

Ю.М. ГАИН, Е.П. КИСЕЛЁВА

ПЕРСПЕКТИВЫ И ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ОБШИРНЫХ ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
Республика Беларусь

Цель. Оценить эффективность современных методик клеточной трансплантации, используемых для восстановления обширных дефектов мягких тканей при травме различного происхождения, и определить наиболее перспективные направления для развития данных технологий в Республике Беларусь.

Материал и методы. Проведён анализ современной отечественной и зарубежной литературы, касающейся теоретических аспектов и клинического опыта применения клеточных технологий регенеративной медицины в восстановлении обширных дефектов мягких тканей травматического происхождения.

Результаты. В сравнительном аспекте проведён анализ отечественной и зарубежной литературы с оценкой эффективности используемых в эксперименте и клинике с лечебной целью методик клеточной трансплантации. Наиболее перспективным направлением замещения обширных тканевых дефектов травматического или другого происхождения следует признать лечебные технологии, основанные на использовании мезенхимальных стволовых клеток, которые позволяют обойти ключевые недостатки, связанные с процедурой трансплантации аутологичных тканей. Преимуществами этой методики являются: 1) небольшое количество аспирата, содержащего мезенхимальные стволовые клетки, полученного из костного мозга, жировой ткани или других источников, может быть увеличено до необходимого количества в условиях *in vitro*, а затем использовано для лечения целого ряда заболеваний (в том числе, и замещения обширных тканевых дефектов, формирующихся в результате травмы или других патологических процессов); 2) мезенхимальные стволовые клетки могут дифференцироваться в несколько клеточных поколений, обуславливая, таким образом, возможность использования общего клеточного источника для восстановления целого ряда тканей, в отличие от принципа забора здоровых тканей для восстановления себе подобных при аутологичной пересадке ткани; 3) мезенхимальные стволовые клетки могут быть внедрены в биосовместимые трансплантаты, пересаженные в места анатомических дефектов для последующей реконструкции поврежденного органа или ткани; 4) лечение различных заболеваний и травм с использованием мезенхимальных стволовых клеток может быть аутологичной и при этом решать проблемы, связанные с иммунной реакцией, трансмиссивной передачей возбудителей, износом и разрывом синтетических материалов, аллергической реакцией на искусственные имплантаты.

Заключение. Перспективы развития регенерационной медицины, основанные на клеточных технологиях, были и остаются весьма впечатляющими и продолжают привлекать внимание ученых всего мира. Можно предполагать, что в ближайшем будущем клеточная трансплантация займет достойное место в арсенале средств лечения ран, ожогов и восстановления широкого спектра тканей организма человека.

Ключевые слова: регенерация, стволовые клетки, тканевая инженерия, ожоги, трансплантация

Objectives. To estimate the efficacy of modern treatment techniques of cell transplantation, used to restore the extensive defects of soft tissues at a trauma of various etiology and to determine the most perspective directions for the development of the given technologies in the Republic of Belarus.

Methods. Modern native and foreign literature was analyzed dealing with theoretical aspects as

well as clinical experience of application of cell technologies of the regenerative medicine in restoring soft tissues extensive defects of the traumatic origin.

Results. The comparative analysis of native and foreign literature was carried out with the efficacy estimation of the applied cell transplantation techniques in the experiment and in a clinic with the therapeutic aim. One should accept the therapeutic technologies based on the application of mesenchymal stem cells which permit to avoid the main disadvantages linked with the procedure of autologous tissues transplantation as the most perspective direction of substitution of the extensive tissue defects of the traumatic and other origins. The advantages of the given technique are the following: 1) small amount of aspirate containing mesenchymal stem cells obtained from the bone marrow, adipose tissue and other sources can be increased up to necessary amount in the vitro and then used to treat a number of diseases including the substitution of the extensive tissue defects forming as the result of trauma and other pathologies; 2) mesenchymal stem cells can be differentiated in several cell generations, thus giving the possibility to use total cell resource for restoring different tissues in contrast to the principle of healthy tissue intake for restoring their own kind at autologous tissues transplantation; 3) mesenchymal stem cells can be introduced in the biocompatible grafts, transplanted to the places of anatomical defects for further reconstruction of the damaged organ or tissue; 4) treatment of different diseases and traumas with application of mesenchymal stem cells can be autologous and at the same time solve the problems dealing with the immune reaction, vector-borne transmission of pathogens, wear and tear of synthetic materials, allergic reaction to the artificial implants.

Conclusions. Prospects of the regenerative medicine development based on the cellular technologies were and are rather impressive and they continue to attract attention of scientists all over the world. One may suppose that in the nearest future cell transplantation will take its rightful place in the arsenal of treatment for wounds, burns and for restoring a wide range of tissues in the human body.

Keywords: regeneration, stem cells, tissue engineering, burns, transplantation

Проблема травматизма у человека занимает особое место в медицинской науке и практике. Обусловлено это не только постоянно увеличивающейся частотой локальных военных конфликтов, «ограниченных войн», ростом преступности и терроризма. Стремительный рост автомобилестроения, непрерывное усовершенствование средств передвижения, механизация производства не могут не сказаться на частоте травм и увечий. Ежедневно на дорогах мира только от автомобильных аварий погибает 1000–1200 человек, 1 миллион в год становятся инвалидами. В соответствии с данными ВОЗ ежегодно от различных травм гибнет более 300 тысяч людей трудоспособного возраста, а 7–8 миллионов получают повреждения различной степени тяжести [1, 2, 3, 4]. При этом на создание и функционирование полноценных систем, позволяющих снизить уровень летальности и реабилитировать пострадавших, тратятся огромные финансовые средства. Представленные факты свидетель-

ствуют о высокой социальной значимости исследуемой проблемы для медицины в частности и общества в целом. Травмы составляет около 12% от общего числа заболеваний, в нашей стране они стойко удерживают третье место (после сердечно-сосудистой патологии и онкологических заболеваний) в структуре смертности населения, (а в возрасте 20–40 лет – занимают первое место). За 1990–2005 годы смертность от травм увеличилась на 97,3%, что послужило основанием для определения травматизма как одной из важнейших составляющих Государственной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2007–2012 годы.

Особое место в структуре травматизма принадлежит термическим повреждениям [5]. Ежеминутно в мире один человек становится жертвой ожога. Только в России ожоговые пациенты составляют 20% от всех травматологических больных, 26% из них нуждаются в госпитализации, а летальность при этом составляет 4,7–

11% [6]. В США около 2 миллионов человек получают ожоги ежегодно, из них около 5 тысяч пациентов нуждаются в реконструктивно-восстановительном хирургическом лечении [6]. Термические поражения занимают третье место в структуре общего травматизма в мирное время и представляют собой серьёзную медицинскую, социальную и экономическую проблему [5].

Несмотря на широкие возможности современной диагностики, значительная часть онкологических больных начинают лечение на поздних стадиях заболевания, что подразумевает обширные радикальные резекции с образованием значительных дефектов мягких тканей, требующих дальнейшей реконструкции [7].

К настоящему времени предложено и широко используется для восстановления анатомических дефектов мягких тканей огромное количество реконструктивно-восстановительных хирургических методик с использованием ауто-, алло- и ксенотканевых трансплантаций [2, 5, 8, 9]. В последнее время начало активно развиваться новое направление тканевой инженерии, предусматривающее применение технологий клеточной трансплантации [2, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Цель. Оценить эффективность современных методик клеточной трансплантации, используемых для восстановления обширных дефектов мягких тканей при травме различного происхождения, и определить наиболее перспективные направления для развития данных технологий в Республике Беларусь.

Материал и методы

Проведён анализ эффективности экспериментального и клинического использования различных клеточных технологий при замещении обширных тканевых дефек-

тов (в том числе, и травматического происхождения) по данным мировой и отечественной литературы.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день регенеративная медицина включает четыре основных направления: 1) восстановление дефектов тканей путем трансплантации тканей (ауто-, алло- или ксенотрансплантация); 2) восстановление тканей путём стимуляции регенерации; 3) цитотерапию или трансплантацию отдельных клеток; 4) тканевую инженерию [10, 13].

В большинстве реконструктивных операций по поводу восстановления мягких тканей главным пластическим компонентом является жировая ткань [10, 11]. В настоящее время наиболее часто для реконструкции мягких тканей пластические хирурги используют собственные (аутологичные) ткани пациента или синтетические имплантаты [12]. Многими авторами описываются успешные аллотрансплантации мягких тканей (в том числе, и в анатомически сложных зонах) [12, 18]. Однако принципиальным недостатком любой аллотрансплантации остаётся болевой синдром в области донорской площадки [11]. Использование алло- или ксенотрансплантатов несёт за собой сложности, связанные с возможностью передачи трансмиссивных инфекций. Следует также указать, что тканевые трансплантаты имеют тенденцию к потере объема и/или формы (в среднем от 40 до 60%) в отдаленные периоды после имплантации [18, 19, 20]. Ещё один трансплантационный метод восстановительного лечения основан на использовании синтетических имплантатов (таких как силикон, полипропилен и др.). Безусловно, положительной чертой использования синтетических имплантатов является их неограниченный ресурс. Негативная сторона

связана с возможностью разрыва, утечки или смещения, неполной биосовместимостью с окружающими тканями или даже развития полной «реакции отторжения» имплантируемого материала [19, 21]. Более того, все перечисленные выше методики направлены лишь на замещение формы и структуры повреждённой ткани, но не обеспечивают полноценного восстановления функции.

Говоря о термической травме, нужно отметить, что за последние десятилетия в лечении ожоговых больных с дефектами мягких тканей достигнуты определённые успехи [2, 5]. Так, разработан ряд перевязочных средств для лечения глубоких ожогов, которые позволяют снизить риск развития тяжёлых инфекционных осложнений, потерю жидкости, белков, электролитов и других жизненно необходимых биологических веществ. Вместе с тем, общеизвестно, что эпителизация ран с использованием биологических повязок возможна только при пограничных (поверхностных и небольших по площади) ожогах, в то время как при глубоких и обширных термических поражениях требуется обязательная пересадка кожи [8, 13].

Наиболее часто восстановление значительных кожных дефектов осуществляется путём аутодермопластики – пересадки на пострадавшие участки лоскутов кожи, взятых из неповреждённых участков тела [8]. Однако при обширных глубоких ожогах более 30–40% поверхности тела закрыть все раны при помощи лишь одних аутодермотрансплантатов (даже перфорированных и растянутых с помощью современных технических возможностей) нельзя вследствие дефицита донорских ресурсов, что существенно затрудняет возможность одномоментной пластики всех ожоговых поверхностей [5, 14, 22]. При дефиците донорских ресурсов принципиальное значение приобретают максимально полное прижив-

ление пересаженных аутодермальных лоскутов и гладкое заживление донорских ран, поскольку в случае осложнённого течения этих процессов общая площадь раневой поверхности (а, следовательно, и тяжесть поражения) увеличивается [14, 23].

Таким образом, травматические и термические поражения представляют собой один из самых сложных разделов клинической медицины. На сегодняшний день имеют место различные пути решения этой проблемы.

Присуждение в 1990 году единой Нобелевской премии в области медицины двум выдающимся учёным-медикам E.D. Thomas (за разработку и внедрение трансплантации клеток костного мозга) и G. Murray (за разработку и внедрение пересадки почки в клиническую практику) явилось признанием равной значимости для человечества развития клеточного и органного направлений трансплантационной медицины.

Неоспоримыми преимуществами клеточной трансплантации являются достаточно низкая себестоимость многих технологий и возможность использования слабых иммуносупрессивных препаратов (для профилактики реакции отторжения) или, вообще, отказ от них полностью. Эти особенности поддерживают перспективное развитие метода ведущими мировыми специалистами на протяжении последних трёх десятилетий [6, 10, 12, 13, 22].

Результаты клеточной трансплантации, осуществляемой как путём трансплантации отдельных клеток, так и путём трансплантации живых эквивалентов тканей, предварительно созданных *in vitro*, в лечении ряда заболеваний уже столь значимы, что можно говорить о возникновении новой отрасли науки. Учёные в области тканевой инженерии применяют принципы клеточной трансплантации для создания биологических заместителей, способных восста-

новить и поддержать нормальную функцию в больных и поврежденных органах и тканях. В настоящее время можно выделить два основных подхода использования клеточных технологий в медицине. Для первого характерно применение специализированных (дифференцированных) клеток человека или животных. И второй подход, развитие которого началось сравнительно недавно (последние 7–10 лет), связан с изучением и внедрением недифференцированных стволовых клеток человека [13, 24].

Так, первые попытки длительного сохранения жизнеспособности фрагментов кожи для лечения ожогов были предприняты еще в XIX веке А. Luinnggran, который сохранял кусочки кожи в асцитической жидкости, а затем трансплантировал их донору, от которого они были получены. Первые сообщения о культивировании клеток кожи появились в 40-х годах прошлого века. В 70-ые годы было предложено использовать культивируемые клетки кожи (кератиноциты) в лечении ожогов [25, 26]. Первое клиническое применение аутокератиноцитов, культивированных по методу J. Rheinwald и Н. Green у людей, осуществил в 1981 году N.E. O'Connor с соавторами. Группой исследователей (N.E. O'Connor, J.B. Mulletkin и др.) были успешно пролечены двое больных с термическими ожогами площадью 80 и 40% поверхности тела. Метод лечения заключался в хирургической некрэктомии, временном закрытии образовавшихся ран трупной кожей и трансплантации на раневую поверхность через три недели культивированных аутокератиноцитов [27]. В дальнейшем метод стал внедряться в клиническую практику ведущих ожоговых центров развитых стран мира [2, 28]. Однако, в отсутствие фибробластов, кератиноциты, хоть и оказывают стимулирующее действие на собственные клетки реципиента, практически не приживаются при трансплантации на грану-

лирующие ожоговые раны [27]. Отсутствие дермы при глубоких ожогах послужило основанием для разработки методов её восстановления. Одним из наиболее перспективных подходов при этом, на наш взгляд, является использование фибробластов. Показано, что трансплантация культивированных фибробластов при лечении ожогов IIIA степени значительно ускоряет эпителизацию ран и обеспечивает заживление пограничных ожогов. Патогенетический механизм действия такого подхода заключается в стимуляции аллогенными фибробластами пролиферации и дифференцировки периваскулоцитов реципиентов, которые, трансформируясь в фибробласты, способствует пролиферации и миграции в раневую зону кератиноцитов [29, 30]. Рядом авторов описываются случаи применения аллофибробластов в лечении длительных не заживающих донорских ран, приведшие к образованию гипертрофических и келоидных рубцов [2].

Наиболее перспективным направлением в пластической хирургии является производство различных «кожных эквивалентов», включающих как культивированные клетки, так и дермальный эквивалент, состоящий из гликозаминогликанов, коллагена и других носителей. Современные «живые эквиваленты кожи» представляют собой тканеинженерные конструкции на основе кератиноцитов, фибробластов и коллагеновой матрицы [30, 31]. Таким образом, применение клеточных технологий в лечении тяжело обожженных уже к настоящему времени привели к значительному прогрессу и расширению возможностей оказания им специализированной медицинской помощи. Тем не менее, прогноз обширных и глубоких ожогов не полностью удовлетворителен из-за возникновения грубых рубцов и потери нормальной функции кожи и её придатков, что серьезно влияет на качество жизни пациентов. Учи-

тывая вышесказанное, уменьшение частоты формирования обезображивающих, афункциональных рубцов и восстановление нормальной анатомии и функции кожи и её придатков сформировали одно из направлений исследований в регенеративной медицине. Между тем, сохраняющийся острый дефицит донорского материала для лечения больных методами клеточной трансплантации, ограничение использования ксеногенных источников по причине их более высокой антигенности, а также опасности заражения прионами и другими инфекциями, побуждают учёных всего мира разрабатывать и искать новые подходы для решения перечисленных проблем.

Одним из перспективных и наиболее широко обсуждаемых в доступной литературе направлений развития хирургических клеточных технологий является изучение и применение стволовых клеток (СК). Результаты экспериментальных исследований по использованию СК показали, что эти клетки могут участвовать в восстановлении тканей и органов при различных вариантах их поражения. Таким образом, подходы к восстановлению органов и тканей с использованием современных сил и средств регенеративной медицины могут стать научным прорывом, эквивалентным по своей значимости открытию антибиотиков в двадцатом веке [32].

Термин «стволовая клетка» предложен отечественным учёным А.А. Максимовым в 1908 году для объяснения механизма быстрого самообновления клеток крови. С новой теорией кроветворения им было сделано сообщение на съезде гематологов в Берлине (Германия). Именно этот год можно по праву считать началом истории развития исследований СК. Уже тогда учёные подозревали, что во многих тканях существуют клетки, способствующие регенерации тканей и активизирующие деление обычных клеток. Вместе с тем, первые эк-

сперименты по практическому использованию СК были начаты лишь в начале 1950-х годов. Было доказано, что с помощью трансплантации костного мозга (одного из источников СК) можно спасти животных, получивших смертельную дозу радиоактивного облучения. В 60-х годах советские учёные Александр Фриденштейн и Иосиф Чертков [33] заложили фундаментальные основы науки о СК костного мозга, доказав, что именно там, главным образом, и находится своеобразное «депо клеток». Позднее стало известно, что часть СК мигрирует по кровяному руслу, имеются они и в различных тканях (в частности, в кожной и жировой ткани) [15].

Сегодня под термином «стволовая клетка» понимают клоногенную клетку, способную генерировать различные типы специализированных тканей, выполняющих специфические функции в организме. Среди основных источников клеток, которые могут быть использованы для восстановления поврежденных тканей выделяют: эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) и СК взрослого организма [15, 34].

Именно ЭСК являются истинными СК. По способности к дифференцировке выделяют тотипотентные СК, которые формируются на 2–4-е сутки развития зародыша. В условиях *in situ* они способны развиваться до стадии взрослого организма. Плюрипотентные СК, представляющие собой зародышевые клетки, выделенные на стадии бластоцисты развития человеческого зародыша, являются зачатком всех будущих высокоспециализированных клеток. Из-за ограниченных возможностей к дифференцировке в специализированные клетки различных типов, а также степени зрелости (дифференцировки) СК, выделенные на поздних стадиях развития зародыша фетальные стволовые клетки относят уже не к плюрипотентным, а к мультипотентным СК [34]. Необходимо констатировать, что,

несмотря на большую перспективу, использование ЭСК ограничено из-за научных, политических и этических соображений [34]. В то же время, применение СК взрослого организма, особенно мезенхимальных стволовых клеток (МСК), не обременено многими из названных выше проблем.

Для понимания особенностей использования МСК следует более подробно остановиться на СК взрослого организма. В тканях взрослого организма определяют клеточные элементы, в виде редких включений, способных к дифференцировке не только в тканеспецифических направлениях, но и в клетки иного тканевого происхождения. В ходе данного процесса происходит потеря первичных тканевых маркеров и приобретение маркеров и функций вновь образованного клеточного типа [34]. Это явление получило название «трансдифференцировка». А подобные клеточные элементы классифицированы как СК взрослого организма. Перечень тканей, содержащих взрослые СК, по мере расширения исследований постоянно увеличивается и включает костный мозг, жировую ткань, периферическую кровь, головной и спинной мозг, дентальную пульпу, кровеносные сосуды, скелетные мышцы, эпителий кожи и пищеварительного тракта, роговицу, сетчатку, поджелудочную железу и печень [16, 35]. Морфологически СК взрослого организма сложно идентифицировать, в то же время эти клетки экспрессируют некоторые уникальные маркеры, которые позволяют выявлять их в тканях. Так, например, фенотипическим «портретом» чистых популяций гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) считается присутствие на поверхности клеток маркеров CD34, CD133, c-kit (CD117) и отсутствие CD38. Нужно отметить, что маркеры CD133 и CD117 характерны не только для ГСК, они не могут считаться основными признаками при их выделении [36].

Большое внимание отдельными исследователями уделено использованию СК взрослого организма для восстановления сердечной ткани. Артериосклероз и инфаркт миокарда остаются «причиной номер один» смертности во многих странах мира. В отличие от скелетной мускулатуры, кардиомиоциты ограничивают потенциал восстановления сердечной мышцы. Некротизированные кардиомиоциты в повреждённой ткани замещаются фибробластами, формирующими рубец, который приводит к нарушению сократительной функции сердца и проведению импульсов. Начальные исследования на мышах показали, что СК взрослого организма, полученные из костного мозга и введенные в миокард реципиента, способны восстановить миокард мышцы в зоне повреждения. D. Ortic et al. [37] путём перевязки левой главной коронарной артерии вызывали ишемическое повреждение кардиомиоцитов у мышей. Затем в поражённую стенку левого желудочка вводили СК. После проведенной заместительной клеточной терапии вновь образованный миокард занимал около 70% от массы сердца. Вместе с тем, аналогичные исследования на крысах не продемонстрировали столь выраженного улучшения сердечной регенерации [38]. Учёными J.G. Shake et al. [39] для оценки улучшения функции сердца после трансплантации аутологичных СК взрослого организма была разработана модель инфаркта миокарда у свиньи. МСК были выделены из костного мозга, культивированы и, спустя две недели после инфаркта миокарда, 60 миллионов МСК были внедрены в зону инфаркта инъекционно. По данным авторов степень сократительной дисфункции была значительно снижена у всех животных [39].

Группа немецких учёных В.Е. Strauer et al. [40] сообщила о первом практическом использовании СК взрослого организ-

ма для лечения инфаркта миокарда у человека. Мужчине 46 лет с острым трансмуральным инфарктом были трансплантированы СК костного мозга в окклюзированную коронарную артерию. Через 10 недель после трансплантации СК зона инфаркта уменьшилась с 24,6 до 15,7%. Эти результаты продемонстрировали, что селективная интрокоронарная трансплантация аутологичных СК возможна в клинических условиях. [39, 40]

МСК впервые были определены как колониеобразующие единицы фибробластоподобных клеток в 1970 году [41]. Многочисленные исследования показали, что костный мозг, жировая ткань, пульпа зуба, кожа, головной мозг и некоторые другие ткани содержат субпопуляцию клеток, которая способна не только к саморепликации во многих пассажах, но и также может дифференцироваться в остеобласты, адипоциты, хондроциты и миобласты [24]. При этом МСК идентифицированы у многих позвоночных животных, включая человека [17].

К настоящему моменту известен полный список поверхностных маркеров МСК [42]. Считается, что на поверхности МСК отсутствуют CD34, CD45, CD14, T- или B-клеточные маркеры, и присутствуют CD90, CD105, CD106, а также рецептор гиалуроновой кислоты (CD44) [43].

Хотя МСК относятся к одним из наиболее изученных СК, дальнейшая их характеристика очень важна из-за лечебных способностей, поскольку они склонны к саморепликации и, следовательно, потенциально могут быть культивированы и использованы для регенерации тканей и органов [9, 43]. К тому же, МСК могут быть быстро выделены из различных взрослых тканей с помощью малоинвазивных процедур [9, 43].

Дифференцировочный потенциал МСК позволил многим исследователям рассмат-

ривать их как очень перспективный материал для клеточной терапии многих заболеваний. Возможность использования аутологичного материала ещё более увеличила интерес к МСК [9].

Почему МСК воспринимаются как наилучший трансплантат аутологичных тканей для восстановления человеческих тканей и органов? Аутологичные ткани представляют собой «золотой стандарт» для восстановления дефектов после травмы, хронических заболеваний, хирургического лечения врождённых аномалий и опухолей. Однако аутологичная трансплантация тканей основывается на идеи, что заболевшие или поврежденные ткани должны быть восстановлены подобными здоровыми тканями. Проблема может быть объяснена на примере восстановления костной ткани. В последние годы ведётся поиск новых и совершенствование известных материалов для замещения дефектов костной ткани и стимуляции её роста [44]. Использование заменителей кости или костных материалов основывается на предположении о том, что они способствуют формированию в месте имплантации новой кости. Пациент, которому пересаживается трансплантат, полученный из гребня его подвздошной кости, вынужден достаточно длительный промежуток времени находиться в больнице из-за болезненности процедуры, а также дополнительной раны в донорской области. Таким образом, ключевым недостатком трансплантации аутологичных тканей является её травматичность и болезненность для донора при получении необходимого трансплантата. Эта проблема отсутствует при использовании МСК [44].

Сегодня большие надежды возлагаются на тканевую инженерию с использованием СК взрослого организма для реконструкции поврежденных суставов. Общим недостатком замены сустава на аллогенный трансплантат является физиологическая

необходимость реконструкции после проведенных операции в связи с изношенностью импланта [45, 46]. Например, общая продолжительность функционирования сустава после его хирургической замены в среднем составляет 8–10 лет – слишком короткий срок для пациентов в возрасте от 40, 50, или даже 60 лет. Группа ученых под руководством J.J. Мао в 2005 году [46] сообщила о восстановлении с помощью тканевой инженерии всего мыщелка сустава (как хрящевой, так и костной тканей) при помощи одной популяции МСК. Биологически разумным объяснением для использования МСК при полной замене сустава является то, что кластеры этих клеток имеют общий морфогенез во время эмбрионального развития [47, 48].

По мнению R. Young (2009), ключевым годом для ускорения внедрения в медицинскую практику методов лечения, основанных на использовании СК, должен стать 2013 год, когда в Европе, США и Китае будут получены административные разрешения на широкое клиническое применение методов, основанных на использовании для реконструктивной хирургии СК, а также для лечения заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем или сахарного диабета [49].

Заключение

Подводя итог материалу, изложенному выше, следует отметить, что перспективы развития регенеративной медицины, основанные на клеточных технологиях, были и остаются весьма впечатляющими и продолжают привлекать пристальное внимание учёных всего мира. Можно предполагать, что в ближайшем будущем клеточная трансплантация займет достойное место в арсенале средств лечения ран, ожогов и восстановления широкого спектра тканей организма человека.

Наиболее перспективным направлением замещения обширных тканевых дефектов травматического или другого происхождения следует признать лечебные технологии, основанные на использовании МСК, которые позволяют обойти ключевые недостатки, связанные с процедурой трансплантации аутологичных тканей.

Во-первых, небольшое количество аспирата, содержащего МСК, полученного из костного мозга, жировой ткани или других источников, может быть увеличено до необходимого количества в условиях *in vitro*, а затем использовано для лечения целого ряда заболеваний (в том числе, и замещения обширных тканевых дефектов, формирующихся в результате травмы или других патологических процессов).

Во-вторых, МСК могут дифференцироваться в несколько клеточных поколений, обуславливая, таким образом, возможность использования общего клеточного источника для восстановления целого ряда тканей, в отличие от принципа забора здоровых тканей для восстановления себе подобных при аутологичной пересадке ткани.

В третьих, МСК могут быть внедрены в биосовместимые трансплантаты, пересаженные в места анатомических дефектов для последующей реконструкции МСК поврежденного органа или ткани.

В четвёртых, лечение различных заболеваний и травм с использованием МСК может быть аутологичной и при этом решать проблемы, связанные с иммунной реакцией, трансмиссивной передачей возбудителей, износом и разрывом синтетических материалов, аллергической реакцией на искусственные имплантаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брюсов, П. Г. Оказание специализированной хирургической помощи при тяжелой механической травме / П. Г. Брюсов, Н. А. Ефименко, В. Е. Розанов // Вестн. хирургии. – 2001. – Т. 160, № 1. –

- C. 43-47.
2. Парамонов, Б. А. Ожоги: руководство для врачей / Б. А. Парамонов, Я. О. Порембский, В. Г. Яблонский. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 480 с.
 3. Лебедев, Н. В. Лечебно-диагностическая тактика при повреждениях живота у пострадавших сочетанной травмой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Р. В. Лебедев. – М., 2003. – С. 40.
 4. Mooney, D. P. Multiple trauma: liver and spleen injury. 19 / D. P. Mooney // *Curr. Opin. Pediat.* – 2002. – Vol. 14, N 4. – P. 482-485.
 5. Лаврухин, Ю. Н. Методы лечения остаточных ран у обожжённых / Ю. Н. Лаврухин, Е. В. Чеглаков, В. В. Арефьев // *Вестн. неотлож. и восстановит. мед.* – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 386-387.
 6. Brigham, P. A. Burn incidence and medical care use in the United States: estimates, trends, and data sources / P. A. Brigham // *J. Burn Care Rehabil.* – 1996. – N 17. – P. 95-107.
 7. Use of breast reconstruction after mastectomy following the Women's Health and Cancer Rights Act / A. Alderman [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 387-388.
 8. Ермолов, А. С. Применение биологически активных раневых покрытий, стимулирующих регенерацию эпителия ожоговых ран III степени / А. С. Ермолов, С. В. Смирнов, В. Б. Хватов // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* – 2008. – Т. 3. – С. 166-172.
 9. Craniofacial tissue engineering / J. J. Mao [et al.] // *Dent. Res. In. Press.* – 2006. – Vol. 15. – P. 499-526.
 10. Brey, E. M. Tissue engineering applied to reconstructive surgery / E. M. Brey, C. Patrick // *Eng. Med. Biol. Mag.* – 2000. – Vol. 19. – P. 122.
 11. Patrick, C. W. Tissue engineering strategies for adipose tissue repair / C. W. Patrick // *Anat. Rec.* – 2001. – Vol. 263. – P. 361.
 12. Garfein, E. S. Clinical applications of tissue engineered constructs / E. S. Garfein, D. Orgill, J. Pribaz // *Clin. Plast. Surg.* – 2003. – Vol. 30. – P. 485.
 13. The impact of biomolecular medicine and tissue engineering on plastic surgery in the 21st century / H. P. Lorenz [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2000. – Vol. 105. – P. 24-67.
 14. Ehrlich, H. P. Understanding experimental biology of skin equivalent: from laboratory to clinical use in patients with burns and chronic wounds / H. P. Ehrlich // *Am. J. Surg.* – 2004. – Vol. 187. – P. 29-33.
 15. Isolating a pure population of epidermal stem cells for use in tissue engineering / M. Dunnwald [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2001. – Vol. 10. – P. 45-54.
 16. Evaluation of wound healing effect on skin defect nude mice by using human dermis-derived mesenchymal stem cells / C. K. Perng [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2006. – Vol. 38. – P. 3086-3087.
 17. In vitro chondrogenesis of bone marrow derived mesenchymal stem cells in a photopolymerizing hydrogel / C. G. Williams [et al.] // *Tissue Eng.* – 2003. – Vol. 9. – P. 679-688.
 18. Butler, D. L. Perspectives on cell and collagen composites for tendon repair / D. L. Butler, H. A. Awad // *Clin. Orthop.* – 1999. – Vol. 367. – P. 324-332.
 19. Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies / P. A. Zuk [et al.] // *Tissue Eng.* – 2001. – Vol. 7. – P. 211-228.
 20. Hart, D. Overcoming complications of breast implants / D. Hart // *Plast. Surg. Nurs.* – 2003. – Vol. 23. – P. 55.
 21. Long-term implantation of preadipocyte-seeded PLGA scaffolds / C. W. Patrick [et al.] // *Tissue Eng.* – 2002. – Vol. 8. – P. 283-293.
 22. Takezawa, T. A strategy for the development of tissue engineering scaffolds that regulate cell behavior / T. Takezawa // *Biomaterials.* – 2003. – Vol. 24. – P. 22-67.
 23. Valencia, I. C. Skin grafting / I. C. Valencia, A. Falabella, W. Eaglstein // *Dermatol. Clin.* – 2000. – Vol. 18, N 5. – P. 21-32.
 24. Alhadlaq, A. Mesenchymal stem cells: Isolation and therapeutics / A. Alhadlaq, J. Mao // *Stem. Cells Dev.* – 2004. – Vol. 13. – P. 436-448.
 25. Rheinwald, J. G. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells / J. G. Rheinwald, H. Green // *Cell.* – 1975. – Vol. 6, N 3. – P. 331-343.
 26. Rheinwald, J. G. Epidermal growth factor and the multiplication of cultured human epidermal keratinocytes / J. G. Rheinwald, H. Green // *Nature.* – 1977. – Vol. 265. – P. 421-424.
 27. Multicentre experience in the treatment of burns with autologous and allogenic cultured epithelium, fresh or preserved in a frozen state / M. De Luca [et al.] // *Burns.* – 1989. – Vol. 15, N 5. – P. 303-309.
 28. Kumagai, M. Clinical application of autologous cultured epithelia for the treatment of burn wounds and burn scars / M. Kumagai // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1988. – Vol. 1. – P. 99-111.
 29. Fibroblast growth factor-2 promotes keratan sulfate proteoglycan expression by keratinocytes in vitro / C. J. Long [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, N 13. – P. 9-18.
 30. Ladet, S. Multi-membrane hydrogels / S. Ladet, L. David, A. Domard // *Nature.* – 2008. – Vol. 452. – P. 76.
 31. A material decoy of biological media based on chitosan physical hydrogels: application to cartilage tissue engineering / A. Montebault [et al.] // *Biochimie.* – 2006. – Vol. 88. – P. 551.
 32. Davenport, R. J. What controls organ regeneration?

- / R. J. Davenport // Science. – 2005. – Vol. 309. – P. 84.
33. Предшественники костной и гемопоэтической тканей. Анализ гетеротопических трансплантаций костного мозга / А. Я. Фриденштейн [и др.] // Цитология. – 1968. – Т. 10, № 5. – С. 557-567.
34. Filip, S. Issues in stem cell plasticity / S. Filip, D. English, J. Mokry // J. Cell Mol. Med. – 2004. – Vol. 8. – P. 572-577.
35. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts / W. S. Kim [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 2007. – Vol. 48. – P. 15-24.
36. Prominin-1/CD133, a neural and hematopoietic stem cell marker, is expressed in adult human differentiated cells and certain types of kidney cancer / M. Florek [et al.] // Cell Tissue Res. – 2005. – Vol. 319. – P. 15-26.
37. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium / D. Orlic [et al.] // Nature. – 2001. – Vol. 410. – P. 701-705.
38. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium / L. B. Balsam [et al.] // Nature. – 2004. – Vol. 428. – P. 668-673.
39. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: Engraftment and functional effects / J. G. Shake [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 73. – P. 1919-1925.
40. Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction / B. E. Strauer [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2001. – Vol. 126. – P. 932-938.
41. Friedenstein, A. J. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea pig bone marrow and spleen cells / A. J. Friedenstein, R. Chailakhjan, K. Lalykina // Cell Tissue Kinet. – 1970. – Vol. 3. – P. 393-403.
42. Pittenger, M. F. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics / M. F. Pittenger, B. J. Martin // Circ. Res. – 2004. – Vol. 95. – P. 9-20.
43. Biological features of mesenchymal stem cells from human bone marrow / Z. Guo [et al.] // Chin. Med. J. (Engl.). – 2001. – Vol. 114. – P. 950-953.
44. Allen, M. R. Periosteum: biology, regulation, and response to osteoporosis therapies / M. R. Allen, J. Hock, D. Burr // Bone. – 2004. – Vol. 35. – P. 1003-1012.
45. Barry, F. P. Biology and clinical applications of mesenchymal stem cells / F. P. Barry // Birth Defects Res. C. Embryo Today. – 2003. – Vol. 69. – P. 250-256.
46. Mao, J. J. Stem cell driven regeneration of synovial joints / J. J. Mao // Biol. Cell. – 2005. – Vol. 97. – P. 289-301.
47. Archer, C. W. Development of synovial joints / C. W. Archer, G. Dowthwaite, F. West // Birth Defects Res. C. Embryo Today. – 2003. – Vol. 69. – P. 144-155.
48. A mechanism underlying the movement requirement for synovial joint cavitation / G. Dowthwaite [et al.] // Matrix Biol. – 2003. – Vol. 22. – P. 311-322.
49. Young, R. Stem Cell Summit. Analysis and market forecast, 2009-2019. – Wayne: RPY Publications. 2009. – 112 p.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор. 3,
ГУО «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»,
e-mail: gain1959@tut.by,
Гаин Ю.М.

Поступила 28.06.2010 г.