

Биология регенеративных процессов как фундаментальная основа регенеративной биомедицины

В.А. Ткачук

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
Россия, 119234, Москва, Ломоносовский пр-т, 27, к. 1

Адрес для корреспонденции: tkachuk@fbm.msu.ru

Аннотация

В статье рассматриваются этапы становления и развития регенеративной биомедицины как науки, а также перспективы ее развития. В основе регенеративной биомедицины лежат сформулированная в XIX веке клеточная теория и сформулированное в XX веке учение о стволовых клетках. XXI век отмечается бурным развитием генных и клеточных технологий, позволяющих как исследовать механизмы постоянно происходящего обновления клеточного состава органов и тканей, а также процессов их восстановления после разного рода повреждений, так и разрабатывать основанные на использовании этих механизмов методы лечения. Использование методов регенеративной медицины приводит к результатам, принципиально отличающимся от классической медицины, — они максимально возможно восстанавливают и нормальную структуру, и функциональную активность поврежденных травмой или заболеванием органов и тканей. Клеточный состав организма многократно обновляется в течение жизни. Управление данным процессом — главный перспективный инструмент регенеративной биомедицины будущего.

Ключевые слова: регенеративная биомедицина, стволовые клетки, обновление, дифференцировка, фиброз

Конфликт интересов: автор является главным редактором журнала «Регенерация органов и тканей» с 2023 года, но не имеет отношения к решению о публикации данной статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

Для цитирования: Ткачук В.А. Биология регенеративных процессов как фундаментальная основа регенеративной биомедицины. *Регенерация органов и тканей*. 2024;2(4): 6–13. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-4-6-13>

Получена 09.12.2024
Обработана 12.12.2024
Принята 16.12.2024

Biology of regenerative processes as a fundamental basis of regenerative biomedicine

Vsevolod A. Tkachuk

Lomonosov Moscow State University, Russia, 119234, Moscow, Lomonosovsky ave., 27-1

Correspondence address: tkachuk@fbm.msu.ru

Abstract

The article discusses the stages of the formation and development of regenerative biomedicine as a science, as well as the prospects for its development. Regenerative biomedicine is based on the cell theory formulated in the 19th century and the stem cell theory formulated in the 20th century. The 21st century has seen a rapid development of gene and cell technologies, which allow us to explore the mechanisms of the continuous renewal of the cellular composition of organs and tissues, as well as the processes of their restoration after various types of damage, and to develop treatment methods based on these mechanisms. The use of regenerative medicine methods has results that are fundamentally different from those of classical medicine — they restore the normal structure and functional activity of organs and tissues damaged by injury or disease as much as possible. The body's cellular composition is repeatedly renewed throughout life. Managing this process is the main promising tool for regenerative medicine.

Keywords: regenerative biomedicine, stem cells, renewal, differentiation, fibrosis

Conflict of interest: The author has been the editor-in-chief of the journal “Regeneration of organs and tissues” since 2023, but has no role in the decision to publish this article. The article has passed the peer-review procedure adopted by the journal.

Funding: Study performed under state assignment of Lomonosov Moscow State University.

For citation: Tkachuk V.A. Biology of regenerative processes as a fundamental basis of regenerative biomedicine. *Tissue and organ regeneration*. 2024;2(4):6-13. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-4-6-13>

Received 09.12.2024

Revised 12.12.2024

Accepted 16.12.2024

Основоположником фундаментальных теорий регенеративных процессов можно считать профессора Александра Александровича Максимова — нашего соотечественника, цитолога, который, анализируя систему кроветворения, обнаружил и доказал существование гематопозитических стволовых клеток (рис. 1), из которых образуются все клетки крови [1]. Через 60 лет в США состоялось первое медицинское применение гематопозитических клеток — пересадка костного мозга [2]. Печальной вехой стал 1986 год, когда случилась чернобыльская катастрофа, после которой многие люди были поражены лучевой болезнью. Им в тяжелейших условиях начали пересаживать костный мозг, что спасло очень многих ликвидаторов аварии,

и в то же время началось развитие отечественной клеточной терапии [3].

В середине 1960-х годов Александр Яковлевич Фриденштейн открыл мезенхимные стромальные клетки (МСК). Эти мультипотентные клетки оказались предшественниками фибробластов, миоцитов, остеоцитов, хондроцитов, адипоцитов — клеток, которые составляют основную массу нашего тела (рис. 2). Позднее оказалось, что эти клетки секретируют также ангиогенные и нейротрофные факторы, которые стимулируют рост нервных волокон и сосудов [4]. Таким образом, МСК способны не только давать начало клеткам соединительной ткани, но и стимулировать ее васкуляризацию и иннервацию.



Максимов

Александр Александрович

(1874, Санкт-Петербург — 1928, Чикаго)

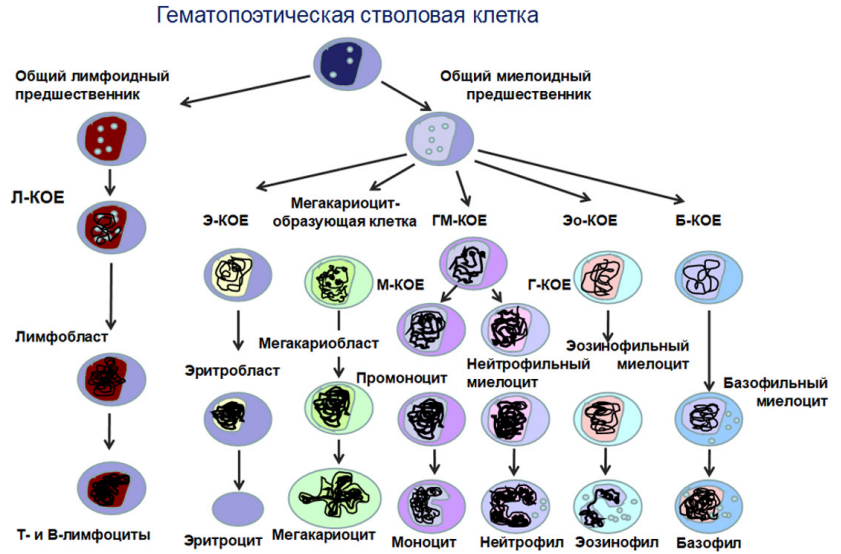
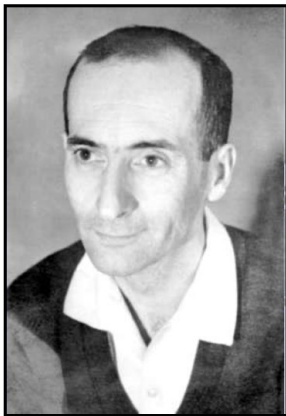


Рис. 1. Схема гемопоэза по А.А. Максимову

Fig. 1. Scheme of hematopoiesis according to A.A. Maksimov



Фриденштейн

Александр Яковлевич

24.06.1924 — 31.08.1997

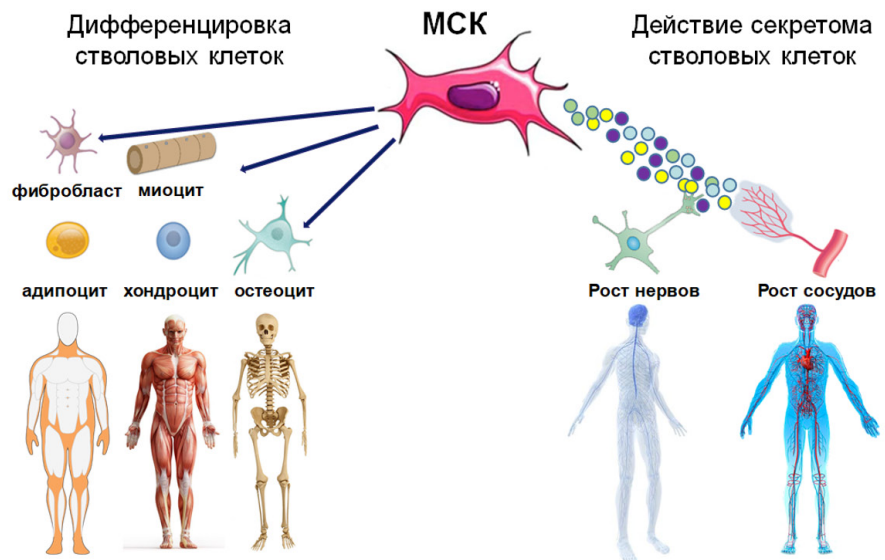


Рис. 2. Открытые А.Я. Фриденштейном мультипотентные стромальные клетки участвуют в формировании стромы тканей и стимулируют их кровоснабжение и иннервацию

Fig. 2. Multipotent stromal cells discovered by A.Ya. Friedensteyn participate in the formation of tissue stroma and stimulate their blood supply and innervation

Следующим выдающимся событием в развитии регенеративной биологии можно назвать получение культуры индуцированных плюрипотентных клеток (иПСК). Автор этого открытия Синья Яманака показал, что любую терминально дифференцированную клетку можно вернуть в плюрипотентное состояние, а потом из этих

клеток получить практически любые дифференцированные клетки [5]. Это позволило перевернуть представления об ограничении клеточной терапии из-за низкой доступности стволовых и прогениторных клеток (рис. 3). Технология иПСК позволила теоретически снять этот барьер для применения в медицинских целях.



1998 — эмбриональные стволовые клетки человека
Thomson J.A. et al. *Science*. 1998; 282: 1145 – 1147.

2006 — индуцированные плюрипотентные клетки
Takahashi K, Yamanaka S. *Cell*. 2006; 126(4): 663 – 676.

2024 — за открытие микроРНК и их роли в посттрансляционной регуляции экспрессии генов
Гэри Равкан (Гарвард, США), Виктор Эмброс (MIT, США)

Рис. 3. Нобелевские премии, присужденные в области регенеративной медицины

Fig. 3. Nobel Prizes awarded in the field of regenerative medicine

Еще одним важнейшим событием в науке стало открытие регуляторных РНК, которые регулируют доступность матричных РНК. Применение регуляторных РНК, в том числе микроРНК, позволяет найти подходы к управлению обновлением и регенерацией тканей и органов [6, 7].

Регенерация у человека имеет впечатляющие масштабы, несмотря на стереотип о слабой способности нашего тела к восстановлению. Так, например, после ампутации части печени (например, у живого донора печени для трансплантации) происходит полная регенерация органа, в том числе восстанавливаются и желчные протоки, которые в развитии не имеют с определенного момента общего предшественника с гепатоцитами. Было показано, что эпителиоциты

желчных протоков образуются за счет трансдифференцировки терминально дифференцированных гепатоцитов [8]. Аналогично в поврежденной поджелудочной железе бета-клетки могут образовываться из других терминально дифференцированных клеток (рис. 4), в частности альфа-клеток, — так был открыт процесс трансдифференцировки зрелых клеток в организме [9].

Помимо регенерации после повреждения в многоклеточном организме происходит постоянное обновление клеток. За время жизни в теле человека образуются и погибают тонны клеток, а погибшие клетки утилизируются самыми разными путями. В ряде случаев они захватываются макрофагами, а продукты распада поступают в лимфу и далее попадают в венозную кровь.

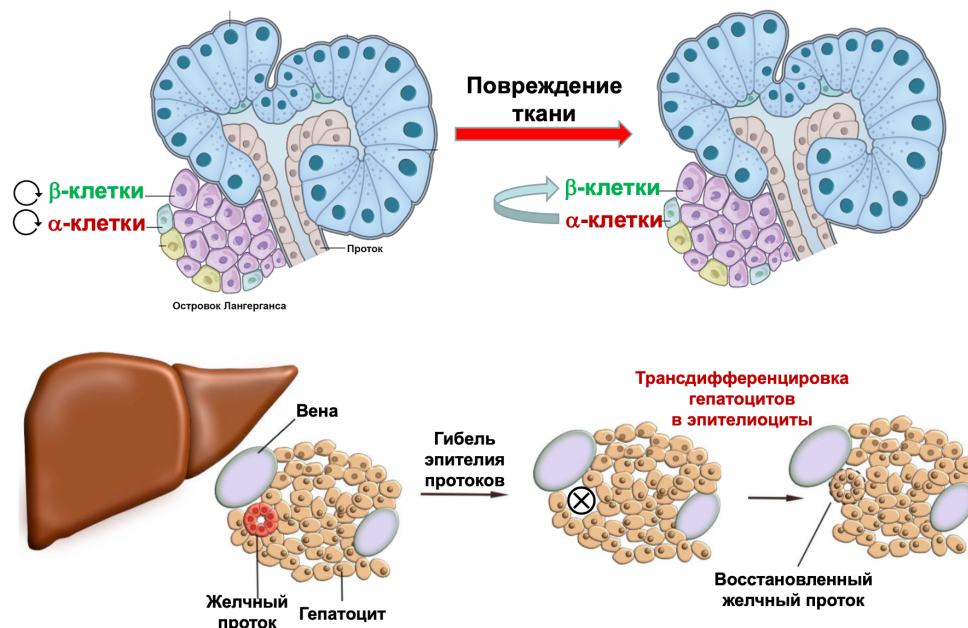


Рис. 4. Клеточная трансдифференцировка участвует в регенерация печени и поджелудочной железы

Fig. 4. Cellular transdifferentiation is involved in liver and pancreas regeneration

Важнейшие звенья обновления клеток — это программируемая гибель [10] и образование клеток, которые происходят путем деления дифференцированных, дифференцировки стволовых и перепрограммирования зрелых клеток (рис. 5).

В здоровом организме сохраняется баланс между гибелью и образованием нового клеточного материала, за счет которого сохраняется гомеостатическое состояние ткани. Раскрыть механизмы поддержания этого баланса представляется нам основной проблемой регенеративной биомедицины, так как это потенциальный ключ к продлению жизни человека не в хронологическом плане, а именно с точки зрения здорового и активного долголетия.

Большой вклад в развитие биомедицины в нашей стране внесли успехи пересадки костного мозга, которые вдохновили многих клиницистов применять мезенхимные и тканеспецифичные стволовые клетки в терапии. Однако эффекты этих клеток были скромные, так как экзогенно введенные МСК и тканеспецифичные прогенитории, как правило, погибали в течение недели, а эффекты от их применения также исчезали через неделю-две. Таким образом, долгосрочные регенераторные эффекты оказались недостижимыми с помощью методов классической клеточной терапии с введением в кровотоки или в ткань клеток с помощью инъекций. Через 20 лет после начала этих работ в нашей стране и за рубежом было сделано заключение, что низкая

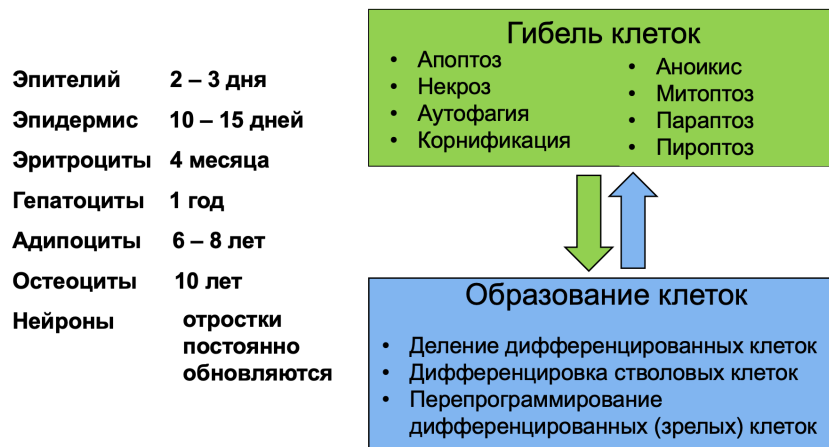


Рис. 5. Обновление клеточного состава организма человека

Fig. 5. Renewal of the human body's cellular composition

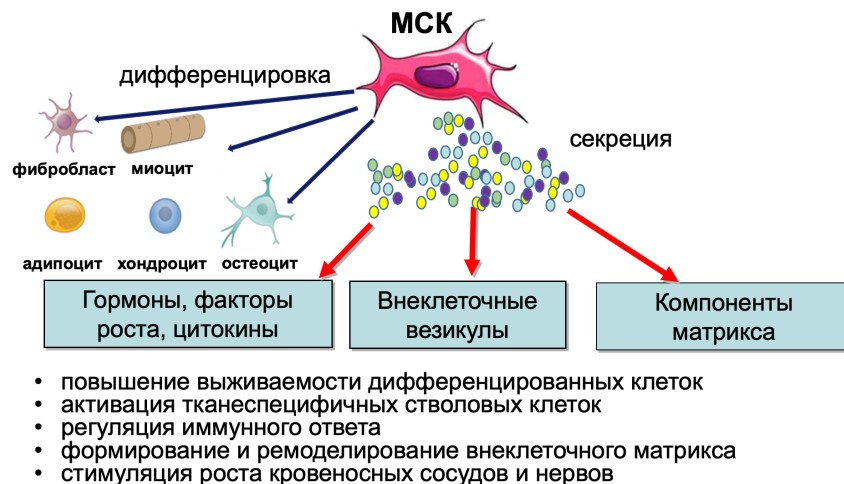


Рис. 6. Механизмы, опосредующие регенераторные свойства мезенхимных стромальных клеток

Fig. 6. Mechanisms mediating the regenerative properties of mesenchymal stromal cells

эффективность такой терапии могла быть связана с дисфункциональностью или разрушением тканевых ниш стволовых клеток (рис. 6). Несомненно, что ниша с возрастом или при некоторых заболеваниях «стареет», поэтому встал вопрос: можно ли вернуть ей активность?

Для проверки того, можно ли восстановить нишу стволовых клеток и какова роль МСК в нише, мы использовали модель крипторхизма. На самом деле в большинстве стромальных ниш находят тканеспецифичные МСК, задача которых — поддержание микроокружения и регуляция активности стволовых клеток, поэтому иногда их называют «няньками стволовых клеток» [11]. При крипторхизме в семенниках останавливается продукция сперматозоидов, клетки Лейдига исчезают и наступает бесплодие, но при введении МСК или их секрета происходит восстановление их структуры, восстанавливается сперматогенез и появляются

подвижные гаметы, что в итоге возвращает самцу фертильность (рис. 7). Следует отметить, что, помимо растворимых белковых факторов, в секрете этих клеток есть и внеклеточные везикулы [12, 13], роль которых в регуляции регенеративных процессов активно изучается в последние 10–15 лет.

Секретом МСК по нашим данным оказывает благоприятное влияние также на восстановление функций мозга после инсульта, резко уменьшая неврологические осложнения [14] и повышая выживаемость животных (рис. 8).

В 2024 году в России был объявлен Национальный проект по обеспечению активного здорового долголетия, а также развитию регенеративной биомедицины. Эти две темы неслучайно появились в одном проекте, так как еще классик Ричард Дж. Госс сформулировал, что «если бы не было регенерации, не могло бы быть

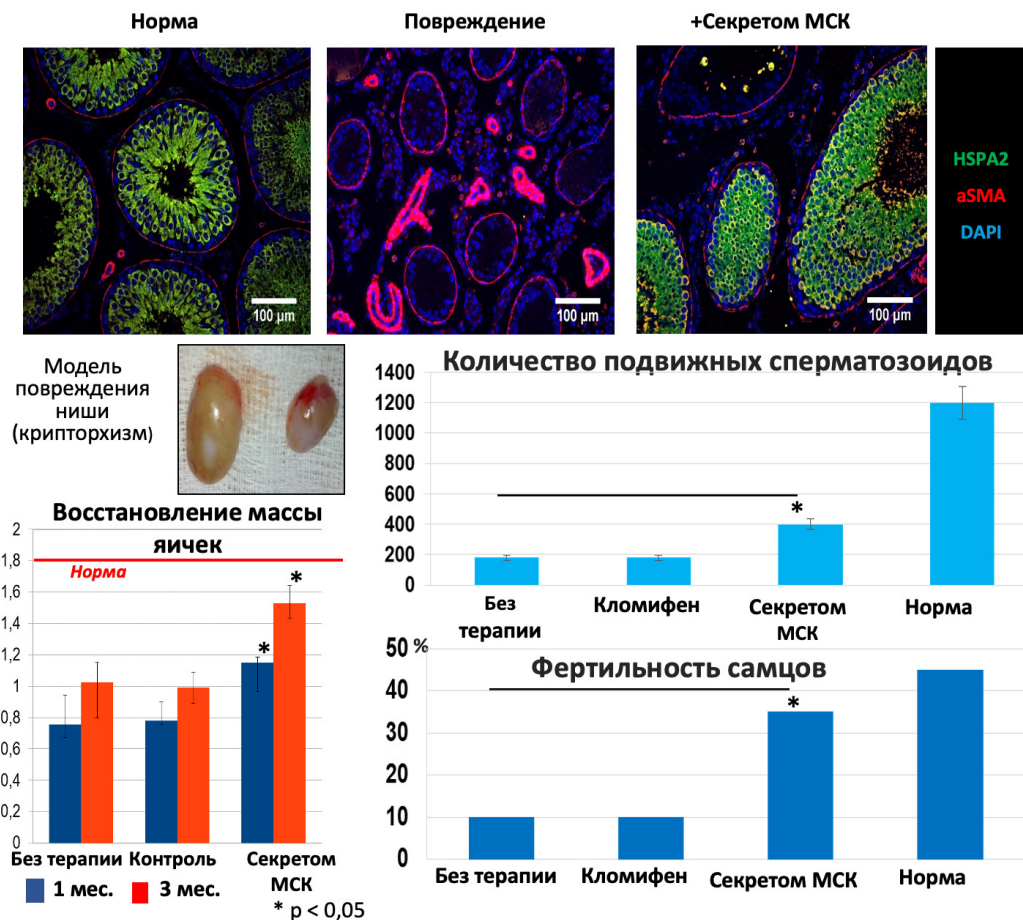


Рис. 7. Секретом мезенхимных стромальных клеток восстанавливает сперматогониальную нишу стволовых клеток

Fig. 7. The secretome of mesenchymal stromal cells restores the spermatogonial stem cell niche

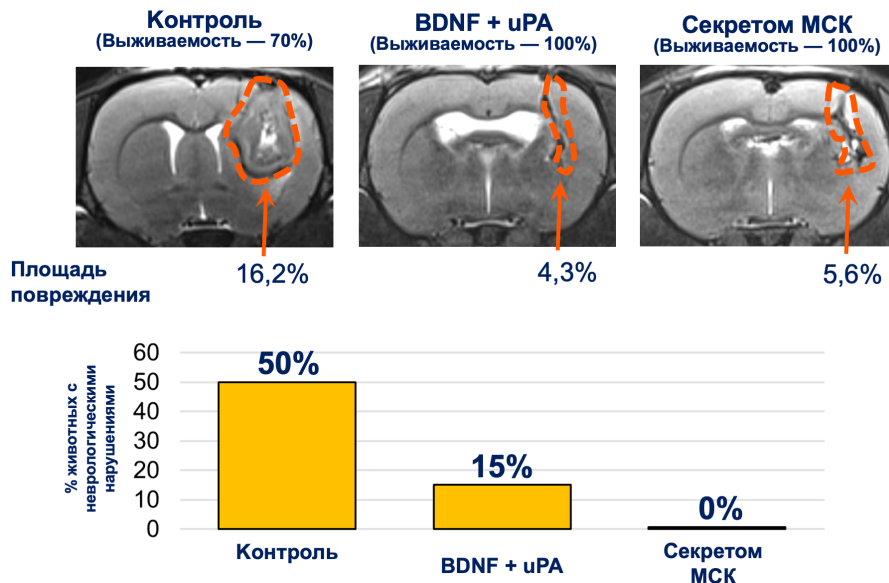


Рис. 8. Секретом мезенхимных стромальных клеток восстанавливает структуру и функцию тканей головного мозга после экспериментального геморрагического инсульта

Fig. 8. The secretome of mesenchymal stromal cells restores the structure and function of brain tissue after experimental hemorrhagic stroke

и жизни. Если бы все в мире регенерировало, то не было бы и смерти. Все организмы существуют между этими двумя полюсами».

Регенеративная биомедицина использует методы генной терапии, клеточной терапии, тканевой инженерии, уже очевидно приближение регенеративной фармакологии. Под регенеративной фармакологией сейчас подразумевается создание лекарственных препаратов, регулирующих непосредственно в организме человека обновление клеток, морфогенез и репарацию тканей. Это позволяет избежать не всегда эффективно работающей и безопасной стадии *ex vivo*, когда клетки нуждаются в культивировании. Итогом этого направления станет создание лекарственных средств, регулирующих гомеостаз и регенерацию.

Продолжительность жизни и здоровье человека зависят от баланса между процессами гибели и образования клеток в его органах и тканях.

Когда этот баланс нарушается или происходит сбой, то замедляется обновление клеток, ухудшается регенерация при повреждении и в итоге орган перестает функционировать, а организм погибает. Замедление регенерации и обновления клеток из-за накопленных ошибок (мутаций, эпигенетических факторов) и негативных изменений среды является основным механизмом, терминирующим жизнь человека. Поэтому регенеративная биомедицина должна выяснять механизмы регуляции обновления клеток, регенерации и репарации тканей — это даст возможность создать лекарственные препараты, воздействующие на эти процессы в организме человека. Итогом этого станет продление активного периода жизни и уменьшение бремени и медицинских проблем, связанных с патологией, вызываемой старением организма. К ним относятся болезни сердца и сосудов, онкологические и нейродегенеративные заболевания и еще многие неизлечимые заболевания, распространенность которых неуклонно растет с возрастом.

Литература

1. Maximow AA. The Lymphocyte as a stem cell common to different blood elements in embryonic development and during the post-fetal life of mammals. *Folia Haematologica*. 1909;8:125-134.

2. de la Morena MT, Gatti RA. A History of Bone Marrow Transplantation Hematology. *Oncology Clinics*. 2011;25(1):1–15.
3. Воробьев АИ. Острая лучевая болезнь. *Тер. Архив*. 1986;58(2):3–8.
4. Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of Bone Marrow. Analysis of Precursor Cells for Osteogenic and Hematopoietic Tissues. *Transplantation*. 1968;6(2):230–247.
5. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663–676.
6. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843–854.
7. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993;75(5):855–862.
8. Лан Т, Тай Ю, Чжао Ц и др. Атипичные холангиоциты, образовавшиеся в результате трансдифференцировки гепатоцитов в холангиоциты, опосредованной ЦОГ-2: своего рода ошибочная регенерация печени. *Inflamm Regen*. 2023;43:37.
9. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. *In vivo* reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β -cells. *Nature*. 2008;455:627–632.
10. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26(4):239–257.
11. Калинина НИ, Сысоева ВЮ, Рубина КА, Парфенова ЕВ, Ткачук ВА. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей. *Acta Naturae*. 2011;3(4(11)):32–39.
12. Sagaradze G, Monakova A, Basalova N, Popov V, Balabanyan V, Efimenko A. Regenerative medicine for male infertility: A focus on stem cell niche injury models. *BIOMEDICAL JOURNAL*. 2022;45(4):607–614.
13. Monakova A, Sagaradze G, Basalova N, Popov V, Balabanyan V, Efimenko A. Novel potency assay for msc secretome-based treatment of idiopathic male infertility employed leydig cells and revealed vascular endothelial growth factor as a promising potency marker. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(16):9414.
14. Karagyaur M, Dzhaulari S, Basalova N, Aleksandrushkina N, Sagaradze G, Danilova N, et al. Msc secretome as a promising tool for neuroprotection and neuroregeneration in a model of intracerebral hemorrhage. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2031.

Об авторе

Ткачук Всеволод Арсеньевич — академик РАН, академик-секретарь Отделения физиологических наук РАН, декан факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, директор Центра регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова.

Author

Vsevolod A. Tkachuk — Full Member of RAS, Secretary-Academician of Physiology section, RAS, Dean of the Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Director of the Center for Regenerative medicine, Education and Research Medical Institute, Lomonosov Moscow State University.