовой кроветворной клетки. На заседании Общества Гематологов в Берлине 1 июня 1909 года он ввел понятие «Stammzelle», подразумевая под этим определением лимфоцит в более широком значении этого слова, как клетку, способную быть стволовой в современном понимании этого слова.

В 60-е годы прошлого столетия Тил и Маккулох, а также Меткаф и его сотрудники показали, что внутривенное введение костномозговых клеток от здоровой сингенной к летально облученной мыши приводит к образованию колоний из клеток всех направлений гемопоэтической дифференцировки в селезенке. С разработкой клонального метода для выявления клеток предшественников *in-vitro*, так называемых колониобразующих единиц (КОЕ), стало возможным проследить за дифференцировкой всех миелоидных ростков.

Фриденштейн А. Я. и его сотрудники впервые показали, что в костном мозге, помимо гемопоэтических имеются стромальные стволовые клетки, которые при культивировании формировали колонии фибробластноподобных клеток. Пересадка таких колоний под капсулу почки мыши в диффузионной камере приводило к формированию костной или адипозной ткани.

В 1981 году американский биолог Мартин Эванс впервые выделил недифференцированные плюрипотентные линии стволовых клеток — бластоцисты мыши.

В 1998 году Д. Томпсон и Д. Герхарт выявили бессмертную линию эмбриональных стволовых клеток (ЭСК).

В 1999 году журнал Science признал открытие эмбриональных стволовых клеток третьим по значимости событием в биологии после расшифровки двойной спирали ДНК и программы «Геном человека»

### **Описание стволовых клеток**

Корнем иерархии стволовых клеток является тотипотентная зигота. Первые несколько делений зиготы сохраняют тотипотентность и при потере целостности зародыша это может приводить к появлению монозиготных близнецов. К ветвям иерархии относятся плюрипотентные (омнипотентные) и мультипотентные (бластные) стволовые клетки. Листьями (конечными элементами) иерархии являются зрелые унипотентные клетки тканей организма.

Нишами стволовых клеток называются места в ткани, где постоянно залегают стволовые клетки, делящиеся по мере надобности для дальнейшей дифференциации.

Стволовые клетки размножаются путём деления, как и все остальные клетки. Отличие стволовых клеток состоит в том, что они могут делиться

неограниченно, а зрелые клетки обычно имеют ограниченное количество циклов деления.

Когда происходит созревание стволовых клеток, то они проходят несколько стадий. В результате, в организме имеется ряд популяций стволовых клеток различной степени зрелости. В нормальном состоянии, чем более зрелой является клетка, тем меньше вероятность того, что она сможет превратиться в клетку другого типа. Но всё же это возможно благодаря феномену трансдифференцировки клеток (англ. Transdifferentiation).

ДНК во всех клетках одного организма (кроме половых), в том числе и стволовых, одинакова. Клетки различных органов и тканей, например, клетки кости и нервные клетки, различаются только тем, какие гены у них включены, а какие выключены, то есть регулированием экспрессии генов, например, путем метилирования ДНК. Фактически, с осознанием существования зрелых и незрелых клеток был обнаружен новый уровень управления клетками. То есть, геном у всех клеток идентичен, но режим работы, в котором он находится — различен.

В различных органах и тканях взрослого организма существуют частично созревшие стволовые клетки, готовые быстро дозреть и превратиться в клетки нужного типа. Они называются бластными клетками. Например, частично созревшие клетки мозга — это нейробласты, кости — остеобласты и так далее. Дифференцировку могут запускать как внутренние причины, так и внешние. Любая клетка реагирует на внешние раздражители, в том числе и на специальные сигналы цитокины. Например, есть сигнал (вещество), служащий признаком перенаселённости. Если клеток становится очень много, то этот сигнал сдерживает деление. В ответ на сигналы клетка может регулировать экспрессию генов.

## Характеристики эмбриональных стволовых клеток

Тотипотентность — способность образовывать любую из примерно 350 типов клеток организма (у млекопитающих);

Хоуминг — способность стволовых клеток, при введении их в организм, находить зону повреждения и фиксироваться там, исполняя утраченную функцию;

Факторы, которые определяют уникальность стволовых клеток, находятся не в ядре, а в цитоплазме. Это избыток мРНК всех 3 тысяч генов, которые отвечают за раннее развитие зародыша;

Теломеразная активность.

При каждой репликации часть теломер утрачивается (лимит Хейфлика или биочасы). В стволовых, половых и опухолевых клетках есть теломеразная активность, концы их хромосом надстраиваются, то есть эти клетки способны проходить потенциально бесконечное количество клеточных делений, они бессмертны.

Стволовых клеток в нашем организме очень мало:

у эмбриона — 1 клетка на 10 тысяч,

у человека в 60-80 лет — 1 клетка на 5-8 миллионов.

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) образуются из внутренней клеточной массы на ранней стадии развития зародыша — бластоциста. Зародыш человека достигает стадии бластоциста на стадии 4-5 дней после оплодотворения, бластоцист человека состоит из 50-150 клеток.

Эмбриональные стволовые клетки являются плюрипотентными. Это означает, что они могут дифференцироваться во все три первичных зародышевых листка: эктодерму, энтодерму и мезодерму. Таким образом образуются более 220 видов клеток. Свойство плюрипотентности отличает эмбриональные стволовые клетки от полипотентных клеток, которые могут дать начало лишь ограниченному количеству видов клеток. В отсутствие стимулов к дифференциации *in vitro*, эмбриональные стволовые клетки могут

поддерживать плюрипотентность в течение многих клеточных делений. Наличие плюрипотентных клеток у взрослого организма остается объектом научных дискуссий, хотя исследования показали, что существует возможность образования плюрипотентных клеток из фибробластов взрослого человека.

Ввиду пластичности и потенциально неограниченного потенциала самообновления, эмбриональные стволовые клетки имеют перспективы применения в регенеративной медицине и замещении поврежденных тканей. Однако в настоящий момент не существует никакого медицинского применения эмбриональных стволовых клеток. Стволовые клетки взрослых организмов и стволовые клетки спинного мозга используются для терапии различных заболеваний. Некоторые заболевания крови и иммунной системы (в том числе генетические) могут быть вылечены такими неэмбриональными стволовыми клетками. Разрабатываются методы лечения с помощью стволовых клеток таких патологий, как онкологические заболевания, юношеский диабет, синдром Паркинсона, слепота и нарушения работы спинного мозга

Существуют как этические, так и технические затруднения, связанные с трансплантацией гематопозитических стволовых клеток. Эти проблемы связаны, в том числе, с гистосовместимостью. Такие проблемы могут быть разрешены при использовании собственных стволовых клеток или путем терапевтического клонирования.

### **Проблемы генной и клеточной терапии**

Плюри- и мультипотентность стволовых клеток делает их идеальным материалом для трансплантационных методов клеточной и генной терапии. Наряду с региональными стволовыми клетками, которые при повреждении тканей соответствующего органа мигрируют к зоне повреждения, делятся и дифференцируются, образуя в этом месте новую ткань, существует и

«центральный склад запчастей» — стромальные клетки костного мозга. Эти клетки универсальны. Они, видимо, поступают с кровотоком в поврежденный орган или ткань и там под влиянием различных сигнальных веществ продуцируют взамен погибших нужные клетки (хотя полученные многочисленные данные такого рода нередко критикуются и требуют дополнительной проверки).

В частности, установлено, что инъекция экспериментальным животным стромальных клеток костного мозга в зону повреждения сердечной мышцы устраняет явления постинфарктной сердечной недостаточности. А стромальные клетки, введенные свиньям с экспериментальным инфарктом, уже через восемь недель полностью перерождаются в клетки сердечной мышцы, восстанавливая ее функцию. Результаты такого лечения инфаркта впечатляющи. По данным Американского кардиологического общества, за 2008г. у крыс с искусственно вызванным инфарктом 90% стромальных клеток костного мозга, введенных в область сердца, трансформировались в клетки сердечной мышцы.

Японские биологи в лабораторных условиях получили клетки сердечной мышцы из стромальных клеток костного мозга мышей. В культуру стромальных клеток добавляли 5-азациитидин, и они начинали превращаться в клетки сердечной мышцы. Такая клеточная терапия весьма перспективна для восстановления сердечной мышцы после инфаркта, поскольку для нее используются собственные стромальные клетки. Они не отторгаются, и, кроме того, при введении взрослых стволовых клеток исключена вероятность их злокачественного перерождения.

Широко применяется терапия стромальными клетками в ортопедии. Это связано с существованием особых белков, так называемых BMP (костные морфогенетические белки), которые индуцируют дифференцировку стромальных клеток в остеобласты (клетки костной ткани). Клинические испытания в этом направлении дали многообещающие результаты. Например, в США 91-летней пациентке с незаживающим в течение 13 лет

переломом вживили специальную коллагеновую пластинку с нанесенными на нее BMP. Поступающие в зону перелома стромальные клетки «притягивались» к пластинке и под влиянием BMP превращались в остеобласты. Через восемь месяцев после установки такой пластинки сломанная кость у больной восстановилась. Сейчас в США проходят испытания и скоро начнут применяться в клинике специальные пористые губки, наполненные одновременно и стромальными клетками и нужными индукторами, направляющими развитие клеток по требуемому пути.

Большое значение придают стволовым клеткам (в частности, стромальным) при лечении различных нейродегенеративных и неврологических заболеваний — паркинсонизма, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, мозжечковых атаксий, рассеянного склероза и др. Группа неврологов из Американского национального института неврологических заболеваний и Стэнфордского университета обнаружила, что стромальные стволовые клетки костного мозга могут дифференцироваться в нейральном направлении. Значит, костный мозг человека можно использовать как источник стволовых клеток для восстановления поврежденных тканей в головном мозгу. При этом, видимо, возможен не только заместительный, но и трофический эффект трансплантата (это предположение основано на том, что положительное действие трансплантата проявляется через две недели, а эффект замещения возможен лишь спустя три месяца). Следовательно, пациент может стать собственным донором, что предотвратит реакцию иммунологической несовместимости тканей.

Весьма перспективны также попытки использовать стволовые клетки пуповины и плаценты в клинике. В целом для успешной пересадки стволовых клеток, независимо от области применения, очень важно научиться сохранять их жизнеспособность. Ее можно повысить, если в геном пересаживаемых нейронов вводить гены ростовых нейротрофических факторов, которые служат защитой от апоптоза. Такие попытки ведутся в различных лабораториях США и Европы.

Больших успехов в изучении и практическом использовании стволовых клеток добились и отечественные исследователи. Специалисты из Института акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН выделили региональные нейральные стволовые клетки и впервые получили их подробную иммуногистохимическую характеристику, в том числе на проточном флюориметре. В опытах с пересадкой стволовых нейральных клеток человека в мозг крыс показана их приживляемость, миграция на достаточно большие расстояния (несколько миллиметров) и способность к дифференцировке, которая в значительной степени определялась микроокружением трансплантата. Например, при пересадке нейральных клеток человека в область мозжечка крысы, где расположены клетки Пуркинье, они развиваются в направлении именно этого типа клеток. Об этом свидетельствует синтез в них белка калбиндина, специфического продукта клеток Пуркинье.

Отечественные биологи (Институт биологии гена РАН, Харьковский институт криобиологии и фирма «Виола») впервые разработали оригинальную методику индукции в культуре: стромальные стволовые клетки дифференцировались в направлении клеток, похожих на клетки островков Лангерганса, содержащих инсулин. Наличие этого белка в них определяли с помощью современных методов молекулярной биологии и цитологии. Самое интересное, что в культуре эти клетки формируют структуры, напоминающие островки Лангерганса. Не исключено, что в далекой перспективе они станут незаменимы для лечения диабета.

### **Выделение и культура *in vitro***

Стволовые клетки были выделены при анализе тератокарциномы. В 1964 году исследователи показали, что клетки тератокарциномы остаются недифференцированными в культуре клеток. Такие стволовые клетки называют эмбриональными клетками карциномы. Исследователи показали,

что первичные эмбриональные зародышевые клетки могут размножаться в культуре клетки могут образовывать разные типы клеток.

Эмбриональные стволовые клетки были выделены из мышинных эмбрионов в 1981 году Мартином Эвансом и Мэтью Кауфманом, а также независимо от них Гэйлом Мартином. Прорыв в исследовании эмбриональных стволовых клеток человека произошел в ноябре 1998 года в группе Джеймса Томсона в Университете Висконсина. Ученые выделили такие клетки из бластоцист.

23 января 2009 года началась первая фаза клинических испытаний по трансплантации популяции человеческих эмбриональных стволовых клеток пациентам с травмами спинного мозга. Данное исследование было основано на результатах, полученных группой Ханса Кейрстеда с соавт. в университете города Ирвин, Калифорния, США, финансируемых Корпорацией Geron (Menlo Park, Калифорния, США). Результаты данного эксперимента показали улучшение локомоторной проводимости у крыс с травмами спинного мозга. На седьмой день после трансплантации, эмбриональные стволовые клетки человека дифференцировались в олигодендроциты

### **Индукцированные эмбриональные стволовые клетки**

Индукцированные плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки (induced pluripotent stem cells, iPSC или iPS) удалось получить из клеток различных тканей (в первую очередь фибробластов) с помощью их перепрограммирования методами генетической инженерии.

В ранних работах iPS пытались получить путём слияния "взрослых" клеток с ЭСК. В 2006г были получены iPS из сперматогониев мышей и людей.

В 2008г были разработаны методы перепрограммирования клеток путем введения в них "эмбриональных" генов (в первую очередь генов

транскрипционных факторов Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc и Nanog) с помощью аденовирусов и других векторов" При этом выяснилось, что перепрограммирование может индуцироваться временной экспрессией введённых генов, без их встраивания в геном клеток. Перепрограммирование клеток с целью превращения их в iPS было признано журналом Science главным научным прорывом 2008г.

В 2009 году была опубликована работа, в которой с помощью метода тетраплоидной комплементации впервые было показано, что iPS могут давать полноценный организм, в том числе и его клетки зародышевого пути. iPS, полученные из фибробластов кожи мышей с помощью трансформации с использованием ретровирусного вектора, в некотором проценте случаев дали здоровых взрослых мышей, которые были способны нормально размножаться. Таким образом, впервые были получены клонированные животные без примеси генетического материала яйцеклеток (при стандартной процедуре клонирования митохондриальная ДНК передается потомству от яйцеклетки реципиента).

Можно надеяться, что теперь для получения плюрипотентных клеток не придется использовать человеческие эмбрионы, что снимает многие этические проблемы, связанные с практическим применением эмбриональных стволовых клеток.

### **Лечение стволовыми клетками**

Смысл лечения стволовыми клетками в том, что весь потенциал для здоровой и продолжительной жизни в нашем организме заложен с самого начала. Наш организм содержит особые клетки, которые постоянно возвращают нас к норме - это и есть стволовые клетки. С возрастом стволовые клетки становятся не так активны, поэтому имеет смысл вводить их в организм дополнительно, чтобы сохранить молодость и здоровье.

Основные направления в лечении стволовыми клетками сегодня:

- Ишемические заболевания, ишемия конечностей, ишемия мозга, сердца,

- Болезнь Рейно, синдром Рейно
- Невралгии
- Системная красная волчанка
- Травмы, последствия травм и ожогов
- Последствия инсультов, профилактика инсультов
- Инфаркты, их профилактика, лечение последствий инфарктов
- Псориаз, дерматиты, другие поражения кожи
- Болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера
- ДЦП, нервно-мышечные заболевания, мышечная дистрофия Дюшенна
- Артриты, артрозы, остеохондрозы, коксартрозы
- Аутоиммунные заболевания, болезнь Крона, миастении
- Диабет 2 типа, последствия диабета
- Глазные болезни

Лечение стволовыми клетками сейчас применяется при самых различных заболеваниях: нервной системы, включая инсульт, травмы позвоночника и головного мозга, сердечно-сосудистых, в том числе и при инфаркте миокарда. Лечение стволовыми клетками применяется при диабете, гипертиреозе и других нарушениях эндокринной системы, применяется при различных воспалительных заболеваниях.

Стволовые клетки восстанавливают иммунитет, улучшают структуру кожи, восстанавливают суставные хрящи, усиливают потенцию. Универсальный механизм действия стволовых клеток лежит в основе лечения многих нарушений функционирования организма.

Сбором, хранением и лечением стволовыми клетками занимаются банки стволовых клеток и пуповинной крови, клиники, медицинские центры.

Стволовые клетки используются и в косметических целях. Однако столь популярный препарат стволамин в косметологии уже не используется, потому что в его составе нет стволовых клеток.

## **Заболевания, не поддающиеся лечению стволовыми клетками**

Наряду с заболеваниями, применение стволовых клеток в лечении которых оказывается весьма успешным, существует список болезней, лечить которые стволовыми клетками ученые на данный момент не научились.

Впрочем, никто не гарантирует, что в ближайшем будущем этого не произойдет, поэтому надежда на излечение все же остается.

Вот список заболеваний, при которых стволовые клетки остаются неэффективны:

- Диабет 1 типа
- Рак, онкология
- Катаракта
- Глаукома
- Менопауза

## Заключение

Британские ученые начинают проект по созданию "синтетической" крови из стволовых клеток - ее можно будет производить в неограниченных количествах, без привлечения доноров. Как надеются специалисты, первое переливание можно будет осуществить уже через три года, пишет газета The Independent.

В дорогостоящем проекте примут участие Национальная система здравоохранения, шотландская Национальная служба переливания крови и Wellcome Trust - крупнейший благотворительный фонд по поддержке медицинских исследований. Как сообщает издание, официальный анонс проекта появится в ближайшую неделю.

Для получения синтетической крови планируется использовать стволовые клетки эмбрионов, способные дать кровь универсальной группы, подходящей для переливания любому человеку. Лишь 7% доноров обладают такой кровью, но в лабораторных условиях из стволовых клеток ее можно будет получать сколько угодно - подобные клетки могут делиться без ограничений.

Плюсы проекта очевидны. Синтетическая кровь будет легко доступна, она поможет спасти множество жизней: например, на войне, где запасы обычной донорской крови быстро заканчиваются. Кроме того, синтетическая кровь будет безопасна при переливании - через нее нельзя будет заразиться каким-либо вирусом.

В то же время, получение крови из человеческих эмбрионов создает неразрешимый этический вопрос: можно ли уничтожать эмбрионы для получения стволовых клеток. Теоретически, один эмбрион сможет обеспечить кровью всю страну.

За пределами Великобритании ученые также занимаются разработкой синтетической крови - подобные проекты существуют в Швеции, Франции и в Австралии, сообщает Newsru. В прошлом году сотрудники американской

компании Advanced Cell Technology объявили, что им удалось получить миллиарды функционирующих красных кровяных телец из стволовых клеток.

Американское исследование, однако, застопорилось из-за проблем с финансированием: во время президентства Джорджа Буша государству было запрещено выделять деньги на проекты, связанные со стволовыми клетками. В марте, однако, президент Барак Обама снял данный запрет.

Но, по моему мнению, все трудности будут преодолены и лечение стволовыми клетками сложных заболеваний, уносящих сегодня тысячи человеческих жизней, будет успешным во все мире и в России в том числе.

## Источники информации

журнал «Природа», 2008, № 6

[www.km.ru](http://www.km.ru)

[www.innovationblog.ru](http://www.innovationblog.ru)

[www.news.gala.net](http://www.news.gala.net)

[www.gizmod.ru](http://www.gizmod.ru)

### Регистрационная форма участника конференции

<b>Фамилия, имя, отчество:</b> Картавец Максим Васильевич	
<b>Учреждение:</b> ГОУ ВПО «Кемеровский государственный университет (КемГУ)»	
<b>Факультет, специальность, курс:</b> Экономический, «Экономика и управление на предприятии», 4 курс	
<b>Точный адрес для переписки (получения документов с индексом):</b> 650043, г. Кемерово, ул. Красная, 6, корпус 3 (ул. Ермака, 7)	
<b>Телефон:</b> (3842) 36-50-18 (деканат), 58-42-41 (кафедра менеджмента)	
<b>Факс, E-mail:</b> (3842) 36-50-18, sociolab@kemsu.ru	
<b>Очное участие</b> (личное присутствие на конференции)	<b><u>Заочное участие</u></b> (только публикация)
<b>Участие с устной презентацией реферата</b>	<b><u>Без устного доклада</u></b>
<b>Название реферата:</b> Стволовые клетки и их применение в медицине	
<b>Научный руководитель:</b>	
<b>Оплата организационного взноса участника конференции:</b> СБ8615/0072 30.10.2009, № 0133	

