

TISSUE AND ORGAN REGENERATION

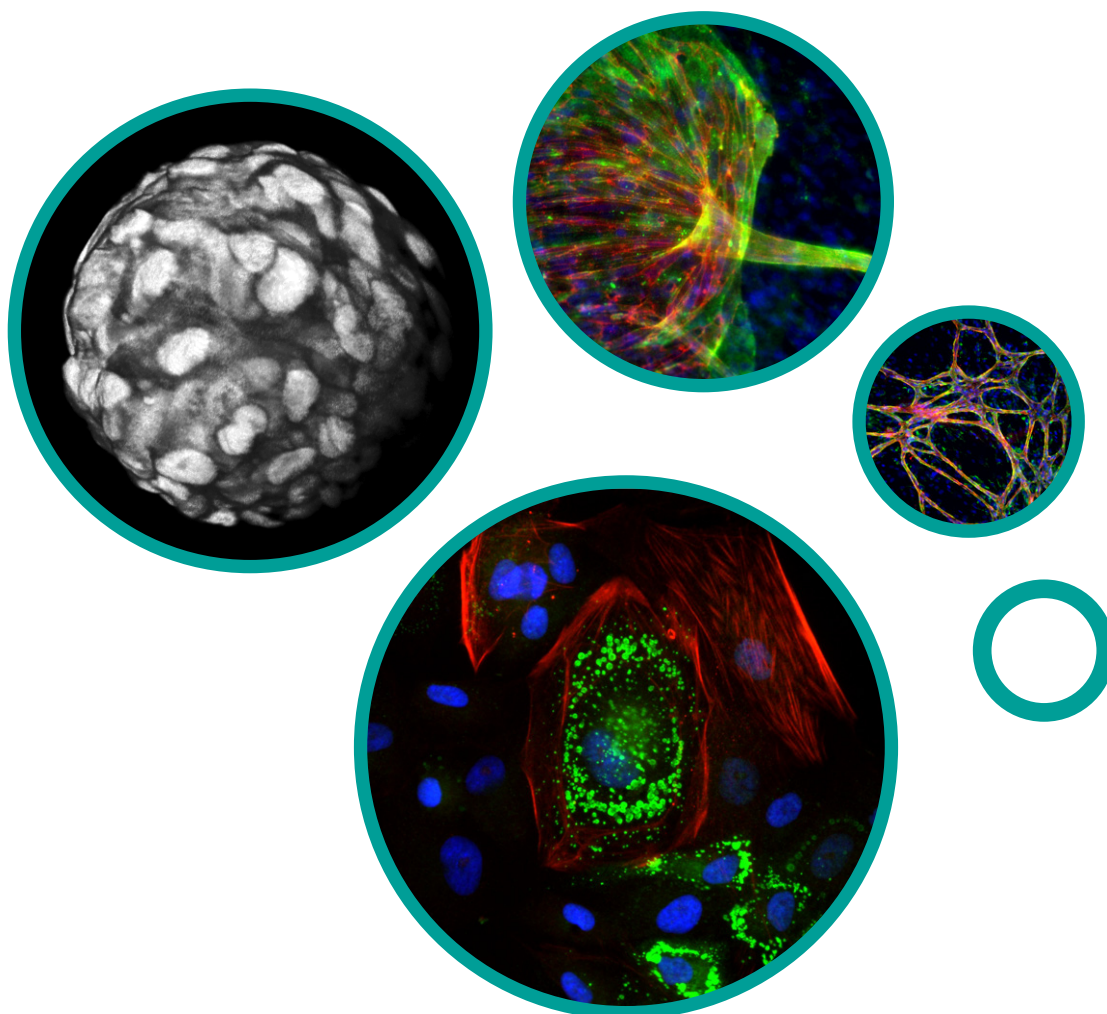
РЕГЕНЕРАЦИЯ

органов и тканей

Регенеративная биомедицина Евразии

3

Том (Vol.) 4
2026



ОБЩЕСТВО
РЕГЕНЕРАТИВНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ISSN 2949-5938

Цели и задачи

Ключевой задачей журнала является создание площадки для освещения и диалога об основных достижениях, проблемах и задачах регенеративной биомедицины, а также обобщение современных представлений о фундаментальных механизмах регенерации тканей и органов.

Концепция журнала предусматривает всестороннее освещение вопросов, связанных с выяснением механизмов регенерации и обновления тканей, а также с возможностью разработки и практического применения подходов регенеративной биомедицины. Важным аспектом также является формирование и развитие этой отрасли науки как самостоятельного направления на стыке физиологии, клеточной биологии, биологии развития, биохимии и наук о материалах.

Главный редактор

В.А. Ткачук, д-р биол. наук, профессор, академик РАН, декан Факультета фундаментальной медицины, научный руководитель Центра регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 5515-4266

Заместитель главного редактора

П.И. Макаревич, д-р мед. наук, профессор РАН, заведующий лабораторией медицинской биоинженерии Центра регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 7259-9180

Ответственный секретарь

Н.А. Александрушкина, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории медицинской биоинженерии Центра регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 3611-7954

Заведующий редакцией

Е.В. Тарасова, канд. экон. наук, начальник отдела организации научных работ Факультета фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 6684-5271

Редакционная коллегия

Ю.Б. Басок, д-р биол. наук, зав. отделом биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 7997-8491

В.В. Белоусов, д-р биол. наук, чл.-корр. РАН, генеральный директор ФБГУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России» (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 6517- 8373

Л.Б. Буравкова, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН» (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 8594-2532

Д.В. Бутнару, канд. мед. наук, доцент, проректор по международной деятельности, заместитель директора по научной работе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 2408-5133

М.В. Воронцова, канд. мед. наук, директор Медицинского научно-образовательного института, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 4168-6851

Е.А. Воротеляк, д-р биол. наук, чл.-корр. РАН, руководитель лаборатории клеточной биологии ФГБУН «Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН» (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 2310-9118

М.М. Галагудза, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия) eLibrary SPIN: 2485-4176

И.И. Еремин, канд. мед. наук, заместитель директора по научной работе ФГБУН «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 6098-7226

А.Ю. Ефименко, д-р мед. наук, доцент, профессор РАН, заведующий лабораторией репарации и регенерации тканей Центра регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 5110-5998

М.Н. Карагяур, д-р биол. наук, доцент кафедры биохимии и регенеративной биомедицины Факультета фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 9504-4257

М.А. Лагарькова, д-р биол. наук, чл.-корр. РАН, генеральный директор ФГБУ «ФНКЦ физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина ФМБА России» (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 4315-1701

М.А. Масчан, д-р мед. наук, профессор, заместитель генерального директора — директор Института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия) Scopus Author ID: 562880

К.А. Рубина, д-р биол. наук, профессор РАН, руководитель лаборатории морфогенеза и репарации тканей Факультета фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 9471-2511

Е.В. Семина, д-р биол. наук, заместитель директора по научно-проектной деятельности, руководитель Института биологической психиатрии, ФГБНУ «Российский научный центр психического здоровья» (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 4586-4001

Н.С. Сергеева, д-р биол. наук, профессор, заведующая отделением прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ имени П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 1805-8141

О.В. Степанова, канд. биол. наук, руководитель лаборатории клеточной биологии и регенеративной медицины отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 8229-8935

А.Н. Томилин, д-р биол. наук, чл.-корр. РАН, директор ФГБУН «Институт цитологии РАН» (Санкт-Петербург, Россия) eLibrary SPIN: 8079-5581

Редакционный совет

А.В. Васильев, д-р биол. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор ФГБУН «Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН» (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 7050-9087

В.В. Власов, д-р хим. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН» (Новосибирск, Россия) eLibrary SPIN: 6416-3640

С.В. Готье, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 5969-5749

Н.И. Дризе, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией эпигенетики развития ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск, Россия) eLibrary SPIN: 7274-2622

С.М. Закиян, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией эпигенетики развития ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск, Россия) eLibrary SPIN: 7274-2622

А.Д. Каприн, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 1759-8101

С.А. Лукьянов, д-р биол. наук, профессор, академик РАН, ректор ФГАОУ ВО «Российский национальный исследова-

тельский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 2920-8861

Е.В. Парфенова, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заместитель генерального директора — директор НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 9042-7848

Г.Т. Сухих, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 9374-5710

В.П. Чехонин, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заместитель директора Центра — директор НИИ Персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 8292-2807

Е.Л. Чойнзонов, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск, Россия) eLibrary SPIN: 2240-8730

Е.В. Шляхто, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия) eLibrary SPIN: 6679-7621

К.Н. Ярыгин, д-р биол. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий лабораторией клеточной биологии ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» (Москва, Россия) eLibrary SPIN: 7567-1230

Периодичность	выходит 4 раза в год
Префикс DOI	https://doi.org/10.60043
ISSN	2949-5938
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	Серия Эл № ФС77-83582 от 13 июля 2022 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Учредитель, издатель, редакция	Межрегиональная общественная организация «Общество регенеративной медицины» (ОГРН 1187700008165)
Адрес	119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, к. 1
Телефон редакции	+7 (965) 110-32-91
Сайт	https://regmed-journal.ru/
e-mail	journal@regmedru.com
Выход в свет	30.09.2026
Копирайт	© Межрегиональная общественная организация «Общество регенеративной медицины», оформление, 2026
Журнал открыт для ознакомления на сайте	https://regmed-journal.ru
Цена	распространяется бесплатно
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Редакторы-корректоры	И.С. Пигулевская, Л.А. Зелексон
Верстка	О.В. Храмова

В оформлении обложки использованы микрофотографии, полученные к.б.н. Н.А. Александровской, к.б.н. Н.А. Басаловой, к.м.н. Р.Ю. Еремичевым.

Aims and scope

The key objective of the journal is to create a platform for coverage and dialogue about the main achievements, problems and tasks of regenerative biomedicine, as well as to summarize modern ideas about the fundamental mechanisms of tissue and organ regeneration.

The concept of the journal provides comprehensive coverage of issues related to elucidating the mechanisms of tissue regeneration and renewal, as well as the possibility of developing and practical application of regenerative biomedicine approaches. An important aspect is also the formation and development of this branch of science as an independent direction at the intersection of physiology, cell biology, developmental biology, biochemistry and materials sciences.

Editor-in-Chief

Vsevolod A. Tkachuk, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Full Member of RAS, Dean of the Faculty of Fundamental Medicine, Scientific Director of the Center for Regenerative Medicine, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 5515-4266

Deputy Editor-in-Chief

Pavel I. Makarevich, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of RAS, Head of the Laboratory of Medical Bioengineering, Center for Regenerative Medicine, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 7259-9180

Executive Secretary

Natalia A. Alexandrushkina, Cand. Sci. (Biology), Researcher, Laboratory of Medical Bioengineering, Center for Regenerative Medicine, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). eLibrary SPIN: 3611-7954.

Head of the Editorial Office

Elena V. Tarasova, Head of the Department for the Organization of Scientific Work, Faculty of Fundamental Medicine, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). eLibrary SPIN: 6684-5271.

Editorial board

Y. B. Basok, Dr. Sci. (Biology), Head of the Department of Biomedical Technologies and Tissue Engineering, FSBI "Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs" of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). eLibrary SPIN: 7997-8491

Vsevolod V. Belousov, Dr. Sci. (Medicine), Corresponding Member of RAS, General Director of the Federal Center for Brain and Neurotechnologies FMBA of Russia (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 6517-8373

Lyudmila B. Buravkova, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS, Deputy Director, Institute of Medical and Biological Problems of RAS (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 8594-2532

Denis V. Butnaru, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Vice-Rector for International Affairs, Deputy Director for Scientific Work of the Sechenov University (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 2408-5133

Maria V. Vorontsova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Director of the Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 4168-6851

Ekaterina A. Vorotelyak, Dr. Sci. (Biology), Corresponding Member of RAS, Head of the Laboratory of Cell Biology of the Federal State Budgetary Institution Institute of Developmental Biology named after N.K. Koltsov of RAS (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 2310-9118

Mikhail M. Galagudza, Dr. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member of RAS, Director of the Institute of Experimental Medicine of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia) eLibrary SPIN: 2485-4176

Ilya I. Eremin, MD, Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Scientific Work of the Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center for Chemistry named after Academician B.V. Petrovsky (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 6098-7226

Anastasia Yu. Efimenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of RAS, Head of the Laboratory of Tissue Repair and Regeneration, Center for Regenerative Medicine, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 5110-5998

Maxim N. Karagyaour, MD, Dr. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Fundamental Medicine, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 9504-4257

Maria A. Lagarkova, Dr. Sci. (Biology), Corresponding Member of RAS, Director General of the Federal State Budgetary Institution Federal Research Center for Physical and Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 4315-1701

Mikhail A. Maschan, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Deputy Director General, Director of the Institute of Molecular and Experimental Medicine of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia) Scopus Author ID: 562880

Ksenia A. Rubina, Dr. Sci. (Biology), Professor of RAS, Head of the Laboratory of Morphogenesis and Tissue Reparation, Faculty of Fundamental Medicine, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 9471-2511

Ekaterina V. Semina, Dr. Sci. (Biology), Deputy Director for Research and Project Activities, Head of the Institute of Biological Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution "Russian Scientific Center for Mental Health" (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 4586-4001

Natalya S. Sergeeva, Dr. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, Moscow Research Institute named after P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 1805-8141

Olga V. Stepanova, Cand. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Cell Biology and Regenerative Medicine, Department of Fundamental and Applied Neurobiology Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 8229-8935

Alexei N. Tomilin, Dr. Sci. (Biology), Corresponding Member of RAS, Director of the Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Cytology of RAS (Saint Petersburg, Russia) eLibrary SPIN: 8079-5581

Andrey V. Vasiliev, Dr. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member of RAS, Director of the Federal State Budgetary Institution Institute of Developmental Biology named after N.K. Koltsov of RAS (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 7050-9087

Valentin V. Vlasov, Dr. Sci. (Chemistry), Professor, Full Member of RAS, Scientific Director of the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB of RAS (Novosibirsk, Russia) eLibrary SPIN: 6416-3640

Sergey V. Gauthier, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Full Member of RAS, Director of the National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 5969-5749

Nina I. Drize, Dr. Sci. (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Physiology of Hematopoiesis, National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 1705-2900

Suren M. Zakiyan, Dr. Sci. (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Developmental Epigenetics, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB of RAS (Novosibirsk, Russia) eLibrary SPIN: 7274-2622

Andrey D. Kaprin, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Full Member of RAS, Director General of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 1759-8101

Sergey A. Lukyanov, Dr. Sci. (Biology), Professor, Full Member of RAS, Rector of the Russian National Research Medical Univer-

sity named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 2920-8861

Yelena V. Parfyonova, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Full Member of RAS, Deputy General Director — Director of the Research Institute of Experimental Cardiology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 9042-7848

Gennady T. Sukhikh, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Full Member of RAS, Director of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 9374-5710

Vladimir P. Chekhonin, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Full Member of RAS, Deputy Director of the Center — Director of the Research Institute of Personalized Medicine, Federal State Budgetary Institution I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 8292-2807

Evgeny L. Choinzonov, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Full Member of RAS, Director of the Oncology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia) eLibrary SPIN: 2240-8730

Evgeny V. Shlyakhto, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Full Member of RAS, Director General of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia) eLibrary SPIN: 6679-7621

Konstantin N. Yarygin, Dr. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Laboratory of Cell Biology, Research Institute of Biomedical Chemistry named after V.N. Orekhovich (Moscow, Russia) eLibrary SPIN: 7567-1230

Frequency	quarterly
DOI Prefix	https://doi.org/10.60043
ISSN	2949-5938
Certificate and Registry	Certificate of mass media registration series EI No. FS77-83582 dated July 13, 2022 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications (Roskomnadzor)
Founder, publisher, editorial office	Interregional public organization “Society of Regenerative Medicine” (OGRN 1187700008165)
Address	119991, Moscow, Lomonosovsky Prospekt, 27, building 1
Editorial phone	+7 (965) 110-32-91
Website	https://regmedjournal.ru/
e-mail	journal@regmedru.com
The publication	30.09.2026
Copyright	© Interregional public organization “Society of Regenerative Medicine”, layout, 2026
Online open access:	https://regmed-journal.ru
Price	free
Distribution	The content is distributed under the Creative Common License CC BY
Editors and proofreaders	Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon
Layout	Olga V. Khramova

6	ОТ РЕДАКТОРА	FROM THE EDITOR
7	ОБЗОРЫ И КОММЕНТАРИИ	REVIEWS AND COMMENTS
	Регуляция клеточной пластичности — историческое развитие научных представлений Е.А. Воротеляк	Regulation of cellular plasticity: A historical development of scientific concept Ekaterina A. Vorotelyak
19	Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки: история открытия, современное состояние и направления дальнейшего развития М.А. Лагарькова, А.Н. Томилин	Induced pluripotent stem cells: from discovery to current advances and future directions M.A. Lagarkova, A.N. Tomilin
40	Теоретическое и практическое значение открытия иерархической организации гемоцитопоза. Вклад Александра Александровича Максимова (1874–1928) Р.В. Деев	Theoretical and practical significance of the discovery of the hierarchical organization of hemocytopoiesis. The contribution of Alexander Maximow (1874–1928) Roman V. Deev
54	Основоположники трансплантации костного мозга: первая трансплантация в СССР Т.А. Астрелина	The founders of bone marrow transplantation: The first transplantation in the USSR Tatiana A. Astrelina
61	Владимир Петрович Демихов — физиолог, хирург, трансплантолог В.А. Ткачук	Vladimir Petrovich Demikhov — physiologist, surgeon, transplantologist Vsevolod A. Tkachuk
67	Тканеинженерные конструкции на основе биodeградируемых скаффолдов: история, современное состояние и клиническое применение Ю.Б. Басок, А.Д. Белова, А.А. Мосолова, Е.Г. Кузнецова, Е.А. Немец, С.В. Готье	Tissue-engineered constructs based on biodegradable scaffolds: history, current state and prospects of clinical application Yulia B. Basok, Aleksandra D. Belova, Anastasia A. Mosolova, Evgenia G. Kuznetsova, Evgeniy A. Nemets, Sergey V. Gautier
90	Основоположники сердечно-сосудистой генной терапии: Джеффри Иснер — пионер терапевтического ангиогенеза Е.В. Парфенова	The founders of cardiovascular gene therapy: Jeffrey Isner — a pioneer of therapeutic angiogenesis Yelena V. Parfyonova

Уважаемые читатели!

Представляем вашему вниманию специальный выпуск журнала «Регенерация органов и тканей», приуроченный к проведению VII Национального конгресса по регенеративной медицине, который состоится 19–20 ноября 2026 года в стенах Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Это научное событие собирает ведущих специалистов в области биологии, клеточной и генной терапии, врачей и представителей научно-производственных компаний, занимающихся разработками в области регенеративной медицины. Авторами статей, вошедших в настоящий спецвыпуск, стали члены программного комитета Конгресса — ученые, чьи исследования определяют лицо отечественной регенеративной биомедицины сегодня. Готовя этот выпуск, мы стремились отразить текущее состояние и проследить исторические корни тех достижений, которые сделали возможным ее стремительное развитие.

Регенеративная медицина как самостоятельная область знания сформировалась на пересечении нескольких фундаментальных дисциплин: клеточной биологии, трансплантологии, генной инженерии, материаловедения и биоинженерии. Ее история — это история идей, которые нередко опережали свое время и десятилетиями ожидали признания. Путь от первых догадок о существовании стволовых клеток до клинически подтвержденных технологий создания биоинженерных тканей и органов пролегает через труды выдающихся ученых, чьи открытия, казавшиеся современникам дерзкими или даже невозможными, сегодня составляют фундамент всей дисциплины.

Статьи, вошедшие в настоящий спецвыпуск, образуют единое полотно истории регенеративной медицины — от первых гипотез о стволовых клетках и их роли, сформулированных А.А. Максимовым в начале XX века, до современных технологий биоинженерии органов и клеточного репрограммирования. Каждая из них — будь то историко-научное исследование, обзор современных тканеинженерных подходов или анализ клинического применения

генной терапии — демонстрирует, как фундаментальные открытия прошлого перерастают в клиническую практику настоящего. Ученые, о которых рассказывают авторы выпуска, — А.А. Максимов и В.П. Демихов, Д. Тилл и Э. Макалох, Э.Д. Томас и А.Е. Баранов, К. Уоддингтон и Х. Блау, Д. Гердон и С. Яманака, Д. Фолкман и Д. Иснер — принадлежат к разным поколениям и работали в разных странах, но их труды связаны неразрывной нитью открытий, в которой каждый следующий шаг опирался на предыдущий, каждое новое достижение переосмысляло и углубляло то, что было сделано прежде.

VII Национальный конгресс по регенеративной медицине станет площадкой для обсуждения важнейших научных тематик: от клеточной пластичности и репрограммирования до тканевой инженерии и клинической трансляции биомедицинских клеточных продуктов, применяемых в РФ благодаря полноценному регуляторному контуру обращения и усилиям министерств, ученых и индустрии. Уверен, что представленные в этом выпуске статьи послужат основой для дискуссий, которые развернутся на конгрессе, и помогут его участникам — исследователям, клиницистам, представителям научно-производственных компаний — увидеть свою работу в широком историческом контексте и наметить пути дальнейшего развития. Регенеративная медицина продолжает двигаться вперед, и каждый из нас — будь то в лаборатории, в клинике или у операционного стола — вносит свой вклад в то, что когда-то казалось невозможным: восстановление того, что казалось утраченным безвозвратно.

Не менее важным станет обсуждение фронта нашей науки — связи обновления клеточных элементов, тканей и органов как основы и способа продления активного долголетия, ставшего приоритетом национальных проектов и одной из ключевых задач медицинской науки

Приглашаю всех читателей журнала принять участие в работе VII Национального конгресса по регенеративной медицине. До встречи в Московском университете!

*Академик В.А. Ткачук,
главный редактор журнала
«Регенерация органов и тканей»*

<https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-7-18>



Регуляция клеточной пластичности — историческое развитие научных представлений

Е.А. Воротеляк^{1,2,*}

¹ ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН, Россия, 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 26

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

* Адрес для корреспонденции: vorotelyak@yandex.ru

Аннотация

В современной клеточной биологии с понятием пластичности связано значительное количество работ, включающих исследования плюрипотентного статуса, механизмов регенерации и онкогенеза, биотехнологических приложений, математических моделей клеточной дифференцировки, биоинформатического анализа траекторий развития и дифференцировки и многое другое. По каждой из этих областей можно найти обширную литературу, в том числе обзоры. Полное рассмотрение всех деталей и аспектов развития теории клеточной пластичности может быть предметом отдельного обширного исследования. Цель данного обзора — кратко обозначить главные вехи эволюции концепций клеточной пластичности от классической детерминистской парадигмы до современных воззрений в русле динамических систем, эпигенетических ландшафтов и аттракторов. Рассматриваются ключевые открытия и их значение для развития представлений о клеточной пластичности.

Ключевые слова: развитие, дифференцировка, ландшафт Уоддингтона, генные сети, аттрактор

Конфликт интересов: Е.А. Воротеляк является членом редакционной коллегии журнала «Регенерация органов и тканей» с 2024 года, но не имеет отношения к решению о публикации данной статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов автор не заявляла.

Финансирование: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 21-74-30015-П. <https://rscf.ru/project/21-74-30015/>

Для цитирования: Воротеляк Е.А. Регуляция клеточной пластичности — историческое развитие научных представлений. *Регенерация органов и тканей*. 2026;4(3): 7–18. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-7-18>

Поступила 26.07.2026

Обработана 21.08.2026

Принята 23.08.2026

Regulation of cellular plasticity: A historical development of scientific concept

Ekaterina A. Vorotelyak^{1,2,*}

¹ Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Russia, 119334, Vavilov str., 26

² Lomonosov Moscow State University, Russia, 119234, Leninskie Gory, 1/12

* Correspondence address: vorotelyak@yandex.ru

Abstract

In modern cell biology, the concept of plasticity is associated with a vast body of work, including studies on pluripotent status, mechanisms of regeneration and oncogenesis, biotechnological applications, mathematical models of cell differentiation, bioinformatic analysis of developmental and differentiation trajectories, and much more. There is extensive literature available on each of these areas, including reviews. A comprehensive examination of all the details and aspects of the development of the theory of cellular plasticity would require a separate extensive study. The purpose of this review is to briefly outline the main milestones in the evolution of the concept of cellular plasticity, from the classical deterministic paradigm to modern views based on dynamic systems, epigenetic landscapes, and attractors. Key discoveries and their significance for the development of the concept of cellular plasticity are discussed.

Keywords: development, differentiation, Waddington landscape, gene networks, attractor

Conflict of interest: E.A. Vorotelyak has been a member of the editorial board of the journal “Tissue and organ regeneration” since 2024, but she is not involved in the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure accepted by the journal. The author has not declared any other conflicts of interest.

Funding: The work was supported by Russian Science Foundation, project No. 21-74-30015-P. <https://rscf.ru/project/21-74-30015/>

For citation: Vorotelyak E.A. Regulation of cellular plasticity: A historical development of scientific concept. *Tissue and organ regeneration*. 2026;4(3): 7–18. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-7-18>

Received 26.07.2026

Revised 21.08.2026

Accepted 23.08.2026

В классическом значении клеточная пластичность — это способность клетки изменять фенотип в ответ на сигналы окружающей среды. Понятие клеточной пластичности как нормального состояния клеточной идентичности появилось в биологии сравнительно недавно.

Стабильность клеточного фенотипа во взрослом организме обеспечивает постоянство архитектуры и функции тканей и органов и, в конечном итоге, гомеостаз. Долгое время господствующей точкой зрения было представление о специали-

зированной клетке как о терминально дифференцированной, являющейся конечной стадией развития, не способной менять фенотип. Описание клеточных типов во многом опиралось на морфологические (то есть статические) данные гистологии и патогистологии, а также описание гистогенезов в развитии, где становление клеточной идентичности представлялось однонаправленным необратимым процессом, проходящим детерминированные последовательные, тоже «статические» стадии. В некотором смысле возможность развития многоклеточного

организма, содержащего сотни клеточных типов, из одной клетки подразумевает способность к кардинальной смене фенотипа и функциональной идентичности, однако это становится ясным только после появления представлений о неизменности генетического материала клетки в ходе развития, впрочем, последовавшего после открытия собственно материального носителя наследственности — ДНК. Однако и после этого дифференциация клеток довольно долгое время считалась необратимой инактивацией генов или даже потерей генетического материала (последнее неожиданно оказалось верным для отдельных видов животных) [1].

Тут стоит отметить, однако, что автор клеточной теории Рудольф Вирхов еще в 1884 году ввел понятие и термин «метаплазия», которую он определял как изменение типа ткани без гибели клеток, составляющих ее, в том числе предполагая, что метастатические ткани могут предшествовать образованию опухолей [2]. Это явление активно изучалось гистологами с введением таких терминов, как «дедифференцировка», «передифференцировка» и «раздифференцировка» [3]. На основании наблюдений за возможностью перехода одного типа тканей в другую возникало представление о пластичности тканей, но клеточные механизмы этого процесса, возможность изменения фенотипа отдельных клеток оставались вне фокуса исследователей, да и встречали неоднозначную реакцию современников.

Представление о развитии как о детерминированном процессе было впервые подвергнуто сомнению в 20-х годах прошлого века, когда был проведен ряд экспериментов по трансплантации тканей раннего зародыша. Ганс Шпеман и Хильда Мангольд, проводя трансплантации на ранних зародышах амфибий, показали, что клетки ранней гастролы не детерминированы жестко и их судьба зависит от позиционных сигналов [4]. Это привело к возникновению понятия эмбриональной индукции и одновременно наметило сдвиг в представлениях о неизменности клеточной идентичности. Внешние факторы оказались способны влиять на клеточную судьбу. В ряде классических работ на других объектах (дрозофила и птицы) было продемонстрировано, что коммитированные клетки эмбриона являются «пластичными», поскольку при пересадке в другое микроокружение судьба этих клеток может измениться [5, 6].

В 1930-х годах Шпеман предложил в качестве перспективы эксперимент по пересадке ядра соматической клетки в энуклеированную яйцеклетку для проверки гипотезы Вейсмана о зародышевой плазме. Подобные эксперименты предлагали и другие ученые [7]. Выросшие технические возможности и удачный выбор объекта исследования позволили Р. Бриггс и Т. Кинг в 1952 г. осуществить пересадку ядер клеток ранних бластоцист [8], а затем Дж. Гердону — ядер дифференцированных соматических клеток (из кишечника взрослой лягушки) в энуклеированную яйцеклетку [9, 10]. Развитие клонированных головастиков доказало, что ядро дифференцированной клетки сохраняет всю генетическую информацию, необходимую для целого организма, и играет ведущую роль в определении клеточной идентичности. Эксперименты Гердона продемонстрировали, что блокировка генов, экспрессия которых не нужна в данном клеточном типе (иными словами, клеточная дифференцировка), является обратимой. В этой области работы велись в нескольких лабораториях в мире, в том числе в нашей стране [11]. На этом этапе пластичность могла бы трактоваться как обратимость дифференцированного статуса клеточного ядра, или дедифференцировка, но сам термин «пластичность» в отношении клетки появился позже и обозначал другие процессы.

Параллельно развивающиеся исследования с использованием экспериментов по клеточному слиянию показали, что в случае, когда два ядра клеток разных тканей или видов искусственно помещали в одну клетку без объединения ядер (формировался гетерокарион), одно из ядер начинало «доминировать» и активировало гены своей собственной программы развития в другом ядре. Так, при слиянии диплоидных амниоцитов человека с дифференцированными мышечными клетками мыши в гетерокарионах были обнаружены функциональные гибридные молекулы белков, характерных для мышечных клеток, содержащие мышинные и человеческие субъединицы [12]. Эти результаты указывали на то, что дифференцированные мышечные ядра клеток мышей могут активировать мышечные гены человека в ядрах клеток того типа, в которых они обычно не экспрессируются, и что эта активация происходит через цитоплазму. Авторы статьи писали: «Активаторы все еще присутствуют в клетках, которые уже инициировали дифференцировку, и распознаются

ядрами клеток другого вида...» [12, 13]. Надо сказать, что мышечные клетки оказались самым удачным и едва ли не единственным на том этапе примером дифференцированных клеток млекопитающих, которые индуцировали экспрессию своих специфичных генов в других клетках. Возможность индукции мышечных генов была продемонстрирована для клеток, происходящих из всех зародышевых листков (фибробласты, гепатоциты и кератиноциты). На основании этих экспериментов и их анализа Хелен Блау был введен термин «пластичность» [14]. В этом случае термин подразумевал процесс, обозначаемый сегодня как «трансдифференцировка» или «прямое репрограммирование» (если не подразумевать под этим модификацию генома). При этом выяснилось, что для этого ооплазма не нужна, как и не нужно воспроизведение иерархии и динамики включения регуляторов, характерных для развития от оплодотворенной яйцеклетки до дифференцированной ткани. Вскоре был идентифицирован и «активатор», который запускает миогенную дифференцировку в немышечных клетках. Им оказался транскрипционный фактор MyoD [15]. Это был первый описанный мастер-регулятор дифференцировки клеточной линии млекопитающих. Таким образом, была определена прямая связь между пластичностью фенотипа и экспрессией генов, а также проведена первая трансдифференцировка или прямое репрограммирование. Впоследствии именно генная инженерия стала главным инструментом, а клеточное ядро — главным объектом манипулирования пластичностью. Одновременно с открытием MyoD, на дрозофиле было продемонстрировано существование «мастер-регуляторов» транскрипции, которые могут инициировать крупные генетические программы, такие как трансформация антенн в ноги или эктопическое образование хорошо структурированного сложного глаза [16, 17].

Методические подходы, разработанные для получения гибридов и гетерокарионов, позволили развивать направление клеточной реконструкции, подразумевавшее слияние отдельных клеточных фрагментов (как правило, кариопластов и цитопластов) с целью создания клеток с разной комбинацией составных частей [18]. Один из вопросов, которые ставили перед собой исследователи, звучал следующим образом: существуют ли цитоплазматические факторы, способные реактивировать покоящийся хро-

матин и восстанавливать синтез ДНК в ядрах неделящихся клеток? [19] По сути, это был тот же вопрос о наличии в цитоплазме регуляторов активности ядра. В гетерокарионах была продемонстрирована активация хроматина в ядрах терминально дифференцированных куриных эритроцитов, слитых с активно пролиферирующими клетками линии HeLa [20], а также в клетках перитонеальной жидкости (главным образом, полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов), слитых с L клетками [21]. Однако в случае гетерокарионов источником регуляторов могли быть как ядро доминирующей клетки, так и цитоплазма. Ответ на вопрос об источниках факторов активации дали реконструированные клетки. Эксперименты показали, что, попадая в цитопласт, полученный из активно пролиферирующей клетки, ядра терминально дифференцированных клеток претерпевают реактивацию, в них обнаруживается возобновление или активация синтеза РНК [21], возникновение новых ядрышек [22, 23], а также реактивация синтеза ДНК [22]. Был сделан вывод о принципиальной обратимости состояния клеточного покоя, свойственного клеткам высокой степени дифференцировки. Последнее обстоятельство связывает эти работы с исследованиями, продемонстрировавшими снижение функциональной активности гепатоцитов при вхождении в клеточный цикл после частичной гепатэктомии [24], и другими работами, свидетельствующими о пролиферации высоко дифференцированных клеток для обеспечения регенерации [25]. В этом случае можно говорить о частичной дедифференцировке для обеспечения регенерации, требующей увеличения клеточной массы. После нескольких раундов деления происходит восстановление функциональных свойств гепатоцитов (способности к детоксикации), то есть редифференцировка. В последние годы для этого явления был предложен термин «палигеноз» [25, 26].

В то же время парадигма необратимости развития и клеточной дифференцировки долгое время продолжала сосуществовать с растущими доказательствами обратного. В частности, способность к изменению идентичности зачастую приписывалась исключительно клеткам низших позвоночных, несмотря на эксперименты с млекопитающими, например проведенную пересадку ядра клеток преимплантационного эмбриона мыши в энуклеированную яйцеклетку с получением жизнеспособных животных,

что демонстрировало обратимость коммитирования на ранних стадиях развития [27]. Рождение клонированной овцы Долли [28] не было, с точки зрения методологии, чем-то принципиально новым, но, тем не менее, обозначило окончательный отказ от необратимой модели клеточной дифференцировки и, что немало важно, имело широкий общественный резонанс. Это был концептуальный поворот к идее «потенциала» генома эукариотической клетки, который сохраняется в любых высокоспециализированных клетках, даже таких, как лимфоциты [29]. Последнее обстоятельство важно как доказательство того, что низкая эффективность клонирования не связана с наличием в тканях каких-то редких «стволовых» или низкодифференцированных клеток, которые и дают жизнеспособные клоны. Ядра отсортированных лимфоцитов были успешно репрограммированы, а все клетки клонированных животных содержали реаранжированные аллели иммуноглобулинов или гены Т-рецепторов, в зависимости от клеточного источника ядер. Это было убедительным доказательством репрограммирования терминально дифференцированных клеток. В этой работе был применен двухступенчатый протокол клонирования, подразумевающий использование ядер из клеток клонированных бластоцист, полученных после переноса ядра лимфоцита в яйцеклетку. В целом выход клонированных животных с использованием такого подхода всегда выше, что связано, по-видимому, с несколькими факторами: активацией генов плюрипотентности, «стиранием» эпигенетической «памяти», синхронизацией клеточного цикла и рядом других [30].

После получения эмбриональных стволовых клеток [31, 32], технологии клеточного слияния вновь были использованы, на этот раз для демонстрации индукции генов плюрипотентности в ядрах соматических клеток, сопровождавшейся реактивацией импринтированных генов [33–35]. Постепенно клетка переставала быть ригидным объектом изучения, но становилась податливым (пластичным) инструментом для научного творчества и, что еще важнее, для биомедицинских приложений. Это совпало с моментом в развитии биологии и индустриального общества, который знаменовал собой переход от в чистом виде научного прогресса как процесса познания к развитию биотехнологической промышленности для самых разных приложений [36].

В середине XX века Конрад Уоддингтон ввел термин «эпигенетика» и определил его как «раздел биологии, изучающий причинно-следственные связи между генами и их продуктами, которые приводят к возникновению фенотипа» [37]. В 1957 году он предложил концепцию эпигенетического ландшафта [38] — чрезвычайно продуктивную и остроумную метафору эволюции биологических систем, развития и клеточной дифференцировки, которая, однако, предполагала однонаправленный «спуск по долине» в низшие точки ландшафта, означающие различные окончательно определенные, дифференцированные типы. Важными чертами ландшафта являлись канализованность и бифуркации в точках принятия решения, каждая из которых сужает возможности будущего изменения судьбы (дифференцировочный потенциал). Эту концепцию отражают такие термины, как «коммитированная клетка», «терминально дифференцированная клетка» — дифференцировка описывается как стабильное состояние. Долины, по которым спускается клетка, Уоддингтон назвал «креодами» (от двух греческих корней, которые означают «необходимый» и «путь»), подчеркивая их устойчивость к малым возмущениям. «Изнанка» ландшафта в работе Уоддингтона представлена в виде сети «веревки» и «колышков», символизирующих взаимодействия генов и их продуктов, которые определяют лежащий на них ландшафт. Эта идея легла в основу понятия генетического контроля развития, дифференцировки, а ландшафт Уоддингтона послужил в том числе отправной точкой для математического моделирования поведения генных сетей, динамических систем клетки и, в конечном итоге, формированию современной концепции клеточной пластичности.

Идеи Уоддингтона перекликались с термодинамическими концепциями организации клетки, развиваемыми в этот же период. С использованием сочетания новых данных молекулярной биологии (механизмы обратной связи, регулирующие синтез макромолекул в клетке) и классической статистической механики молекул в газе предлагается, например, теория динамического поведения и временной организации клеток [39]. Теоретические исследования сложных сетей показали, что они могут демонстрировать упорядоченную (стабильную) динамику. Путем моделирования гена как бинарного (включено/выключено) устройства и изучения поведения больших случайно сконструирован-

ных сетей из таких бинарных «генов» определенные типы клеток предлагалось рассматривать как стабильные точки (области) ландшафта, который включает в себя все возможные состояния системы [40]. Это были одни из первых работ в области моделирования клетки как динамической системы.

В 1990-х годах на основании накапливающихся данных по регуляции экспрессии генов появились предположения, что дифференцированный статус или клеточная идентичность также представляют собой динамическое состояние, в каждый момент времени поддерживаемое взаимодействием регуляторных белков. Возникает понимание роли активной супрессии генов, которая необходима для поддержания клеточной идентичности и отсюда — возможностей для индукции клеточной пластичности. Высказывается предположение, что шар, катящийся по ландшафту Уоддингтона, не пассивно катится по «долине», но, напротив, постоянно удерживается в ней активным образом [41], то есть в результате динамических взаимодействий генов-регуляторов и их продуктов.

На 1980–1990-е годы после описания лактозного оперона у бактерий приходится период открытия множества факторов транскрипции эукариот, описание их структуры, а также их роли в регуляции транскрипции [42–44]. Вслед за конверсией фибробластов и других типов клеток в миобласты с помощью MyoD [15, 45] были разработаны протоколы прямой трансдифференцировки для получения различных клеточных типов с использованием одного или нескольких транскрипционных факторов [46–48]. Становится очевидной роль транскрипционных факторов и мастер-регуляторов в определении судьбы клеток. Это в том числе позволило совершить прорыв в области клеточной пластичности и индуцировать плюрипотентность в соматических клетках с помощью введения всего четырех транскрипционных факторов [49]. Индукция плюрипотентности одновременно демонстрировала обратимость развития и возможность трансдифференцировки.

Получение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток стимулировало огромное количество исследований в области регуляции плюрипотентности и, в общем, регуляторных сигнальных сетей клеточных состояний. [50–52], а также в области стволовых клеток и прямо-

го репрограммирования [53, 54], в том числе *in vivo* [55]. В это время появился шквал противоречивых работ, в которых сообщалось, что некоторые соматические стволовые клетки могут обладать до сих пор неизвестными способностями к дифференцировке, то есть клетка объявлялась безгранично пластичной. Переход «всего во все» не подтвердился, а пластичность сегодня можно переопределить как «перепрограммирование, опосредованное окружающей средой или внешними факторами», в отличие от «перепрограммирования, опосредованного транскрипцией или внутренними факторами» [56], таким образом, вынося за скобки манипуляции с геномом в лабораторных условиях. Что касается последнего, в статье 2010 года Синъя Яманака в соавторстве с Хелен Блау фиксируют три подхода к репрограммированию клеточного ядра: перенос ядер, слияние клеток и трансдукция транскрипционных факторов [30]. Сегодня генетическая модификация, подразумевающая индукцию тканеспецифичных или функционально значимых генов, становится основным инструментом манипулирования клеточной пластичностью.

Параллельно с этими представлениями развитие молекулярной биологии привело к открытию эпигенетических модификаций генома, которые составили принципиально новую регуляторную систему [57–60]. Если белковые взаимодействия обеспечивают краткосрочную динамику, то стабильность эпигенетических модификаций с одной стороны и потенциальная обратимость с другой представляют собой молекулярные механизмы нахождения клетки в креоде ландшафта Уоддингтона и выхода из него, то есть клеточной пластичности. Так, например, выяснилось, что эффективность репрограммирования в гетерокарионах зависела от уровня метилирования ДНК [61]. Таким образом, анализ пластичности, кроме анализа генетической и белковой регуляции сетей, был дополнен и сместился к анализу ферментативных систем, которые способны оперативно изменять доступность генов и перестраивать транскрипционные программы клетки в ответ на сигналы микроокружения и метаболические сдвиги [62].

В последнее время разрабатывается представление о роли эпигенетических механизмов в закреплении новых стабильных состояний клеточной идентичности в ответ на меняющиеся условия внешней среды, а значит, способности

клеток самим менять эпигенетический ландшафт [63]. Это может, например, быть одним из механизмов развития резистентности опухолевых клеток к терапии в условиях терапевтического стресса [64]. Эпигенетические механизмы позволяют раковым клеткам подавлять программы опухолевой супрессии, активировать компенсаторные пути выживания, переходить в устойчивые к лекарствам состояния, напоминающие стволовые клетки. Формируется новое динамическое состояние, которое поддерживает адаптивную резистентность.

Концепция сетей, тем временем, развивается во многих областях науки и применяется в том числе для описания взаимодействия генов и их продуктов внутри клетки, а также взаимодействия клеточных систем в составе тканей с учетом индивидуальной динамики клеток и архитектуры их взаимодействия [65]. Накопление информации о транскрипционных факторах и мастер-регуляторах позволило моделировать генные и белковые сети взаимодействий, в том числе в рамках так называемых сигнальных путей, регулирующих клеточные функции. Статическая топология генных и метаболических (белковых) сетей [66] рассматривает сети взаимодействующих белков, формирующие метаболические и сигнальные пути живой клетки, и контролирующие их генные сети как относительно стабильные в данный момент времени. Однако, учитывая огромное количество сигналов и событий, которые могут влиять на поведение и результаты активности отдельных генных сетей, альтернативный подход заключается в том, чтобы рассматривать клетки как динамические системы [67], что, как было сказано выше, было предложено еще в 50-х годах прошлого века. Описание клетки и ее регуляторных процессов в терминах динамической системы позволило применить соответствующий математический аппарат и понятие аттрактора для описания ее дифференцировочного статуса. Аттрактор динамической системы — это набор состояний, в направлении которых эволюционируют траектории системы. Бассейны аттракторов — множества состояний, сходящихся к данному аттрактору.

Экспериментальное подтверждение теоретических расчетов динамики клеточной дифференцировки стало возможным после появления методов определения уровней экспрессии множества генов одновременно. В одной из таких работ авторы использовали промиелоцитарную

клеточную линию HL60, которая способна дифференцироваться в нейтрофилы под действием двух различных агентов — диметилсульфоксида и ретиноевой кислоты. С помощью ДНК-микрочипов они оценили уровни экспрессии 2773 генов на разных стадиях процесса дифференцировки и продемонстрировали, что траектории дифференцировки нейтрофилов сильно различаются, но сходятся к общему состоянию с разных направлений 2773-мерного пространства состояний экспрессии генов. Это было первым экспериментальным доказательством существования многомерного стабильного аттрактора, представляющего особый клеточный фенотип [68]. Подобные работы демонстрировали применение математического аппарата для анализа внутриклеточных процессов и динамики клеточной дифференцировки [69] в то время, как с нарастающей скоростью появлялся для этого обширный субстрат — экспериментальные данные молекулярной биологии, сначала фиксирующие количественные параметры присутствия белков и нуклеиновых кислот, затем регуляторные взаимосвязи, генные сети вниз от генов-регуляторов, анализ динамики экспрессии множества генов с использованием чипов, маркирования клеточных линий (lineage tracing) и других подходов. Наконец, современные омиксные данные, прежде всего транскриптомика и протеомика отдельных клеток, их биоинформатическая обработка, развитие теории динамических систем и использование нейросетей позволяют приблизиться к количественной реконструкции ландшафта Уоддингтона [70, 71].

В рамках современной концепции в основе описания клеточной пластичности лежат понятия аттракторов динамических систем и эпигенетического ландшафта. Типы клеток (или их дискретные состояния в ходе дифференцировки) рассматриваются как аттракторы (долины), а клеточная пластичность — как переходы между ними [72], где вероятность перехода определяется высотой барьера между состояниями, что может быть рассчитано или предсказано в рамках разрабатываемых моделей ландшафтов [73–75]. Динамическая молекулярная идентичность клетки, траектории развития, специализированные функции клеточных популяций, регуляторные сети и внешние сигналы, управляющие судьбой клетки, а также возможность манипулирования клеточной судьбой — составляющие современного представления о стратегии определения клеточной судьбы и пределов

клеточной пластичности [76]. Данные секвенирования транскриптомов отдельных клеток выявили высокую гетерогенность транскриптомных профилей в пределах одного «классического» клеточного типа и потребовали его переопределение, а также привели к возникновению концепции континуума клеточных состояний [77]. Пластичность широко исследуется в популяциях опухолевых клеток, где подобные подходы могут быть особенно полезны [78, 79]. В современной литературе термин «пластичность» вообще чаще всего встречается в контексте гетерогенности опухолей. Имеются указания на то, что при старении организма переход между клеточными состояниями может облегчаться, приводя к возрастающей клеточной пластичности, изменению клеточной идентичности и, как следствие, развитию возраст-ассоциированных заболеваний, включая нейродегенеративные и онкологические [80]. Концепция клеточной пластичности открывает также новые возможности для идентификации клеточно-молекулярных механизмов регенерации [81–83].

В настоящем обзоре нет возможности останавливаться подробно на этих и множестве других интересных и важных проблем в контексте

клеточной пластичности. Обсуждение каждой из них требует отдельного исследования.

Заключение

Исторически представления о клеточной пластичности прошли путь от жесткой детерминации через доказательство эпигенетической природы репрограммирования к современной модели динамических регуляторных сетей и реконструированных ландшафтов. Сегодня пластичность рассматривается не как исключение, а как фундаментальное свойство клеток, строго регулируемое, но потенциально доступное для терапевтической манипуляции.

Развитие технологий секвенирования генома и транскриптома, особенно на уровне отдельных клеток, позволило получить массивы данных, описывающих клеточные состояния в континууме состояний скатывающегося по склону ландшафта Уоддингтона шарика. Математическое моделирование и использование нейросетей вплотную приблизило нас к возможностям не только анализа и прогнозирования клеточных состояний, но и создания синтетических клеток с не существующими в природе свойствами.

Литература

1. Kloc M, Zagrodzinska B. Chromatin elimination — an oddity or a common mechanism in differentiation and development? *Differentiation*. 2001;68(2–3):84–91. DOI: 10.1046/j.1432-0436.2001.680202.x
2. Virchow R. Abstract of an address on metaplasia. *The British medical journal*. 1884;August 30:408.
3. Хрущов НГ. Вопросы дедифференцировки тканей и метаплазии в свете современных данных экспериментальной гистологии. В кн.: Материалы Второй гистологической конференции «Пластические и восстановительные процессы». М.; 1959.
4. Spemann H, Mangold H. Induction of embryonic primordia by implantation of organizers from a different species. *Roux's Arch. Entw. Mech.* 1924;100:599–638.
5. Gehring W. Clonal analysis of determination dynamics in cultures of imaginal disks in *Drosophila melanogaster*. *Dev. Biol.* 1967;16:438–456.
6. Le Lievre CS, Le Douarin NM. Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimaeric quail and chick embryos. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1975;34:125–154.
7. Beetschen JC, Fischer JL. Yves Delage (1854–1920) as a forerunner of modern nuclear transfer experiments. *Int J Dev Biol.* 2004;48(7):607–612. DOI: 10.1387/ijdb.041827jb
8. Briggs R, King TJ. Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1952;38(5):455–463. DOI: 10.1073/pnas.38.5.455
9. Fischberg M, Gurdon J, Elsdale T. Nuclear Transplantation in *Xenopus laevis*. *Nature*. 1958;181:424. DOI: 10.1038/181424a0
10. Gurdon J, Uehlinger V. “Fertile” Intestine Nuclei. *Nature*. 1966;210:1240–1241. DOI: 10.1038/2101240a0

11. Строева ОГ, Никитина АА. Пересадка ядер у амфибий и ее значение для исследования проблемы дифференцировки. *Журн. общ. биол.* 1960;21:336–346.
12. Blau HM, Chiu CP, Webster C. Cytoplasmic activation of human nuclear genes in stable heterocaryons. *Cell*. 1983;32(4):1171–1180.
13. Kraft A, Rubin BP. Changing cells: An analysis of the concept of plasticity in the context of cellular differentiation. *BioSocieties*. 2016;11:497–525. DOI: 10.1057/s41292-016-0027-y
14. Blau HM, Pavlath GK, Hardeman EC, Chiu CP, Silberstein L, Webster SG, et al. Plasticity of the differentiated state. *Science*. 1985;230(4727):758–766. DOI: 10.1126/science.2414846
15. Davis RL, Weintraub H, Lassar AB. Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. *Cell*. 1987;51:987–1000.
16. Schneuwly S, Klemenz R, Gehring WJ. Redesigning the body plan of *Drosophila* by ectopic expression of the homoeotic gene *Antennapedia*. *Nature*. 1987;325:816–818.
17. Gehring WJ. The master control gene for morphogenesis and evolution of the eye. *Genes Cells*. 1996;1:11–15.
18. Зеленин АВ, Куш АА, Прудовский ИА. Реконструированная клетка. М.: Наука; 1983. 207 с.
19. Прудовский ИА, Зеленин АВ. Зачем лишать клетку ядра? *Природа*. 1983;7:15–24.
20. Harris H. The reactivation of the red cell nucleus. *J. Cell Sci.* 1967;2:23–32.
21. Неверова МЕ, Полуновский ВА, Хрущов НГ. Морфологическое и радиоавтографическое исследование реактивации ядер клеток перитонеального экссудата в гетерокарионах. *Онтогенез*. 1976;7(5):475–483.
22. Kushch AA, Prudovskii IA, Zelenin AV. Chromatin activation in peritoneal exudate leukocytes after fusion with L cell cytoplasts. *Cytobiologie*. 1978;18:59–66.
23. Lipsich LA, Lucas JJ, Kates JR. Cell cycle dependence of the reactivation of chick erythrocyte nuclei after transplantation into mouse L929 cell cytoplasts. *J Cell Physiol*. 1978;97(2):199–207. DOI: 10.1002/jcp.1040970209
24. Uryvaeva IV, Faktor VM. Ustoichivost' regeneriruiushchei pecheni k gepatotoksina [Resistance of regenerating liver to hepatotoxins]. *Biull Eksp Biol Med*. 1976;81(3):283–285.
25. Willet SG, Lewis MA, Miao ZF, Liu D, Radyk MD, Cunningham RL, et al. Regenerative proliferation of differentiated cells by mTORC1-dependent paligenosis. *EMBO J*. 2018;37(7):e98311.
26. Miao ZF, Lewis MA, Cho CJ, Adkins-Threats M, Park D, Brown JW, et al. A Dedicated Evolutionarily Conserved Molecular Network Licenses Differentiated Cells to Return to the Cell Cycle. *Dev Cell*. 2020;55(2):178–194.e7. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.07.005
27. Illmensee K, Hoppe PC. Nuclear transplantation in *mus musculus*: Developmental potential of nuclei from preimplantation embryos. *Cell*. 1981;23(1):9–18.
28. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. 1997;385:810–813.
29. Hochedlinger K, Jaenisch R. Monoclonal mice generated by nuclear transfer from mature B and T donor cells. *Nature*. 2002;415:1035–1038. DOI: 10.1038/nature718
30. Yamanaka S, Blau HM. Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature*. 2010;465(7299):704–712. DOI: 10.1038/nature09229
31. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981;292:154–156.
32. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145–1147. DOI: 10.1126/science.282.5391.1145
33. Tada M, Tada T, Lefebvre L, Barton SC, Surani MA. Embryonic germ cells induce epigenetic reprogramming of somatic nucleus in hybrid cells. *EMBO J*. 1997;16:6510–6520.
34. Tada M, Takahama Y, Abe K, Nakatsuji N, Tada T. Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridization with ES cells. *Curr. Biol*. 2001;11:1553–1558.
35. Kimura H, Tada M, Nakatsuji N, Tada T. Histone code modifications on pluripotential nuclei of reprogrammed somatic cells. *Mol. Cell. Biol*. 2004;24:5710–5720.

36. Kleinman DL. Science and Technology in Society: From Biotechnology to the Internet. Oxford: Oxford University Press; 2005.
37. Waddington CH. The Epigenotype. *Endeavour*. 1942;1:18–20.
38. Waddington CH. The strategy of the genes: a discussion of some aspects of theoretical biology. London: George Allen & Unwin; 1957.
39. Goodwin BC. Temporal Organization of Cells: A Dynamic Theory of Cellular Control Processes. London: Academic Press; 1963.
40. Kauffman SA. Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets. *Journal of Theoretical Biology*. 1969;22(3):437–467.
41. Blau HM, Baltimore D. Differentiation requires continuous regulation. *J. Cell Biol.* 1991; 112:781–783.
42. Lis JT. A 50 year history of technologies that drove discovery in eukaryotic transcription regulation. *Nat Struct Mol Biol.* 2019;26(9):777–782. DOI: 10.1038/s41594-019-0288-9
43. Latchman DS. Transcription factors: an overview. *Int J Exp Pathol.* 1993;74(5):417–422.
44. Karin M. Too many transcription factors: positive and negative interactions. *New Biol.* 1990;2(2):126–131.
45. Weintraub H, Tapscott SJ, Davis RL, Thayer MJ, Adam MA, Lassar AB, Miller AD. Activation of muscle-specific genes in pigment, nerve, fat, liver, and fibroblast cell lines by forced expression of MyoD. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989;86:5434–5438.
46. Xie H, Ye M, Feng R, Graf T. Stepwise reprogramming of B cells into macrophages. *Cell.* 2004;117:663–676.
47. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell.* 1994;79:1147–1156.
48. Hu E, Tontonoz P, Spiegelman BM. Transdifferentiation of myoblasts by the adipogenic transcription factors PPAR γ and C/EBP α . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995;92:9856–9860.
49. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126:663–676.
50. Lau E, Paik DT, Wu JC. Systems-Wide Approaches in Induced Pluripotent Stem Cell Models. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:395–419. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-013046
51. Smith A. Propagating pluripotency — The conundrum of self-renewal. *BioEssays.* 2024;46:e2400108. DOI: 10.1002/bies.202400108
52. Sinenko SA, Tomilin AN. Metabolic control of induced pluripotency. *Front Cell Dev Biol.* 2024;11:1328522. DOI: 10.3389/fcell.2023.1328522
53. Vierbuchen T, Ostermeier A, Pang ZP, Kokubu Y, Südhof TC, Wernig M. Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature.* 2010;463:1035–1041.
54. Huang P, He Z, Ji S, Sun H, Xiang D, Liu C, et al. Induction of functional hepatocyte-like cells from mouse fibroblasts by defined factors. *Nature.* 2011;475:386–389.
55. 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.
56. Bonfanti P, Barrandon Y, Cossu G. ‘Hearts and bones’: the ups and downs of ‘plasticity’ in stem cell biology. *EMBO Mol Med.* 2012;4(5):353–361. doi: 10.1002/emmm.201200220.
57. Holliday R, Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science.* 1975;187(4173):226–232.
58. Bird AP. CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature.* 1986;321(6067):209–213. DOI: 10.1038/321209a0
59. Allfrey VG, Faulkner R, Mirsky AE. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1964;51(5):786–794. DOI: 10.1073/pnas.51.5.786
60. Luger K, Mäder AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature.* 1997;389(6648):251–260. DOI: 10.1038/38444
61. Chiu CP, Blau HM. 5-Azacytidine permits gene activation in a previously noninducible cell type. *Cell.* 1985;40:417–424.

62. Huang R, Situ Q, Lei J. Dynamics of cell-type transition mediated by epigenetic modifications. *Journal of Theoretical Biology*. 2024;577:111664. DOI: 10.1016/j.jtbi.2023.111664
63. Bell CC, Faulkner GJ, Gilan O. Chromatin-based memory as a self-stabilizing influence on cell identity. *Genome Biol*. 2024;25:320. DOI: 10.1186/s13059-024-03461-x
64. Yang J, Zhang M, Zhong Y, et al. Epigenetic modifications in cancer drug resistance: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Mol Biomed*. 2026;7:60. DOI: 10.1186/s43556-026-00458-9
65. Strogatz S. Exploring complex networks. *Nature*. 2001;410:268–276.
66. Maslov S, Sneppen K. Specificity and stability in topology of protein networks. *Science*. 2002;296(5569):910–913. DOI: 10.1126/science.1065103
67. James EM, Nie X, Coca D, Andrews PW. Stem cell fate decisions: Substates and attractors. *Stem Cell Reports*. 2025;20(6):102532.
68. Huang S, Eichler G, Bar-Yam Y, Ingber DE. Cell fates as high-dimensional attractor states of a complex gene regulatory network. *Phys Rev Lett*. 2005;94(12):128701. DOI: 10.1103/PhysRevLett.94.128701
69. Casey MJ, Stumpf PS, MacArthur BD. Theory of cell fate. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2020;12(2):e1471. DOI: 10.1002/wsbm.1471
70. Han Y, Chen B, Zhang J, Shang X. Beyond metaphor: quantitative reconstruction of Waddington landscape and exploration of cellular behavior. *Brief Bioinform*. 2025;26(6):bbaf661.
71. Sáez M, Blassberg R, Camacho-Aguilar E, Siggia ED, Rand DA, Briscoe J. Statistically derived geometrical landscapes capture principles of decision-making dynamics during cell fate transitions. *Cell Syst*. 2022;13(1):12–28.e3. DOI: 10.1016/j.cels.2021.08.013
72. Hochedlinger K, Plath K. Epigenetic reprogramming and induced pluripotency. *Development*. 2009;136(4):509–523. DOI: 10.1242/dev.020867
73. Wang J, Xu L, Wang E. Potential landscape and flux framework of nonequilibrium networks: robustness, dissipation, and coherence of biochemical oscillations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:12271–12276. DOI: 10.1073/pnas.0800579105
74. Wang J, Xu L, Wang E, Huang S. The potential landscape of genetic circuits imposes the arrow of time in stem cell differentiation. *Biophys J*. 2010;99:29–39. DOI: 10.1016/j.bpj.2010.03.058
75. Wang J, Zhang K, Xu L, Wang E. Quantifying the Waddington landscape and biological paths for development and differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:8257–8262. DOI: 10.1073/pnas.1017017108
76. Kang Z, Chen H, Li S, Wang S, Zhou SW. Evolving strategies for lineage tracing: Genetic markers, synthetic barcodes, and natural variants. *Cell Stem Cell*. 2026;33:1066–1083.
77. Anstine LJ, Keri R. A new view of the mammary epithelial hierarchy and its implications for breast cancer initiation and metastasis. *J Cancer Metastasis Treat*. 2019;5:50. DOI: 10.20517/2394-4722.2019.24
78. Jia D, Jolly MK, Kulkarni P, Levine H. Phenotypic Plasticity and Cell Fate Decisions in Cancer: Insights from Dynamical Systems Theory. *Cancers (Basel)*. 2017;9(7):70. DOI: 10.3390/cancers9070070
79. Shen S, Clairambault J. Cell plasticity in cancer cell populations. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-635. DOI: 10.12688/f1000research.24803.1
80. Gorelov R, Hochedlinger K. A cellular identity crisis? Plasticity changes during aging and rejuvenation. *Genes Dev*. 2024;38(17–20):823–842. DOI: 10.1101/gad.351728.124
81. Viragova S, Li D, Klein OD. Activation of fetal-like molecular programs during regeneration in the intestine and beyond. *Cell Stem Cell*. 2024 Jul 5;31(7):949–960.
82. Kim M, Park Y, Kim YS, Ko S. Cellular Plasticity in Gut and Liver Regeneration. *Gut Liver*. 2024; Nov 15;18(6):949–960. DOI: 10.5009/gnl240005
83. Dekoninck S, Blanpain C. Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing. *Nat Cell Biol*. 2019 Jan;21(1):18–24. DOI: 10.1038/s41556-018-0237-6

Воротеляк Е.А.

Регуляция клеточной пластичности — историческое развитие научных представлений

Об авторе

Воротеляк Екатерина Андреевна — член-корреспондент РАН, д.б.н., заведующий лабораторией клеточной биологии, ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН; заведующий кафедрой клеточной биологии и гистологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

About the author

Ekaterina A. Vorotelyak — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Cell Biology, Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Cell Biology and Histology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University.

Вклад автора

Воротеляк Е.А. — концепция статьи, сбор и анализ литературных данных, написание текста.

Author contribution statement

Ekaterina A. Vorotelyak — concept, collection and analysis of literature, writing the text.

<https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-19-39>



Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки: история открытия, современное состояние и направления дальнейшего развития

М.А. Лагарькова^{1,3}, А.Н. Томилин²

¹ ФГБУ «Федеральный научный клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина» ФМБА России, Москва, 119435, ул. Малая Пироговская, д. 1а

² ФГБУН «Институт цитологии РАН», Россия, 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4

³ Центр «Генетическое репрограммирование и генная терапия», ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина» ФМБА России, Москва, 119435, ул. Малая Пироговская, д. 1а

*Адреса для корреспонденции: lagar@rcpcm.org (М.А.Л.), a.tomilin@incras.ru (А.Н.Т.)

Аннотация

В октябре 2026 года биомедицинское сообщество отмечает знаменательное событие — выход статьи Takahashi and Yamanaka (2006), впервые описавшей возможность индукции плюрипотентного клеточного состояния [1].

Чуть более чем два десятилетия, прошедшие с момента появления первых колоний индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), превратили репрограммирование соматических клеток в мощный инструмент для биологии и медицины. Сегодня на основе ИПСК создаются модели не только моногенных болезней, но и полигенных мультифакторных заболеваний. Технологии редактирования генома, секвенирования генома отдельных клеток, получение органоидов для моделирования сложных процессов органогенеза обогатили возможности использования ИПСК в научных исследованиях. В последние годы на основе клеток, дифференцированных из ИПСК, создаются и испытываются биомедицинские клеточные продукты. Однако первостепенное историческое значение имеет именно тот базовый эксперимент, в котором из 24 кандидатных генов, пяти шестишестидневных планшетов и 22 выживших колоний родилась новая парадигма клеточной пластичности, удостоенная Нобелевской премии 2012 года и положившая начало целой технологии регенеративной медицины, которая сегодня входит в свою зрелую, клинически-ориентированную фазу. В этом обзоре освещены экспериментальные предпосылки индуцированной плюрипотентности, подведены промежуточные итоги развития этой технологии, обозначены перспективы дальнейшего развития.

Ключевые слова: плюрипотентные стволовые клетки, клеточное репрограммирование и пластичность, индуцированная плюрипотентность

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. М.А. Лагарькова и А.Н. Томилин являются членами редакционной коллегии журнала «Регенерация органов и тканей» с 2024 года, но не имеют отношения к решению о публикации данной статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляют.

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-518)

Для цитирования: Лагарькова М.А., Томилин А.Н. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки: история открытия, современное состояние и направления дальнейшего развития. *Регенерация органов и тканей*. 2026;4(3): 19–39. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-19-39>

Поступила 17.07.2026
Обработана 14.08.2026
Принята 18.08.2026

Induced pluripotent stem cells: from discovery to current advances and future directions

M.A. Lagarkova¹, A.N. Tomilin²

- ¹ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Russia, Moscow, 119435, Malaya Pirogovskaya str., 1A
- ² Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, Russia, 194064, St-Petersburg, Tikhoretsky av., 4
- ³ Center for Genetic Reprogramming and Gene Therapy, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Russia, Moscow, 119435, Malaya Pirogovskaya str., 1A

*Correspondence addresses: lagar@rcpcm.org (M.A.L.), a.tomilin@incras.ru (A.N.T.)

Abstract

In October 2026, the biomedical community marks twenty years since the publication of the landmark paper by Takahashi and Yamanaka (2006), which first demonstrated that a differentiated cell could be induced to acquire a pluripotent state [1].

In the two decades since the first induced pluripotent stem cell (iPSC) colonies were obtained, somatic cell reprogramming has developed into an important experimental platform in both basic biology and medicine. iPSC-based systems are now used to model not only monogenic disorders but also complex multifactorial diseases. Their experimental potential has been further expanded by genome editing, single-cell sequencing technologies and the development of organoid models that reproduce selected aspects of organogenesis. More recently, differentiated derivatives of iPSCs have begun to enter the field of cell-based therapies and are being evaluated as biomedical cell products. Yet the historical importance of the original experiment remains difficult to overstate. Starting with 24 candidate genes, five six-well plates and only 22 surviving colonies, it led to a fundamentally new view of cellular plasticity. The work ultimately contributed to the 2012 Nobel Prize and laid the foundation for an entire area of regenerative medicine that is now moving into a more mature, clinically oriented phase. This review discusses the experimental developments that preceded the discovery of induced pluripotency, summarizes the major advances achieved over the following two decades, and considers the directions in which the field is likely to develop further.

Keywords: pluripotent stem cells, cell reprogramming and plasticity, pluripotent stem cells, in inuced pluripotency

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest. M.A. Lagarkova and A.N. Tomilin have been members of the Editorial Board of “Tissue and Organ Regeneration” since 2024; however, they were not involved in the decision regarding publication of this article. The manuscript underwent the journal’s standard peer-review procedure. The authors declare no other conflicts of interest.

Funding: This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (the Federal Scientific-technical program for genetic technologies development for 2019–2030, agreement № 075-15-2025-518)

For citation: Lagarkova M.A., Tomilin A.N. Induced pluripotent stem cells: from discovery to current advances and future directions. *Tissue and organ regeneration*. 2026;4(3): 19–39. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-19-39>

Received 17.07.2026

Revised 14.08.2026

Accepted 18.08.2026

Список сокращений / List of abbreviations

ИПСК — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

ПСК — плюрипотентные стволовые клетки

ЭК — эмбриональные зародышевые клетки

ЭК — эмбриональная карцинома

ЭСК — эмбриональные стволовые клетки

BMP — bone morphogenetic protein / костный морфогенетический белок

CD47 — cluster of differentiation 47 / кластер дифференцировки 47

CRISPR/Cas9 — clustered regularly interspaced short palindromic repeats / CRISPR-associated protein 9 / кластеризованные регулярно расположенные короткие палиндромные повторы / CRISPR-ассоциированный белок 9

EBNA1 — Epstein-Barr nuclear antigen 1 / ядерный антиген 1 вируса Эпштейна – Барр

GWAS — genome-wide association studies / полногеномные ассоциативные исследования

HLA — human leukocyte antigen / человеческий лейкоцитарный антиген

HLA-G — human leukocyte antigen G / человеческий лейкоцитарный антиген G

HLA-I — human leukocyte antigen class I / человеческий лейкоцитарный антиген класса I

iCaspase9 — inducible caspase 9 / индуцируемая каспаза 9

iPSCs — induced pluripotent stem cells

LIF — leukemia inhibitory factor / фактор ингибирования лейкемии

MEF — mouse embryonic fibroblasts / эмбриональные фибробласты мыши

NK — natural killer cells / естественные киллеры

OriP — origin of plasmid replication / ориджин репликации плазмиды

OSKM — OCT4, SOX2, KLF4 and c-MYC

PD-L1 — programmed death-ligand 1 / лиганд 1 программированной клеточной смерти 1

POU — Pit-1, Oct-1/Oct-2 and Unc-86

STAT3 — signal transducer and activator of transcription 3 / передатчик сигнала и активатор транскрипции

Введение

Представления о клеточном репрограммировании начали складываться задолго до появления самого этого понятия. Один из вопросов, занимавших экспериментальную эмбриологию, касался природы клеточной дифференцировки. Было непонятно, что происходит с наследственным материалом по мере специализации клетки: сохраняется ли он полностью или часть заключенных в нем возможностей необратимо утрачивается. Представление об ограничении наследственного потенциала имело давнюю историю. В частности, оно присутствовало

в ранних вариантах теории зародышевой плазмы Августа Вейсмана. Вейсман разделял непрерывную зародышевую линию и соматическую и предполагал последовательное ограничение наследственных детерминант в ходе развития.

Возможность проверить сохранность потенциала ядра экспериментально обсуждал Ханс Шпеманн. Предложенный им опыт состоял в переносе ядра дифференцированной клетки в яйцеклетку, из которой предварительно удалено собственное ядро. В то время выполнить такой эксперимент было технически невозможно.

Ситуация изменилась с развитием методов микрохирургии на яйцеклетках амфибий. Перенос ядра давал довольно прямой способ проверить, что сохраняется в нем после дифференцировки. Способность донорского ядра вновь поддерживать эмбриональное развитие означала бы, что специализация клетки не сопровождается утратой необходимой для развития генетической информации. Одновременно такой опыт проверял свойства самой яйцеклетки. Дифференцированное ядро попадало в совершенно новое цитоплазматическое окружение, и результат зависел уже не только от его исходного состояния.

Первые эксперименты были выполнены с ядрами эмбриональных клеток амфибий. Затем стали использовать ядра клеток более поздних стадий развития, в том числе дифференцированных. Оказалось, что и такое ядро в определенных условиях может вновь обеспечивать эмбриональное развитие. Тем самым различие между генетическим потенциалом клетки и его реализацией получило экспериментальное подтверждение. Вместе с тем эффективность переноса заметно снижалась по мере дифференцировки клеток-доноров.

Перенести этот подход на млекопитающих оказалось значительно труднее. Однако в конечном счете жизнеспособные животные были получены и из ядер взрослых соматических клеток. Сам этот результат был важнее низкой эффективности процедуры: геном дифференцированной клетки сохранял информацию, необходимую для построения целого организма. Низкая эффективность переноса при этом никуда не исчезла. Большинство реконструированных эмбрионов прекращало развитие, и получение нормального животного оставалось редким событием. Очевидно, сохранность генома сама по себе еще не означала, что его легко вернуть к эмбриональному состоянию.

В опытах по слиянию клеток вопрос ставился уже иначе. Соматическую клетку объединяли с плюрипотентной и затем анализировали, что происходит с ее ядром. В гибридах начинали работать гены, которые до слияния в соматической клетке не экспрессировались; одновременно менялась экспрессия генов, характерных для исходного дифференцированного состояния. Позднее удалось проследить и изменения отдельных эпигенетических характеристик со-

матического генома. Для этого не требовалось помещать ядро в яйцеклетку — достаточно было его присутствия в общей клетке с компонентами плюрипотентной клетки.

Независимо от этих экспериментов развивались исследования эмбриональных стволовых клеток (ЭСК). После получения стабильных линий стало возможным поддерживать плюрипотентные клетки в культуре и непосредственно изучать гены, от которых зависит их состояние. Среди таких генов оказались *Oct4*, *Sox2* и *Nanog*. Нарушение их функции приводило к утрате плюрипотентности, а анализ регуляторных областей показал, что кодируемые ими транскрипционные факторы контролируют многие общие гены и связаны между собой регуляторными взаимодействиями.

К началу работ по индуцированной плюрипотентности, таким образом, уже существовали два важных массива экспериментальных данных. Опыты по переносу ядер и клеточному слиянию свидетельствовали о возможности изменения состояния соматического генома. Исследования ЭСК, в свою очередь, позволяли назвать конкретные молекулы, связанные с поддержанием плюрипотентного состояния. Оставалось проверить, можно ли с помощью таких молекул непосредственно изменить судьбу соматической клетки.

В 2006 г. Такахаши и Яманака проверили способность 24 генов-кандидатов, отобранных на основании данных об ЭСК, индуцировать плюрипотентное состояние в фибробластах мыши [1]. Сначала в клетки вводили все 24 гена. Затем, последовательно исключая отдельные кандидаты, авторы сократили исходный набор до четырех факторов — *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* и *c-Myc*. Их совместной экспрессии оказалось достаточно для появления колоний, по морфологии и ряду молекулярных признаков напоминавших ЭСК. Полученные клетки были названы ИПСК. Первые ИПСК все же не были полноценным эквивалентом ЭСК. Отбор проводился по реактивации *Fbx15*, а полученные клетки отличались от ЭСК по экспрессии ряда генов и эпигенетическим характеристикам и не давали взрослых химер. Уже в следующих работах, при использовании более строгих критериев отбора, удалось получить ИПСК, значительно более близкие к ЭСК и способные участвовать в формировании жизнеспособных химер. Неожиданным в работе

Такахаша и Яманака было прежде всего то, насколько небольшого числа факторов оказалось достаточно для столь глубокого изменения состояния клетки. Опыты по переносу ядер и клеточному слиянию уже показали, что соматический геном можно репрограммировать, но в обоих случаях на него действовало сложное клеточное окружение — цитоплазма ооцита или содержащее плюрипотентной клетки. Теперь сходного результата удалось добиться введением четырех известных транскрипционных факторов. Это означало, что для запуска репрограммирования не обязательно переносить в соматическую клетку весь набор компонентов, присутствующих в ооците или ЭСК. Дальнейшие исследования показали, что за этим внешне простым воздействием стоит сложный и сравнительно длительный процесс. При репрограммировании постепенно подавляется соматическая программа, меняется состояние хроматина и активируются эндогенные гены плюрипотентности. Лишь небольшая доля исходных клеток проходит этот путь до конца, а состав исходного набора факторов оказался не единственно возможным. Тем не менее эксперимент 2006 г. впервые показал, что судьбу дифференцированной клетки можно изменить с помощью определенной комбинации транскрипционных регуляторов.

За прошедшие два десятилетия область ИПСК заметно вышла за рамки исследований самого репрограммирования. Сейчас эти клетки используют для моделирования заболеваний, получения специализированных клеточных типов, изучения действия генетических вариантов и построения органоидных моделей. Отдельное направление связано с клеточной терапией: производные ИПСК уже применяются в ряде клинических исследований, хотя такие подходы пока остаются на стадии разработки и оценки безопасности.

Перенос ядра и сохранение генетического потенциала дифференцированных клеток

Первые прямые данные о сохранении наследственного потенциала клетки в ходе дифференцировки были получены Робертом Бриггсом и Томасом Кингом. В 1952 г. они перенесли ядра клеток бластулы *Rana pipiens* в яйцеклетки, предварительно лишённые собственного ядра [2]. Некоторые из реконструированных яйцеклеток развились в нормальные эмбрионы и затем в головастиков. Уже этот результат по-

казывал, что ядро клетки бластулы после переноса способно вновь участвовать в эмбриональном развитии.

Иная картина наблюдалась при использовании ядер клеток более поздних стадий. Чем старше был эмбрион-донор, тем реже после переноса происходило нормальное развитие; особенно низкой была эффективность для дифференцированных клеток. Объяснить это однозначно тогда не удавалось. Изменения могли происходить в самом ядре по мере дифференцировки, но столь же реальными оставались технические причины — повреждение ядра во время манипуляций или его неспособность нормально взаимодействовать с цитоплазмой яйцеклетки.

Джон Гёрдон продолжил эти эксперименты на шпорцевой лягушке *Xenopus laevis*. Крупные яйцеклетки этого вида хорошо подходили для микрохирургических манипуляций, а генетические и морфологические различия позволяли контролировать происхождение перенесенного ядра. Сначала Гёрдон работал с ядрами клеток головастиков. После переноса в энуклеированные яйцеклетки часть зародышей развивалась нормально, причем некоторые животные достигали половой зрелости [3]. Позднее в качестве доноров были использованы клетки кишечного эпителия головастиков с выраженным дифференцированным фенотипом. Их ядра также могли обеспечивать развитие, хотя обычно лишь до стадии плавающего головастика. При серийном переносе результат иногда улучшался: ядра клеток, возникших после первой пересадки, при повторном переносе поддерживали развитие до более поздних стадий [4]. Эти и другие наблюдения Гёрдон обобщил в работе 1962 г. [5], сделавшей сохранение генетического потенциала соматического ядра одним из центральных экспериментальных фактов в последующей истории репрограммирования.

У этих опытов были ограничения. Кишечный эпителий состоит не из совершенно одинаковых клеток, и нельзя было исключить различия в степени их дифференцировки. Кроме того, взрослое животное не во всех случаях получало непосредственно после первого переноса. Но основной результат от этого не менялся: дифференцированное ядро могло вновь участвовать в эмбриональном развитии после помещения в цитоплазму яйцеклетки. Позднее для переноса использовали ядра других

дифференцированных клеток, в том числе ороговевших клеток кожи взрослых лягушек [6]. Отдельный интерес представляли опыты с лимфоцитами. Здесь происхождение донорского ядра можно было установить гораздо строже. В геноме лимфоцита уже произошли характерные перестройки генов иммуноглобулинов, и обнаружение этих перестроек в полученных после переноса клетках исключало предположение о том, что донором случайно послужила недифференцированная клетка [7].

Серийный перенос ядер дал еще одно наблюдение. Ядро соматической клетки после первой пересадки нередко обеспечивало лишь несколько начальных этапов развития. Если же ядро клетки такого зародыша переносили в новую яйцеклетку, развитие иногда продолжалось значительно дальше. По-видимому, изменения донорского ядра не обязательно завершались за время его первого пребывания в цитоплазме яйцеклетки. Различалась и реакция отдельных ядер, взятых из одной ткани. Поэтому появление морфологически нормального зародыша нельзя было считать свидетельством того, что исходное состояние соматического ядра полностью стерто.

Не менее показательными были многочисленные неудачные переносы. Чем дальше клетки-доноры продвигались по пути дифференцировки, тем меньше реконструированных зародышей развивалось нормально. Многие погибали или имели выраженные нарушения развития. Получалась на первый взгляд парадоксальная картина: необходимая генетическая информация в соматическом ядре сохранялась, но воспользоваться ею после переноса удавалось далеко не всегда. Именно это различие оказалось существенным для дальнейшего понимания дифференцировки. Соматическая клетка отличается от эмбриональной не отсутствием большей части генов, а прежде всего тем, какие из них активны и в каком состоянии находится хроматин. После переноса ядра эти характеристики могли изменяться под действием цитоплазмы яйцеклетки. Для таких изменений и закрепилось понятие репрограммирования ядра. Что именно в цитоплазме яйцеклетки их вызывает, долгое время оставалось неизвестным. Не было понятно и другое: обязательно ли для этого нужна яйцеклетка или сходного результата можно добиться в обычной клеточной культуре.

Клонирование млекопитающих и эпигенетические барьеры репрограммирования

Перенос ядер у млекопитающих оказался гораздо более трудной задачей, чем у амфибий. Для нормального развития реконструированного эмбриона имело значение состояние клеточного цикла донорского ядра и ооцита, последующая активация эмбрионального генома, сохранение импринтинга и нормальное развитие внезародышевых тканей. Первые успешные опыты проводили главным образом с ядрами эмбриональных бластомеров. Получение животных в этих экспериментах доказывало принципиальную возможность ядерного переноса у млекопитающих, но ничего еще не говорило о ядрах взрослых дифференцированных клеток.

В 1996 г. Кит Кэмпбелл, Ян Вилмут и их коллеги опубликовали результаты опытов с клетками, полученными из внутренней клеточной массы бластоцисты овцы [8]. До переноса эти клетки длительно культивировали *in vitro*, а затем переводили в состояние покоя (фазу клеточного цикла G0) путем снижения концентрации сыворотки в среде. Это позволяло согласовать клеточный цикл донора с состоянием ооцита, находившегося в метафазе II. Донорскую клетку сливали с энуклеированным ооцитом электрическим импульсом. После активации реконструированные эмбрионы переносили реципиентам. В результате родились живые ягнята. Следовательно, длительное культивирование и многократные деления донорских клеток не лишали их ядра способности поддерживать развитие после переноса в ооцит. Через год та же группа сообщила о рождении Долли [9]. На этот раз донорские клетки были получены из молочной железы взрослой овцы. Эксперимент оказался крайне неэффективным: из 277 реконструированных ооцитов родился один жизнеспособный ягненок. Но именно происхождение донорских клеток придавало этому результату особое значение. Генетический анализ подтвердил, что ядерный геном Долли происходил от культуры клеток молочной железы, а не от ооцита или суррогатной матери. Значит, ядро клетки взрослого животного могло после переноса вновь обеспечить полный цикл эмбрионального развития.

Вскоре клонированные животные были получены и у мыши. В опытах Вакаямы и соавторов донорами служили клетки кумулюса [10]. Мышь давала очевидные преимущества для дальнейших

экспериментов, а сам результат показывал, что успешный перенос ядра соматической клетки не был особенностью овцы. Затем сходные опыты были выполнены и на других видах млекопитающих.

В случае Долли, впрочем, оставалась одна оговорка. Культура клеток молочной железы могла быть неоднородной, и определить свойства той единственной клетки, ядро которой в итоге дало начало животному, было невозможно. Было известно лишь ее происхождение из ткани взрослой овцы и то, что клетки до переноса находились в культуре. Позднее этот вопрос удалось исследовать на клетках с более однозначными признаками дифференцировки. Особенно удобными для этого оказались лимфоциты. Перестройки генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора возникают в ходе их дифференцировки и остаются в геноме своеобразной меткой происхождения клетки. Обнаружение таких перестроек у животного, полученного ядерным переносом, позволяло установить, что донором действительно был дифференцированный лимфоцит. Даже необратимая перестройка отдельных участков ДНК, таким образом, не исключала возможности возвращения остальной части генома к состоянию, совместимому с эмбриональным развитием. Успешные опыты составляли лишь небольшую долю всех попыток. Большинство реконструированных эмбрионов прекращало развитие еще до имплантации либо погибало позднее. У части эмбрионов и плодов обнаруживали нарушения роста, аномалии плаценты и другие дефекты. Исследование клонированных эмбрионов выявило нарушения экспрессии импринтированных генов и метилирования ДНК. Стало ясно, что помещение соматического ядра в ооцит само по себе еще не обеспечивает правильного восстановления эмбрионального состояния.

К этому времени различие между сохранностью генетической информации и состоянием, в котором она находится, приобрело вполне конкретное молекулярное содержание. В соматической клетке доступность генов определяется метилированием ДНК, модификациями гистонов, организацией нуклеосом и более высокими уровнями упаковки хроматина. После переноса многие из этих характеристик меняются, но изменения могут быть неполными или происходить неправильно. Отсюда становилась понятнее и низкая эффективность клонирования. Ооцит способен

глубоко перестроить состояние соматического ядра, но исходная клеточная программа обладает значительной устойчивостью.

Ядерный перенос дал и необычно строгий способ оценивать потенциал отдельного ядра. В опытах *in vitro* обычно исследовали способность клеток образовывать определенные производные или экспрессировать соответствующие маркеры. Здесь критерий был иным: одно донорское ядро должно было последовательно обеспечить раннее развитие, образование зародышевых и внезародышевых тканей, органо-генез и рождение жизнеспособного животного. Поэтому даже единичный успешный случай имел самостоятельное значение, независимо от общей эффективности процедуры.

Для исследования механизма, однако, этот подход был не слишком удобен. Между переносом ядра и конечным результатом происходило множество событий, а наблюдать их непосредственно было трудно. Кроме того, эксперимент зависел от ооцитов и сложных микрохирургических процедур. Возникал вполне практический интерес к системам, в которых изменение состояния соматического ядра можно было бы проследить непосредственно в культуре.

Такая возможность появилась благодаря развитию исследований плюрипотентных клеток. В 1981 г. две группы независимо получили ЭСК мыши из внутренней клеточной массы бластоцисты [11, 12]. Клетки длительно поддерживались в культуре, сохраняли нормальный кариотип и после введения в эмбрион участвовали в образовании различных тканей, в том числе зародышевой линии. Плюрипотентное состояние тем самым впервые стало доступно для постоянной работы *in vitro*, а не только для наблюдений в раннем эмбрионе. Позднее линии ЭСК были получены и из бластоцист, созданных путем переноса соматического ядра. Это был важный дополнительный результат: после репрограммирования соматический геном мог существовать не только в развивающемся клонированном эмбрионе, но и в стабильно поддерживаемой линии плюрипотентных клеток. Такие клетки уже можно было размножать и исследовать в культуре.

Но ооцит из этой экспериментальной схемы по-прежнему не исчезал. Иной вариант давало слияние соматической клетки с плюрипотентной.

Здесь не требовалось извлекать ядро и переносить его в яйцеклетку. После слияния соматический геном оказывался в одной клетке с компонентами ЭСК, и за изменением его состояния можно было следить непосредственно *in vitro*. Именно эти эксперименты дали следующий набор аргументов в пользу того, что дифференцированное состояние ядра может быть изменено клеточными факторами.

Клеточное слияние как модель доминирования программы плюрипотентности

Возможность изменения состояния дифференцированного ядра под действием другой клетки начали исследовать задолго до появления ИПСК. Для этого использовали соматическую гибридизацию. После слияния двух клеток ядра могли некоторое время оставаться раздельными в общей цитоплазме с образованием гетерокариона или объединяться, формируя гибридную клетку с полиплоидным геномом. В обоих случаях появлялась возможность наблюдать, как компоненты одной клетки влияют на активность генома другой, причем без переноса ядра в ооцит. В 1970-е годы подобные опыты проводили с клетками эмбриональной карциномы (ЭК). После их слияния с дифференцированными клетками в гибридах исчезала часть признаков исходной соматической клетки и появлялись свойства, характерные для плюрипотентного состояния [13]. У этой модели, однако, был существенный недостаток. Клетки ЭК имеют опухолевое происхождение и, как правило, аномальный кариотип. Поэтому было трудно сказать, в какой мере наблюдавшиеся изменения отражают нормальные свойства плюрипотентной клетки.

Ситуация изменилась после получения стабильных линий ЭСК и эмбриональных зародышевых клеток (ЭЗК). Последние получают из первичных половых клеток, и по многим свойствам они близки к ЭСК. В 1997 г. Масаки Тада, Азим Сурани и их коллеги слили ЭЗК с тимоцитами взрослой мыши [14]. Полученные гибриды имели морфологию плюрипотентных клеток, экспрессировали соответствующие маркеры и могли участвовать в формировании химер. Изменения при этом не ограничивались транскрипцией нескольких генов. Менялось метилирование импринтированных локусов, происходила реактивация неактивной X-хромосомы. Иными словами, после слияния затрагивались достаточно устойчивые характеристики соматического генома.

Важный вклад в развитие этого направления внесли Н.М. Матвеева, О.Л. Серов и их коллеги, исследовавшие внутривидовые гибриды мышинных ЭСК и соматических клеток [15]. Гибридные клетки длительно размножались в культуре и сохраняли способность к дифференцировке *in vitro* и *in vivo*. Возможности их участия в нормальном развитии, однако, ограничивал тетраплоидный кариотип. Для изучения репрограммирования принципиальным было другое: соматический геном, оказавшись после слияния в одной клетке с геномом ЭСК, мог функционировать в условиях плюрипотентного состояния. Ооцит для этого уже не требовался.

Что именно происходит с соматическим геномом в таком гибриде, более подробно исследовали Тада и соавторы в 2001 г. [16]. В качестве соматического партнера вновь использовали тимоциты, на этот раз сливая их с мышинными ЭСК. После слияния в соматическом геноме реактивировался *Oct4* (*Pou5f1*), а его регуляторная область деметилировалась. Реактивировалась также неактивная X-хромосома. При этом гибридные клетки обладали широким дифференцировочным потенциалом. Существенно, что состояние двух родительских геномов можно было различить с помощью аллельных маркеров. Поэтому появление экспрессии *Oct4* нельзя было просто объяснить присутствием генома ЭСК: авторы могли непосредственно проследить реактивацию соматического аллеля.

Еще один поворот произошел в 2002 г. на фоне активного обсуждения пластичности взрослых стволовых клеток. В то время появлялось немало сообщений о том, что клетки одного тканевого происхождения способны давать производные совершенно другого типа. Работа Терады и соавторов показала одну из возможных причин таких наблюдений: клетки костного мозга при совместном культивировании могли спонтанно сливаться с другими клетками [17]. Полученный гибрид приобретал признаки обоих партнеров, что внешне можно было принять за трансдифференцировку.

В том же году группа Остина Смита исследовала совместное культивирование клеток нервной ткани с ЭСК [18]. В культуре возникали гибриды, и геном нервной клетки в них приобретал признаки плюрипотентного состояния. Для проблемы репрограммирования этот результат был интересен сам по себе: слияние происходило

спонтанно, без специальной процедуры переноса ядра. Для дискуссии о пластичности взрослых стволовых клеток вывод был несколько иным. Само появление у клетки нового фенотипа уже нельзя было считать достаточным доказательством ее непосредственного превращения в другой клеточный тип — сначала следовало исключить слияние.

Вскоре аналогичные эксперименты были проведены с ЭСК человека. Кован и соавторы сливали их с фибробластами и получили устойчивые тетраплоидные гибриды [19]. В соматическом геноме снижалась активность генов, характерных для фибробластов, и активировались *Oct4*, *Nanog* и другие гены плюрипотентных клеток. Менялось также метилирование их регуляторных областей. Сами гибриды могли давать производные трех зародышевых листков. Сходную картину наблюдали после слияния ЭСК человека с миелоидными предшественниками, предварительно полученными из этих же ЭСК [20]. Наблюдение за такими гибридами позволило увидеть еще одну особенность репрограммирования: разные изменения происходили с разной скоростью. Некоторые гены реагировали вскоре после слияния, другие — только после последующих клеточных делений. То же относилось к эпигенетическим изменениям. Реактивация X-хромосомы, перестройка метилирования ДНК и изменения хроматина имели собственную динамику. Поэтому включение *Oct4* или *Nanog* было важным признаком начавшегося процесса, но само по себе еще не означало, что соматический геном полностью перешел в состояние, характерное для плюрипотентной клетки.

У клеточного слияния имелось очевидное ограничение. Вместо исходной диплоидной соматической клетки получался гибрид, содержащий генетический материал обоих партнеров. Обычно он был тетраплоидным. Кроме того, ЭСК передавала соматической клетке сразу огромное количество белков, РНК и других компонентов, и установить, какие именно из них необходимы для наблюдаемого эффекта, по таким опытам было невозможно. Но к этому времени сами ЭСК изучались уже достаточно интенсивно. Были известны гены, необходимые для их самообновления, исследовались сигнальные пути, поддерживающие недифференцированное состояние, и постепенно определялся круг транскрипционных факторов, непосредственно связанных

с плюрипотентностью. Поэтому после опытов со слиянием возникал уже более конкретный экспериментальный вопрос: нужна ли для репрограммирования целая плюрипотентная клетка или ее действие можно воспроизвести с помощью ограниченного набора молекулярных факторов?

Идентификация центральных регуляторов плюрипотентности

Получение ЭСК мыши и разработка условий их длительного культивирования [11, 12], а позднее и получение ЭСК человека [21] позволили изучать плюрипотентность уже не только на уровне эмбриона. ЭСК можно было длительно поддерживать *in vitro*, экспериментально изменять экспрессию отдельных генов и наблюдать, как это сказывается на самообновлении и дифференцировке. Постепенно был выявлен ряд генов, без которых недифференцированное состояние нарушалось. При этом довольно быстро выяснилось, что какого-либо одного регулятора, определяющего плюрипотентность, по-видимому, не существует.

Одним из первых факторов, для которых удалось непосредственно показать такую функцию, был *Oct4*, кодируемый геном *Pou5f1*; более подробные сведения об этом гене приведены в недавних обзорах [22, 23]. *Oct4* относится к семейству POU-доменных транскрипционных факторов и экспрессируется в ооцитах, раннем эмбрионе, эпибласте и клетках зародышевой линии. В конце 1980-х — начале 1990-х годов была описана его характерная экспрессия в недифференцированных эмбриональных клетках и способность связывать октамерный мотив ДНК [24–26]. Значение *Oct4* стало гораздо понятнее после получения мышей с нокаутом *Pou5f1*. Мутантные эмбрионы доходили до стадии бластоцисты, но клетки, которые в норме должны были дать начало плюрипотентному эпибласту, приобретали признаки трофэктодермы [27].

Неожиданным оказался результат изменения количества *Oct4* в самих ЭСК. Хитоши Нива и соавторы показали, что при снижении его уровня более чем в два раза клетки преимущественно дифференцировались в трофэктодермальном направлении, а при повышении более чем в два раза — в примитивную энтодерму и мезодерму [28]. Следовательно, для сохранения ЭСК имело значение не только присутствие *Oct4*, но и его количество.

Другим важным белком оказался Sox2, представитель семейства SoxB1. Он экспрессируется в раннем эмбрионе и ЭСК и вместе с Oct4 связывается с составными регуляторными элементами ряда генов, в частности *Fgf4* [29]. При инактивации Sox2 нарушались развитие эпибласта и поддержание плюрипотентных клеток раннего эмбриона [30]. Для некоторых генов сайты Oct4 и Sox2 расположены рядом и оба белка участвуют в регуляции их транскрипции. Среди таких мишеней оказались и гены самих факторов. Функции Oct4 и Sox2, однако, не совпадают полностью, и каждый из них взаимодействует также с другими регуляторами.

В 2003 г. две группы независимо описали Nanog [31, 32]. В лаборатории Остина Смита его обнаружили при функциональном поиске генов, сверхэкспрессия которых позволяла мышинным ЭСК сохранять недифференцированное состояние без LIF. Группа Шинии Яманаки использовала другой подход — поиск генов, преимущественно экспрессирующихся в плюрипотентных клетках. Оба исследования привели к одному гену. Сверхэкспрессия Nanog поддерживала самообновление ЭСК в условиях, в которых они обычно начинали дифференцироваться. При нарушении его функции страдало формирование плюрипотентного эпибласта, а клетки приобретали преимущественно признаки примитивной эндодермы [31, 32].

В дальнейшем оказалось, что экспрессия Nanog в культуре ЭСК довольно изменчива. Низкое содержание этого белка не обязательно означает необратимую потерю плюрипотентности: такие клетки при определенных условиях вновь переходят к состоянию с высокой экспрессией Nanog. Поэтому простая схема, в которой наличие каждого из факторов непосредственно соответствует плюрипотентному состоянию, уже не вполне описывала наблюдаемые свойства ЭСК.

Эти результаты представляли интерес и в связи с опытами по клеточному слиянию. Одним из признаков репрограммирования в гибридах служила реактивация соматического аллеля *Oct4*. В дифференцированных клетках этот ген обычно не экспрессируется, а его регуляторные области метилированы. После слияния с плюрипотентной клеткой соматический аллель начинал экспрессироваться; одновременно активировались *Nanog* и другие характерные для ЭСК гены. Установить, какой именно

компонент ЭСК ответствен за эти изменения, по таким опытам было невозможно.

Следующий шаг был сделан при картировании участков генома, с которыми связываются Oct4, Sox2 и Nanog. В ЭСК человека обнаружилось большое число регуляторных областей, занятых одновременно двумя или тремя этими белками [33]. Среди соответствующих генов были как гены, экспрессирующиеся в ЭСК, так и регуляторы развития. Последние в недифференцированных клетках в основном оставались неактивными. Кроме того, в число мишеней Oct4, Sox2 и Nanog входили их собственные гены.

При исследовании ЭСК мыши была получена сходная картина [34]. Наборы мишеней Oct4, Sox2 и Nanog в значительной степени перекрывались. С ними пересекались и сигнальные системы, давно использовавшиеся для поддержания мышинных ЭСК в культуре, прежде всего LIF/STAT3 и BMP. Поэтому речь шла уже не о трех отдельных регуляторах, а о множестве связанных между собой транскрипционных взаимодействий.

Хорошо изученным примером такого взаимодействия стали составные элементы, содержащие соседние сайты Oct4 и Sox2. Оба белка могут связываться с ними кооперативно. Подобные элементы были найдены в регуляторных областях нескольких генов, имеющих важное значение для ЭСК. Nanog имел с Oct4 и Sox2 множество общих мишеней, хотя характер его участия в регуляции отдельных генов мог различаться.

Круг изучавшихся факторов к этому времени был уже значительно шире. С самообновлением ЭСК связывали *Esrrb*, *Tbx3*, *Tcl1*, *Dppa4*, белки семейства *Klf*, *Sall4*, *Rex1*/*Zfp42* и др. [33, 35]. Одни из этих факторов были необходимы для сохранения определенных свойств ЭСК, действие других частично перекрывалось с функциями родственных белков. Отдельно исследовались регуляторы хроматина и сигнальные пути. Таким образом, к моменту работы Яманаки имелся уже довольно большой список возможных кандидатов, но сам по себе такой список мало говорил о способности каждого из них репрограммировать соматическую клетку.

Это различие было принципиальным. Нокаут гена или изменение его экспрессии в ЭСК позволяло установить его роль в уже существующей плюрипотентной клетке. Совсем другой эксперимент

требовался, чтобы выяснить, может ли тот же ген способствовать возникновению плюрипотентного состояния там, где его первоначально нет. Ни результаты ядерного переноса, ни клеточное слияние ответа на этот вопрос дать не могли: в первом случае на ядро действовали многочисленные компоненты ооцита, во втором — компоненты целой плюрипотентной клетки.

Именно на этом этапе появилась возможность поставить значительно более прямой опыт. Такахаши и Яманака отобрали 24 гена-кандидата, связанных по имеющимся данным с ЭСК и плюрипотентностью [1]. Вместо переноса ядра или слияния клеток эти гены вводили в соматические клетки и проверяли, может ли их экспрессия изменить клеточный фенотип. Далее набор последовательно сокращали, исключая отдельные компоненты и наблюдая, сохраняется ли эффект. Такой эксперимент позволил перейти от репрограммирующего действия целой клетки к поиску конкретных факторов, достаточных для его запуска.

Открытие индуцированной плюрипотентности

Спустя двадцать лет после публикации работы Такахаши и Яманака [1] хорошо видно, насколько необычным для своего времени был замысел этого эксперимента. До этого дифференцированное состояние удавалось менять либо переносом соматического ядра в ооцит, как в классических опытах Гёрдона [3–5], либо принудительной экспрессией отдельных тканеспецифичных регуляторов, наиболее известным примером которой стал MYOD [36]. Яманака пошел по другому пути. К тому времени уже было известно, что плюрипотентное состояние ЭСК поддерживается действием нескольких транскрипционных факторов, включая Oct4 и Sox2, и что многие другие гены преимущественно экспрессируются в ЭСК. Возник вопрос, можно ли использовать часть этих факторов не для поддержания уже существующей плюрипотентности, а для ее появления в дифференцированной соматической клетке.

Для проверки этой гипотезы Такахаши и Яманака использовали систему селекции, которая позволила идентифицировать клетки, приобретшие плюрипотентность. В качестве репортерной конструкции они использовали мышиные эмбриональные фибробласты, трансгенные по каскаде устойчивости к неомицину под контролем промотора гена Fbx15. Этот ген, кодирующий



Рис. 1. Портрет первооткрывателя ИПСК Шинья Яманака и четыре фактора репрограммирующего «коктейля Яманака» (рисунок сгенерирован с помощью ChatGPT).

Fig. 1. Portrait of Shinya Yamanaka, the discoverer of induced pluripotent stem cells (iPSCs), and the four reprogramming factors comprising the “Yamanaka cocktail” (image generated using ChatGPT).

убиквитинлигазу, высоко экспрессируется в недифференцированных плюрипотентных клетках и неактивен при дифференцировке. То есть выживание клеток в присутствии G418 служило фенотипическим маркером успешного репрограммирования. Первоначальный пул кандидатных генов составили 24 гена (большинство — транскрипционные факторы), отобранные на основании их обогащения в ЭСК по данным биоинформатического анализа *in silico*, среди них были *Ecat1*, *Dpp5*, *Nanog*, *ERas*, *Dnmt3l*, *Gdf3*, *Sox15*, *Dppa4*, *Sall4*, *Oct4*, *Sox2*, *Rex1*, *Utf1*, *Tcl1*, *Klf4*, β -катенин, *c-Myc*, *Stat3*, *Grb2* и другие. Каждый из этих генов был клонирован в ретровирусный вектор, и собраны вирусные частицы. Трансдукцию осуществляли комбинаторно: на начальном этапе все 24 гена вводили одновременно. Последующее последовательное исключение позволило выявить минимальный набор, необходимый и достаточный для индукции. Теперь набор этих генов (*Oct4/Pou5F1*, *Sox2*, *Klf4* и *c-Myc*) мы называем «коктейлем Яманаки».

В лунках с фибробластами, получившими все 24 гена, после селекции G418 появились 22 устойчивые колонии. По внешнему виду они были похожи на колонии ЭСК: клетки росли плотно, образовывали компактные колонии с четкими границами и имели высокое ядерно-цитоплазматическое отношение. Яманака позднее вспоминал, что, когда в 2005 г. Такахаши впервые показал ему эти колонии, он заподозрил контаминацию культуры ЭСК или какой-то экспериментальный артефакт [37]. Полученный результат действительно трудно было ожидать. От обычных фибробластов после введения набора генов возникали стабильно растущие клетки, у которых вновь работал *Fbx15* и экспрессировался ряд генов, характерных для ЭСК. Авторы назвали их iPS (induced pluripotent stem) cells. При анализе этих клеток была обнаружена экспрессия эндогенных Oct3/4 и Nanog, а исследование их регуляторных областей выявило изменения метилирования. Вместе с тем по этим показателям первые iPS-клетки еще не были полностью идентичны ЭСК.

Далее нужно было выяснить, насколько далеко зашло изменение свойств исходных фибробластов. Полученные линии, обозначенные как *iPS-MEF-Fbx15*, культивировали в условиях дифференцировки и использовали для образования эмбрионидных телец. В них появлялись производные всех трех зародышевых листков. После введения клеток иммунодефицитным мышам образовывались тератомы, также содержавшие ткани эктодермального, мезодермального и эндодермального происхождения. Однако при введении этих ИПСК в бластоцисты получить взрослых химер не удалось. Таким образом, клетки обладали широким потенциалом дифференцировки, но все же отличались от обычных ЭСК. Это ограничение первого эксперимента стало особенно очевидным уже в последующих работах, когда использование более строгих критериев отбора позволило получить более полно репрограммированные ИПСК.

Развитие технологии генетического репрограммирования

Уже в 2007 г. стало ясно, что открытый на мышинных клетках способ репрограммирования применим и к клеткам человека. Такахаши и соавторы получили ИПСК из фибробластов человека, используя OCT4, SOX2, KLF4 и c-MYC [38]. Практически одновременно аналогичный результат был опубликован группой Джеймса

Томсона, но набор факторов у них отличался: OCT4 и SOX2 сочетались с NANOG и LIN28 [39]. В обоих случаях для доставки генов использовали интегрирующие вирусные векторы. Клетки человека репрограммировались медленнее мышинных, а частота появления колоний была невысокой. Полученные линии экспрессировали характерные для ЭСК человека маркеры, дифференцировались *in vitro* в производные трех зародышевых листков и образовывали тератомы, содержащие ткани различного происхождения. Тест на образование химер, используемый для мышинных клеток, к ИПСК человека, разумеется, неприменим. С появлением ИПСК человека область довольно быстро вышла за рамки исследования самого феномена репрограммирования. Клетки конкретного человека теперь можно было перевести в плюрипотентное состояние, размножить и вновь получить из них специализированные производные. Это сразу сделало ИПСК интересными для моделирования наследственных и приобретенных заболеваний, а позднее — и для разработки клеточной терапии.

Первоначальная технология при этом имела очевидный недостаток. Ретровирусные векторы интегрировались в геном, причем положение интеграционных сайтов заранее не контролировалось. Кроме того, в набор OSKM входил c-MYC. Для экспериментального получения ИПСК это не было препятствием, но для клеток, предполагаемых к медицинскому использованию, постоянное присутствие интегрированных трансгенов было нежелательно. Поэтому следующим техническим вопросом стало получение ИПСК без стабильного изменения генома. Для этого стали использовать несколько разных подходов. Вирус Сендай оказался удобен тем, что его РНК реплицируется в цитоплазме и не встраивается в клеточную ДНК [40]. Эписомальные конструкции EBNA1/OriP также остаются вне хромосом и постепенно теряются при делении клеток [41]. Последний способ обычно менее эффективен, зато после исчезновения эписом в клетке не остается интегрированного репрограммирующего вектора.

Уоррен и соавторы пошли дальше и вообще отказались от ДНК-векторов [42]. Клетки многократно трансфицировали модифицированными синтетическими мРНК, кодирующими факторы репрограммирования. Такой способ давал ИПСК с эффективностью порядка 1%,

а введенная РНК через некоторое время разрушалась. Параллельно исследовали возможность заменить отдельные транскрипционные факторы малыми молекулами, влияющими на сигнальные пути и хроматин. На мышинных клетках позднее удалось получить ИПСК и без введения экзогенных транскрипционных факторов, используя только комбинацию химических соединений [43]. Эти эксперименты показали, что первоначальная комбинация OSKM была не единственным способом индуцировать плюрипотентность: сходное конечное состояние можно получить при различных исходных воздействиях на регуляторные системы клеток.

Механизмы индукции плюрипотентности и феномен эпигенетической памяти

Низкая эффективность репрограммирования поначалу допускала два довольно разных объяснения [44]. Одно из них получило название «элитарной» модели. Предполагалось, что в культуре имеется небольшая популяция клеток, изначально более восприимчивых к действию OSKM. Ими могли быть, например, сохранившиеся среди дифференцированных клеток предшественники или клетки с более «стволовыми» свойствами. Более доступный хроматин, высокая пролиферативная активность или другие особенности таких клеток могли давать им преимущество при репрограммировании. Если это так, редкое появление ИПСК отражало бы прежде всего неоднородность исходной культуры.

Была, однако, и другая возможность. Репрограммироваться в принципе могла не какая-то особая субпопуляция, а практически любая клетка, но происходило это с очень небольшой вероятностью. Эта модель получила название стохастической. В ее рамках прохождение пути от соматической клетки к ИПСК зависело от последовательности событий, каждое из которых само по себе могло происходить лишь в части клеток. Поэтому при одинаковом воздействии OSKM одни клетки сравнительно быстро давали колонии ИПСК, другие задерживались на промежуточных стадиях, а большинство вообще не завершало репрограммирование [44].

Дальнейшие эксперименты показали, что жестко противопоставлять эти две модели, по-видимому, не следует [45]. Исходное состояние клетки действительно имеет значение: некоторые типы клеток репрограммируются легче других, а клетки с эпителиальным фенотипом не долж-

ны предварительно проходить мезенхимально-эпителиальный переход, характерный, например, для фибробластов. Но и среди клеток одного типа результат действия OSKM далеко не предопределен. В ходе репрограммирования клетки проходят через ряд промежуточных состояний, причем их дальнейшая судьба может различаться. Сначала ослабевает исходная соматическая программа и начинают включаться отдельные гены, связанные с плюрипотентностью. До устойчивой активации эндогенной сети плюрипотентности доходит лишь часть клеток. Остальные либо прекращают существование, либо надолго задерживаются в частично репрограммированном состоянии, либо возвращаются к соматическому профилю экспрессии.

Еще одним предметом многочисленных исследований и жарких дискуссий стал вопрос о существовании так называемой «эпигенетической памяти». Говоря простыми словами, два основных вопроса можно сформулировать так: есть ли в ИПСК эпигенетические метки, которые позволили бы сказать об их происхождении из соматических клеток, и если да, то влияет ли тип соматических клеток на последующие свойства ИПСК? Например, будут ли ИПСК, полученные из лимфоцитов, дифференцироваться в лимфоциты лучше, чем полученные из кератиноцитов?

Многие исследователи идентифицировали эпигенетические и транскрипционные сигнатуры, характерные для ИПСК, а также «горячие точки» аберрантного метилирования и участки сохранения соматической памяти в ИПСК мыши и человека [46–48]. Эти исследования тогда выявили значительные различия между ИПСК и ЭСК, хотя анализировалось лишь ограниченное число клеточных линий разного происхождения. Позднее была проведена комплексная характеристика десятков линий плюрипотентных стволовых клеток ПСК человека, которая показала, что по мере увеличения числа анализируемых линий наблюдаемые различия становятся менее выраженными, и многие клоны ИПСК от ЭСК отличить не удалось [49, 50].

Например, с использованием изогенной системы ЭСК-ИПСК было проведено полногеномное сравнение транскриптомов и метиломов изогенных ЭСК человека, трех типов соматических клеток, полученных из ЭСК (фибробластов, клеток пигментного эпителия сетчатки и нейронов), а также трех пар линий ИПСК, полученных

из этих соматических клеток [51]. Анализ выявил значительный вклад стохастических факторов в молекулярный профиль ИПСК: в нем не сохранилось специфических следов ни исходного типа соматических клеток, ни процесса репрограммирования.

Моделирование заболеваний с помощью ИПСК

ИПСК довольно быстро стали использовать для моделирования наследственных заболеваний. Если клетки получают от пациента, после репрограммирования в них сохраняется его генетический фон вместе с вариантом, связанным с заболеванием. Затем такие ИПСК можно направленно дифференцировать в интересующий тип клеток (например, в нейроны, кардиомиоциты или гепатоциты) и уже в культуре исследовать проявления патологического фенотипа. Одними из первых таким способом начали изучать спинальную мышечную атрофию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, муковисцидоз и синдром удлиненного интервала QT [52, 53]. Позднее в эти эксперименты вошло редактирование генома с помощью CRISPR/Cas9 [54]. Оно дало возможность работать не только с пациентскими и контрольными линиями от разных людей, но и с клетками, различающимися практически одной интересующей мутацией. В простейшем варианте мутацию исправляют в ИПСК пациента, после чего исходный и отредактированный клоны исследуют параллельно. Можно сделать и обратное — внести тот же вариант в контрольные клетки. В этом случае влияние генетического фона сводится к минимуму, поскольку сравниваемые линии происходят из одних и тех же клеток. Подобный эксперимент был проведен, в частности, для мутаций KCNH2. Кардиомиоциты, дифференцированные из пациентских ИПСК, имели характерные нарушения потенциала действия. После коррекции мутации эти изменения уже не обнаруживались. Такая пара линий дает возможность связать наблюдаемый клеточный фенотип именно с исследуемым генетическим вариантом. На тех же клетках затем можно разбирать механизм заболевания или проверять действие потенциальных лекарственных соединений.

Следующим шагом стал переход от отдельных типов клеток к более сложным трехмерным моделям. При определенных условиях клетки, полученные из ИПСК, способны самоорганизовываться, образуя структуры, в которых одновременно присутствуют несколько клеточ-

ных типов и воспроизводятся некоторые черты строения развивающегося органа. Такие структуры получили название органоидов. Сейчас из ИПСК получают органоиды головного мозга, кишечника, почки, сетчатки, печени и ряда других органов; обычно для этого последовательно меняют условия культивирования и активность сигнальных путей, направляя развитие клеток по нужному пути [55]. Конечно, органоид не является уменьшенной копией настоящего органа, однако в нем возникают пространственно организованные клеточные популяции, которые трудно получить в обычной двумерной культуре. Особенно широкое применение получили церебральные органоиды. В них формируются участки, напоминающие отдельные структуры развивающегося мозга, а клетки способны проявлять электрическую активность. Такие модели использовали, в частности, при изучении микроцефалии, аутизма и шизофрении. Позднее несколько органоидов или регион-специфических структур стали объединять между собой. Эти системы, получившие название ассамблоидов, дают возможность наблюдать процессы, которые невозможно изучить в изолированном органоиде, например перемещение клеток из одной области в другую и образование связей между ними [56]. Еще одно направление — микрофлюидные системы, в которых несколько типов тканей или органоидов соединяются общим потоком среды. Их используют, в частности, чтобы проследить метаболизм лекарственного вещества в одной ткани и его последующее действие на другую [57].

С развитием методов секвенирования на уровне отдельных клеток и мультиомики ИПСК начинают применяться для изучения заболеваний со сложной генетикой, таких как сахарный диабет 2-го типа, болезнь Альцгеймера, атеросклероз и психиатрические расстройства. Используя CRISPR-скрининг, в ИПСК можно вносить комбинации аллелей риска, выявленных в полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS), и анализировать их влияние на клетки или органоиды, дифференцированные из ИПСК [58].

Разумеется, как у любой модели, у ИПСК есть свои ограничения. Так, например, при дифференцировке клетки часто не имеют зрелого фенотипа, а скорее представляют собой фетальные клетки. Добиться правильного и физиологически релевантного созревания клеток — сложно решаемая экспериментальная задача. Но, с другой

стороны, именно такая «юность» дифференцированных производных ИПСК позволила создать новую концепцию нейродегенеративных заболеваний (например, хорей Гентингтона) как болезней развития, протекающих бессимптомно до определенного момента, но имеющих молекулярные и физиологические проявления, с которыми до определенного возраста справляются компенсаторные силы организма [59].

ИПСК как источник клеток для регенеративной медицины

Клинические исследования, начатые в Японии с 2014 года (первая трансплантация пигментного эпителия сетчатки) [60], а к 2026 году расширившиеся до терапии дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона, клеток эндотелия роговицы, кардиомиоцитов, хондроцитов, бета-клеток поджелудочной железы и других производных ИПСК, подтвердили принципиальную возможность использования ИПСК в клинической практике. За последние 5 лет количество клинических исследований производных ИПСК выросло с 22 в 2020 [61] до 64 в 2025 году [62].

Во всех случаях ключевыми требованиями являются стандартизация дифференцировки, очистка целевой популяции (например, с помощью сортировки по маркерам) и исключение остаточных недифференцированных клеток. Мониторинг пациентов предусматривает длительное наблюдение для выявления отсроченных нежелательных явлений.

Использование аутологичных клеток, при котором ИПСК получают из клеток самого пациента, исключает риск иммунного отторжения, однако сопряжена с высокой стоимостью, длительностью производства (более 6 месяцев) и необходимостью индивидуального контроля качества каждого клона, включая полноэкзомное секвенирование и кариотипирование. Эти ограничения делают аутологичную терапию малоприменимой для массового здравоохранения и особенно для urgentных состояний. В качестве альтернативы создаются банки аллогенных линий от доноров, гомозиготных по основным HLA-локусам. Такие линии могут покрывать значительную часть популяции при минимальном числе гаплотипов. В Японии 50 линий, отобранных из 24 000 типированных доноров, обеспечивают совместимость для 90% населения [63]. Для европеоидной популяции, более генетически гетерогенной, требуется порядка 100–150 линий

для достижения 80% покрытия [64]. Банки таких линий ИПСК создаются во многих странах, в том числе и в России. Для снижения иммуногенности аллогенных производных ИПСК разрабатываются также линии ИПСК с генетическими модификациями [65]. Эти подходы могут позволить создавать универсальные линии, не требующие подбора по HLA.

Наиболее распространенная стратегия включает нокаут гена $\beta 2$ -микроглобулина, что устраняет экспрессию HLA-I класса и предотвращает распознавание цитотоксическими Т-лимфоцитами. Однако при этом повышается уязвимость к атаке NK-клеток, поэтому дополнительно вводят трансгены CD47 (ингибитор фагоцитоза), HLA-G и PD-L1 (супрессоры NK и Т-клеточных реакций) [65]. Такие линии показали длительную выживаемость в аллогенных моделях на животных. Однако снижение иммунного контроля создает риски реактивации эндогенных ретровирусов и злокачественной трансформации. В связи с этим разрабатываются системы индуцируемой клеточной смерти, например на основе тимидинкиназы герпеса или iCaspase9, активируемые специфическими индукторами. Эти системы уже проходят доклиническую валидацию и рассматриваются как желательный компонент для универсальных линий.

Заключение

Два десятилетия, прошедшие с момента публикации статьи о получении ИПСК, превратили генетическое репрограммирование соматических клеток в мощный инструмент биомедицины.

Сейчас технология находится на этапе клинической апробации и масштабирования. Первые успешные трансплантации и создание HLA-банков демонстрируют реальный переход технологий генетического репрограммирования от лабораторного инструмента к медицинской практике. Дальнейшее практическое развитие этой области, вероятно, будет связано с комбинированием ИПСК с достижениями генной инженерии, биоинформатики и материаловедения, что позволит перейти к персонализированному и одновременно масштабируемому методам клеточной терапии.

Вместе с тем сохраняются нерешенные задачи не только в сугубо практических областях (протоколы и методы лечения, иммунологическая совместимость, контроль за злокачественной

трансформацией, этическое и правовое регулирование), но и в области изучения плюрипотентности как таковой: механизмов тканеспецифической дифференцировки, дозовой компенсации, эпигенетической и транскрипционной регуляции этих процессов.

В Российской Федерации исследования ИПСК были начаты вскоре после открытия этих клеток, в том числе благодаря предшествовавшему опыту работы с ЭСК и изучения факторов контроля клеточной плюрипотентности. Так, первые отечественные ИПСК человека были получены в 2008 г. в лаборатории С.Л. Киселева, ИОГен РАН [66, 67], затем — в лаборатории С.М. Закияна, ИЦИГ СО РАН [68, 69]. В 2010 г. в лаборатории А.Н. Томилина (ИНЦ РАН) были получены ИПСК мыши [70], а в 2011 — впервые в мире были получены и генетически модифицированы ИПСК крысы [71] — животной модели, крайне ценной для изучения гипертензии, диабета, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и других патологий человека. Сейчас больше десятка отечественных лабораторий используют технологию ИПСК для моделирования заболеваний человека и создания про-

тотипов лекарственных средств [72–77], и этот список неуклонно расширяется. В фокусе исследований лаборатории А.Н. Томилина (ИНЦ РАН) остается изучение молекулярных механизмов индукции, поддержания и переходов между промежуточными состояниями клеточной плюрипотентности, а также выхода из него посредством дифференцировки в процессе развития [78–83]. Исследования лабораторий С.М. Закияна (ИЦИГ СО РАН) и А.Н. Богомазовой (ФНКЦ ФХМ им. Лопухина ФМБА России) сфокусированы на создании основанных на ИПСК моделей заболеваний человека [84–88]. Последней лаборатории принадлежит первая в России инициатива по реализации колоссального потенциала ИПСК в регенеративной медицине, а именно создание биомедицинских клеточных продуктов для тканезаместительной терапии человека и разработке подходов к модуляции их иммуногенности [89].

Для решения всех этих грандиозных задач Такахаши и Яманака подарили 20 лет назад всему миру не только удивительный и очень интересный объект исследований, но и мощный биомедицинский инструмент — ИПСК!

Литература

1. 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.
2. Briggs R, King TJ. Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1952;38(5):455–463. DOI: 10.1073/pnas.38.5.455
3. Gurdon JB, Elsdale TR, Fischberg M. Sexually mature individuals of *Xenopus laevis* from the transplantation of single somatic nuclei. *Nature*. 1958;182:64–65. DOI: 10.1038/182064a0
4. Gurdon JB. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J Embryol Exp Morphol*. 1962;10:622–640. DOI: 10.1242/dev.10.4.622
5. Gurdon JB. Adult frogs derived from the nuclei of single somatic cells. *Dev Biol*. 1962;4:256–273. DOI: 10.1016/0012-1606(62)90043-X
6. Gurdon JB, Laskey RA, Reeves OR. The developmental capacity of nuclei transplanted from keratinized skin cells of adult frogs. *J Embryol Exp Morphol*. 1975;34(1):93–112. DOI: 10.1242/dev.34.1.93
7. Wabl MR, Brun RB, Du Pasquier L. Lymphocytes of the toad *Xenopus laevis* have the gene set for promoting tadpole development. *Science*. 1975;190(4221):1310–1312. DOI: 10.1126/science.1198118
8. Campbell KHS, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature*. 1996;380:64–66. DOI: 10.1038/380064a0
9. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KHS. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. 1997;385:810–813. DOI: 10.1038/385810a0
10. Wakayama T, Perry ACF, Zuccotti M, Johnson KR, Yanagimachi R. Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei. *Nature*. 1998;394:369–374. DOI: 10.1038/28615

11. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981;292:154–156. DOI: 10.1038/292154a0
12. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78(12):7634–7638. DOI: 10.1073/pnas.78.12.7634
13. Miller RA, Ruddle FH. Pluripotent teratocarcinoma-thymus somatic cell hybrids. *Cell*. 1976;9(1):45–55. DOI: 10.1016/0092-8674(76)90051-9
14. Tada M, Tada T, Lefebvre L, Barton SC, Surani MA. Embryonic germ cells induce epigenetic reprogramming of somatic nucleus in hybrid cells. *EMBO J*. 1997;16(21):6510–6520. DOI: 10.1093/emboj/16.21.6510
15. Matveeva NM, Shilov AG, Kaftanovskaya EM, Maximovsky LP, Zhelezova AI, Golubitsa AN, et al. *In vitro* and *in vivo* study of pluripotency in intraspecific hybrid cells. *Mol Reprod Dev*. 1998;50(2):128–138. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2795(199806)50:2<128
16. Tada M, Takahama Y, Abe K, Nakatsuji N, Tada T. Nuclear reprogramming of somatic cells by *in vitro* hybridization with ES cells. *Curr Biol*. 2001;11(19):1553–1558. DOI: 10.1016/S0960-9822(01)00459-6
17. Terada N, Hamazaki T, Oka M, Hoki M, Mastalerz DM, Nakano Y, et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature*. 2002;416:542–545. DOI: 10.1038/nature730
18. Ying QL, Nichols J, Evans EP, Smith AG. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature*. 2002;416:545–548. DOI: 10.1038/nature729
19. Cowan CA, Atienza J, Melton DA, Eggan K. Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human embryonic stem cells. *Science*. 2005;309(5739):1369–1373. DOI: 10.1126/science.1116447
20. Yu J, Vodyanik MA, He P, Slukvin II, Thomson JA. Human embryonic stem cells reprogram myeloid precursors following cell-cell fusion. *Stem Cells*. 2006;24(1):168–176. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0292
21. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145–1147. DOI: 10.1126/science.282.5391.1145
22. Bakhmet EI, Tomilin AN. Key features of the POU transcription factor Oct4 from an evolutionary perspective. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(23):7339–7353. DOI: 10.1007/s00018-021-03975-8
23. Bakhmet EI, Tomilin AN. The functional diversity of the POUV-class proteins across vertebrates. *Open Biol*. 2022;12(6):220065. DOI: 10.1098/rsob.220065
24. Schöler HR, Hatzopoulos AK, Balling R, Suzuki N, Gruss P. A family of octamer-specific proteins present during mouse embryogenesis: evidence for germline-specific expression of an Oct factor. *EMBO J*. 1989;8(9):2543–2550. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1989.tb08392.x
25. Rosner MH, Vigano MA, Ozato K, Timmons PM, Poirier F, Rigby PWJ, et al. A POU-domain transcription factor in early stem cells and germ cells of the mammalian embryo. *Nature*. 1990;345:686–692. DOI: 10.1038/345686a0
26. Okamoto K, Okazawa H, Okuda A, Sakai M, Muramatsu M, Hamada H. A novel octamer binding transcription factor is differentially expressed in mouse embryonic cells. *Cell*. 1990;60(3):461–472. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90597-8
27. Nichols J, Zevnik B, Anastasiadis K, Niwa H, Klewe-Nebenius D, Chambers I, et al. Formation of pluripotent stem cells in the mammalian embryo depends on the POU transcription factor Oct4. *Cell*. 1998;95(3):379–391. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81769-9
28. Niwa H, Miyazaki J, Smith AG. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. *Nat Genet*. 2000;24(4):372–376. DOI: 10.1038/74199
29. Yuan H, Corbi N, Basilico C, Dailey L. Developmental-specific activity of the FGF-4 enhancer requires the synergistic action of Sox2 and Oct-3. *Genes Dev*. 1995;9(21):2635–2645. DOI: 10.1101/gad.9.21.2635
30. Avilion AA, Nicolis SK, Pevny LH, Perez L, Vivian N, Lovell-Badge R. Multipotent cell lineages in early mouse development depend on SOX2 function. *Genes Dev*. 2003;17(1):126–140. DOI: 10.1101/gad.224503

31. Chambers I, Colby D, Robertson M, Nichols J, Lee S, Tweedie S, et al. Functional expression cloning of Nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells. *Cell*. 2003;113(5):643–655. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00392-1
32. Mitsui K, Tokuzawa Y, Itoh H, Segawa K, Murakami M, Takahashi K, et al. The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells. *Cell*. 2003;113(5):631–642. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00393-3
33. Boyer LA, Lee TI, Cole MF, Johnstone SE, Levine SS, Zucker JP, et al. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell*. 2005;122(6):947–956. DOI: 10.1016/j.cell.2005.08.020
34. Loh YH, Wu Q, Chew JL, Vega VB, Zhang W, Chen X, et al. The Oct4 and Nanog transcription network regulates pluripotency in mouse embryonic stem cells. *Nat Genet*. 2006;38(4):431–440. DOI: 10.1038/ng1760
35. Ivanova N, Dobrin R, Lu R, Kotenko I, Levorse J, DeCoste C, et al. Dissecting self-renewal in stem cells with RNA interference. *Nature*. 2006;442:533–538. DOI: 10.1038/nature04915
36. Davis RL, Weintraub H, Lassar AB. Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. *Cell*. 1987;51(6):987–1000. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90585-x
37. Scudellari M. How iPS cells changed the world. *Nature*. 2016;534:310–312. DOI: 10.1038/534310a
38. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861–872.
39. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007;318(5858):1917–1920.
40. Fusaki N, Ban H, Nishiyama A, Saeki K, Hasegawa M. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2009;85(8):348–362. DOI: 10.2183/pjab.85.348
41. Drozd AM, Walczak MP, Piaskowski S, Stoczynska-Fidelus E, Rieske P, Grzela DP. Generation of human iPSCs from cells of fibroblastic and epithelial origin by means of the oriP/EBNA-1 episomal reprogramming system. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):122. DOI: 10.1186/s13287-015-0112-3
42. Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh YH, Li H, Lau F, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*. 2010;7(5):618–630. DOI: 10.1016/j.stem.2010.08.012
43. Hou P, Li Y, Zhang X, Liu C, Guan J, Li H, et al. Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds. *Science*. 2013;341(6146):651–654. DOI: 10.1126/science.1239278
44. Yamanaka S. Elite and stochastic models for induced pluripotent stem cell generation. *Nature*. 2009;460(7251):49–52. DOI: 10.1038/nature08180
45. Yamanaka S. Two decades of induced pluripotent stem cell research: From discovery to diverse applications. *Cell Stem Cell*. 2026;33(3):372–381. DOI: 10.1016/j.stem.2026.02.003
46. Polo JM, Liu S, Figueroa ME, Kulalert W, Eminli S, Tan KY, et al. Cell type of origin influences the molecular and functional properties of mouse induced pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*. 2010;28:848–855. DOI: 10.1038/nbt.1667
47. Lister R, Pelizzola M, Kida YS, Hawkins RD, Nery JR, Hon G, et al. Hotspots of aberrant epigenomic reprogramming in human induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2011;470:68–73. DOI: 10.1038/nature09798
48. Kim K, Doi A, Wen B, Ng K, Zhao R, Cahan P, et al. Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2010;467(7313):285–290. DOI: 10.1038/nature09342
49. Nazor KL, Altun G, Lynch C, Tran H, Harness JV, Slavin I, Garitaonandia I, Müller F-J, Wang Y-C, Boscolo FS, et al. Recurrent variations in DNA methylation in human pluripotent stem cells and their differentiated derivatives. *Cell Stem Cell*. 2012. ;10(5):620–634. DOI: 10.1016/j.stem.2012.02.013
50. Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell Stem Cell*. 2012;10(6):678–684. DOI: 10.1016/j.stem.2012.05.005
51. Shutova MV, Surdina AV, Ischenko DS, Naumov VA, Bogomazova AN, Vassina EM, et al. An integrative analysis of reprogramming in human isogenic system identified a clone selection criterion. *Cell Cycle*. 2016;15(7):986–997. DOI: 10.1080/15384101.2016.1152425

52. Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, Weisenthal LM, Mitumoto H, Chung W, et al. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science*. 2008;321(5893):1218–1221. DOI: 10.1126/science.1158799
53. Ebert AD, Yu J, Rose FF Jr, Mattis VB, Lorson CL, Thomson JA, et al. Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature*. 2009;457(7227):277–280. DOI: 10.1038/nature07677
54. McTague A, Rossignoli G, Ferrini A, Barral S, Kurian MA. Genome Editing in iPSC-Based Neural Systems: From Disease Models to Future Therapeutic Strategies. *Front Genome Ed*. 2021;3:630600. DOI: 10.3389/fgeed.2021.630600
55. Ereemeev AV, Lebedeva OS, Bogomiakova ME, Lagarkova MA, Bogomazova AN. Cerebral Organoids-Challenges to Establish a Brain Prototype. *Cells*. 2021;10(7):1790. DOI: 10.3390/cells10071790
56. Izhiman Y, Anamala C, Nauman EA, Liaudanskaya V. Recreating the human brain: Are assembloids merely descriptive models? *Front Cell Neurosci*. 2026;20:1787173. DOI: 10.3389/fncel.2026.1787173
57. Quintard C, Tubbs E, Jonsson G, Jiao J, Wang J, Wersch N, et al. A microfluidic platform integrating functional vascularized organoids-on-chip. *Nat Commun*. 2024;15(1):1452. DOI: 10.1038/s41467-024-45710-4
58. Kondo T, Hara N, Koyama S, et al. Dissection of the polygenic architecture of neuronal A β production using a large sample of individual iPSC lines derived from Alzheimer's disease patients. *Nat Aging*. 2022;2:125–139. DOI: 10.1038/s43587-021-00158-9
59. Conforti P, Besusso D, Bocchi VD, Faedo A, Cesana E, Rossetti G, et al. Faulty neuronal determination and cell polarization are reverted by modulating HD early phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(4):E762–E771. DOI: 10.1073/pnas.1715865115
60. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, Hirami Y, Morinaga C, Daimon T, et al. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1038–1046. DOI: 10.1056/NEJMoa1608368
61. Deinsberger J, Reisinger D, Weber B. Global trends in clinical trials involving pluripotent stem cells: a systematic multi-database analysis. *Regenerative Medicine*. 2020;5:15.
62. Kirkeby A, Main H, Carpenter M. Pluripotent stem-cell-derived therapies in clinical trial: A 2025 update. *Cell Stem Cell*. 2025;32(1):10–37.
63. Yoshida S, Kato TM, Sato Y, Umekage M, Ichisaka T, Tsukahara M, et al. A clinical-grade HLA haplobank of human induced pluripotent stem cells matching approximately 40% of the Japanese population. *Med*. 2023;4(1):51–66.e10. DOI: 10.1016/j.medj.2022.10.003
64. Gourraud PA, Gilson L, Girard M, Peschanski M. The role of human leukocyte antigen matching in the development of multiethnic “haplobank” of induced pluripotent stem cell lines. *Stem Cells*. 2012;30(2):180–186. DOI: 10.1002/stem.772
65. Bogomiakova ME, Ereemeev AV, Lagarkova MA. At Home among Strangers: Is It Possible to Create Hypoimmunogenic Pluripotent Stem Cell Lines? *Mol Biol (Mosk)*. 2019;53(5):725–740. DOI: 10.1134/S0026898419050045
66. Shutova MV, Bogomazova AN, Lagarkova MA, Kiselev SL. Generation and characterization of human induced pluripotent stem cells. *Acta Naturae*. 2009;1(2):91–92.
67. Lagarkova MA, Shutova MV, Bogomazova AN, Vassina EM, Glazov EA, Zhang P, et al. Induction of pluripotency in human endothelial cells resets epigenetic profile on genome scale. *Cell Cycle*. 2010;9(5):937–946. DOI: 10.4161/cc.9.5.10869
68. Medvedev SP, Malakhova AA, Grigor'eva EV, Shevchenko AI, Dementyeva EV, Sobolev IA, et al. Derivation of induced pluripotent stem cells from fetal human skin fibroblasts. *Acta Naturae*. 2010;2(2):102–106.
69. Medvedev SP, Grigor'eva EV, Shevchenko AI, Malakhova AA, Dementyeva EV, Shilov AA, et al. Human induced pluripotent stem cells derived from fetal neural stem cells successfully undergo directed differentiation into cartilage. *Stem Cells Dev*. 2011;20(6):1099–1112. DOI: 10.1089/scd.2010.0249
70. Минина ЮМ, Жданова НС, Шилов АГ, Толкунова ЕН, Лисковых МА, Томили АН. Нестабильность хромосомного состава культивируемых *in vitro* плюрипотентных клеток мыши. *Цитология*. 2010;52(5):420–425.

71. Minina YuM, Zhdanova NS, Shilov AG, Tolkunova EN, Liskovyykh MA, Tomilin AN. Instability of the chromosomal composition of in vitro cultured pluripotent mouse cells. *Cytology*. 2010;52(5):420–425. (In Russ.)
72. Liskovyykh M, Chuykin I, Ranjan A, Safina D, Popova E, Tolkunova E, et al. Derivation, characterization, and stable transfection of induced pluripotent stem cells from Fischer344 rats. *PLoS One*. 2011;6(11):e27345. DOI: 10.1371/journal.pone.0027345
73. Muchkaeva IA, Dashinimaev EB, Artyuhov AS, Myagkova EP, Vorotelyak EA, Yegorov YY, et al. Generation of iPS Cells from Human Hair Follicle Dermal Papilla Cells. *Acta Naturae*. 2014;6(1):45–53.
74. Nenasheva VV, Novosadova EV, Makarova IV, Lebedeva OS, Grefenshtein MA, Arsenyeva EL, et al. The Transcriptional Changes of trim Genes Associated with Parkinson's Disease on a Model of Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Mol Neurobiol*. 2017;54(9):7204–7211. DOI: 10.1007/s12035-016-0230-7
75. Gridina MM, Matveeva NM, Fishman VS, Menzorov AG, Kizilova HA, Beregovoy NA, et al. Allele-Specific Biased Expression of the CNTN6 Gene in iPS Cell-Derived Neurons from a Patient with Intellectual Disability and 3p26.3 Microduplication Involving the CNTN6 Gene. *Mol Neurobiol*. 2018;55(8):6533–6546. DOI: 10.1007/s12035-017-0851-5
76. Gusev K, Khudiakov A, Zaytseva A, Perepelina K, Makeenok S, Kaznacheyeva E, et al. Impact of the DSP-H1684R Genetic Variant on Ion Channels Activity in iPSC-Derived Cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem*. 2020;54(4):696–706. DOI: 10.33594/0000000249
77. Kondratyeva E, Adilgerieva E, Amelina E, Tabakov V, Demchenko A, Ustinov K, et al. Generation of induced pluripotent stem cell line (RCMGi001-A) from human skin fibroblasts of a cystic fibrosis patient with p.F508del mutation. *Stem Cell Res*. 2020;48:101933. DOI: 10.1016/j.scr.2020.101933
78. Podgurskaya AD, Slotvitsky MM, Tselaya VA, Frolova SR, Romanova SG, Balashov VA, et al. Cyclophosphamide arrhythmogenicity testing using human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Sci Rep*. 2021;11(1):2336. DOI: 10.1038/s41598-020-79085-5
79. Bakhmet EI, Nazarov IB, Gazizova AR, Vorobyeva NE, Kuzmin AA, Gordeev MN, et al. hnRNP-K Targets Open Chromatin in Mouse Embryonic Stem Cells in Concert With Multiple Regulators. *Stem Cells*. 2019;37:1018–1029. DOI: 10.1002/stem.3025
80. Skvortsova EV, Nazarov IB, Tomilin AN, Sinenko SA. Dual Mode of Mitochondrial ROS Action during Reprogramming to Pluripotency. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10924. DOI: 10.3390/ijms231810924
81. Sinenko SA, Kuzmin AA, Skvortsova EV, Ponomartsev SV, Efimova EV, Bader M, et al. Tryptophan Hydroxylase-2-Mediated Serotonin Biosynthesis Suppresses Cell Reprogramming into Pluripotent State. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4862. DOI: 10.3390/ijms24054862
82. Kriger D, Podenkova UI, Bakhmet EI, Potapenko E, Ivanova E, Tomilin AN, et al. Evidence of Immunoproteasome Expression Onset in the Formative State of Pluripotency in Mouse Cells. *Cells*. 2024;13(16):1362. DOI: 10.3390/cells13161362
83. Starkova TYu, Ponomartsev SV, Fishman VS, Battulin NR, Aksenov ND, Bakhmet EI, et al. HMGB1 regulates mitochondrial structure and reactive oxygen species balance during the transition from naïve to primed pluripotency. *Front Cell Dev Biol*. 2026;14:1807454.
84. Bakhmet EI, Potapenko EV, Shuvalov OY, Lobov AA, Repkin EA, Kriger DV, et al. PCBP1 orchestrates amino acid metabolism burst during the naïve-to-primed pluripotency transition. *Stem Cell Reports*. 2026;17:102950. DOI: 10.1016/j.stemcr.2026.102950
85. Yarkova ES, Grigor'eva EV, Medvedev SP, Tarasevich DA, Pavlova SV, Valetdinova KR, Minina JM, Zakian SM, Malakhova AA. Detection of ER Stress in iPSC-Derived Neurons Carrying the p.N370S Mutation in the GBA1 Gene. *Biomedicines*. 2024 Mar 27;12(4):744. DOI: 10.3390/biomedicines12040744. PMID: 38672099; PMCID: PMC11047942.
86. Zakharova IS, Shevchenko AI, Arssan MA, Sleptcov AA, Nazarenko MS, Zarubin AA, Zhelytsheva NV, et al. iPSC-Derived Endothelial Cells Reveal LDLR Dysfunction and Dysregulated Gene Expression Profiles in Familial Hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 5;25(2):689. DOI: 10.3390/ijms25020689. PMID: 38255763; PMCID: PMC10815294.
87. Kopylova IV, Ivanov AB, Eidelman LR, Zaitseva EN, Kulikova ED, Grehnyov DA, Bogomazova AN, Vigont VA, Kaznacheyeva EV, Lagarkova MA, Lebedeva OS, Olekhovich EI. Convergent transcriptomic signature in iPSC-dopaminergic neurons of hereditary Parkin-

- son's disease. *Life Sci Alliance*. 2026 Apr 24;9(7):e202503551. DOI: 10.26508/lsa.202503551. PMID: 42031673; PMCID: PMC13109591.
88. Volovikov EA, Davidenko AV, Emets EV, Smirnova AS, Bogomazova AN, Lagarkova MA. The GNAO1-B Splice Variant Is the Predominant Isoform in Human Astrocytes and Localizes to Retraction Fibers and Migrasomes. *Cells*. 2025 Nov 10;14(22):1755. DOI: 10.3390/cells14221755. PMID: 41294808; PMCID: PMC12651897.
 89. Vigont VA, Grekhnev DA, Lebedeva OS, Gusev KO, Volovikov EA, Skopin AY, Bogomazova AN, Shuvalova LD, et al. STIM2 Mediates Excessive Store-Operated Calcium Entry in Patient-Specific iPSC-Derived Neurons Modeling a Juvenile Form of Huntington's Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Feb 2;9:625231. DOI: 10.3389/fcell.2021.625231. PMID: 33604336; PMCID: PMC7884642.
 90. Bogomiakova ME, Sekretova EK, Anufrieva KS, Khabarova PO, Kazakova AN, Bobrovsky PA, et al. iPSC-derived cells lack immune tolerance to autologous NK-cells due to imbalance in ligands for activating and inhibitory NK-cell receptors. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):77. DOI: 10.1186/s13287-023-03308-5.

Об авторах

Мария Андреевна Лагарькова — д.б.н., член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Федеральный научный клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина» ФМБА России.

Алексей Николаевич Томили — д.б.н., член-корреспондент РАН, исполняющий обязанности директора и заведующий лабораторией молекулярной биологии стволовых клеток Института цитологии РАН.

Authors

Maria A. Lagarkova — Dr. Sci. (Biology), Corresponding Member of RAS, CEO, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency.

Alexey N. Tomilin — Dr. Sci. (Biology), Corresponding Member of RAS, Acting Director and Head of Molecular Biology of Stem Cells Laboratory, Institute of Cytology RAS.

Вклад авторов

М.А. Лагарькова — концепция, подготовка и редактирование статьи.

А.Н. Томили — концепция, подготовка и редактирование статьи.

Author contribution statement

Maria A. Lagarkova — the concept, preparation and editing of the article.

Alexey N. Tomilin — the concept, preparation and editing of the article.

Теоретическое и практическое значение открытия иерархической организации гемоцитопоза. Вклад Александра Александровича Максимова (1874–1928)

Р.В. Деев

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Россия, 119991, Москва, Абrikосовский пер., д. 2

*Адрес для корреспонденции: romdey@gmail.com

Если я видел дальше других, то лишь потому, что стоял на плечах гигантов.

Исаак Ньютон, 1675

Александр Александрович Максимов (1874–1928) — выдающийся отечественный гистолог и патолог, в начале XX века благодаря своим работам по пре- и постнатальному гемоцитопозу у животных и человека прочно вошел в число передовых ученых мирового уровня. Основываясь на теоретических концепциях иерархически устроенных и эволюционно предопределенных живых систем, А.А. Максимов развил положения об унитарной модели кроветворения, которые совершенствовал в течение трех десятилетий. Во вторую половину прошлого века они в значительной степени были подтверждены эмпирически, став научно-практической основой трансплантации костного мозга (гемопоетических стволовых клеток) и аналитически — с применением различных современных экспериментальных, молекулярных и других методов исследования. Он опубликовал более 100 научных трудов. Научные работы А.А. Максимова и его учебники до сих пор остаются вдохновляющим примером для исследователей, в которых и сегодня они находят новые знания и идеи.

Ключевые слова: А.А. Максимов, кроветворение, гистология, костный мозг, стволовая клетка, цитогенез, гистогенез

Конфликт интересов: автор заявляет отсутствие конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена без привлечения финансирования.

Для цитирования: Деев Р.В. Теоретическое и практическое значение открытия иерархической организации гемоцитопоза. Вклад Александра Александровича Максимова (1874–1928). *Регенерация органов и тканей*. 2026;4(3): 40–53. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-40-53>

Поступила 20.07.2026
Обработана 09.08.2026
Принята 10.08.2026

Theoretical and practical significance of the discovery of the hierarchical organization of hemocytopoiesis. The contribution of Alexander Maximow (1874–1928)

Roman V. Deev

Petrovsky National Research Center of Surgery, Russia, 119991, Moscow, Abrikosovsky Lane, 2

* Corresponding author: romdey@gmail.com

If I have seen further, it is by standing upon the shoulders of giants.
Isaac Newton, 1675

Alexander Maximow (1874–1928) was a prominent Russian histologist and pathologist. At the beginning of the 20th century, his work on pre- and postnatal hemocytopoiesis in animals and humans placed him among the world's foremost scientists. Based on theoretical concepts of hierarchically structured and evolutionarily predetermined living systems, A.A. Maximow developed the concept of unitary hematopoiesis, which he refined over the course of three decades. In the second half of the last century, his viewpoint was largely confirmed empirically, becoming the scientific and practical basis for bone marrow (hematopoietic stem cell) transplantation, and analytically, using various modern experimental, molecular, and other research methods. He published more than 100 scientific papers. A.A. Maximow's scientific papers and textbooks continue to inspire researchers and remain a source of knowledge and new ideas.

Keywords: A.A. Maximow, hematopoiesis, histology, bone marrow, stem cell, cytogenesis, histogenesis

Conflict of interest: the author declares no conflicts of interest.

Funding: the paper was written without external funding.

For citation: Deev R.V. Theoretical and practical significance of the discovery of the hierarchical organization of hemocytopoiesis. The contribution of Alexander Maximow (1874–1928). *Tissue and organ regeneration*. 2026;4(3): 40–53. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-40-53>

Received 20.07.2026

Revised 09.08.2026

Accepted 10.08.2026

За вековую историю активного изучения и пересмотра научного наследия выдающегося российского гистолога и патолога Александра Александровича Максимова (22 января (3 февраля) 1874, Санкт-Петербург — 4 декабря 1928, Чикаго) накоплен солидный корпус аналитической литературы о нем [1–13]. Фактически все авторы сходятся во мнении о том, что для своего времени им совершены ключевые, фундаментальные теоретические обобщения, выполненные в результате

изучения динамики клеток крови как в эмбриологических, так и в экспериментальных исследованиях, а также при патологии [8–11]. Навсегда останется закрепленное за А.А. Максимовым российское пионерство в утверждении термина «стволовые клетки» для обозначения родоначальных клеток для всего многообразия клеточных форм гемоцитопоэза [10–12]. На протяжении почти трех десятилетий Александр Александрович исследовал гистологическими методами

различные грани проблемы кроветворения, выдвигая объяснения наблюдаемых им феноменов и кристаллизуя свое, подчас противоречивое, понимание этого процесса [2, 3].

Было бы ошибкой подходить к их современной трактовке исключительно с позиций нынешнего «постзнания». XX и XXI века обогатили нас данными экспериментов с мышами радиационными химерами, данными цитогенетики, молекулярной биологии и молекулярной генетики стволовых клеток, возможностями анализа одиночных клеток (single-cell analysis), которые естественным образом внесли уточнения в понимание динамики клеточных преобразований на путях дифференцировки производных мезенхимы. Более того, вполне возможно, что количество накапливаемых в настоящий момент данных будет преобразовано в качество продуктивных научных концепций и определит новый подход к анализу событий гистогенеза, трактуемых уже не на общепринятых принципах линейной дифференцировки. Несмотря

на это, более чем столетнее доминирование иерархических моделей в гистологии, в развитие которых значительный вклад внес именно А.А. Максимов (рис. 1), привело к значимым теоретическим и практическим результатам.

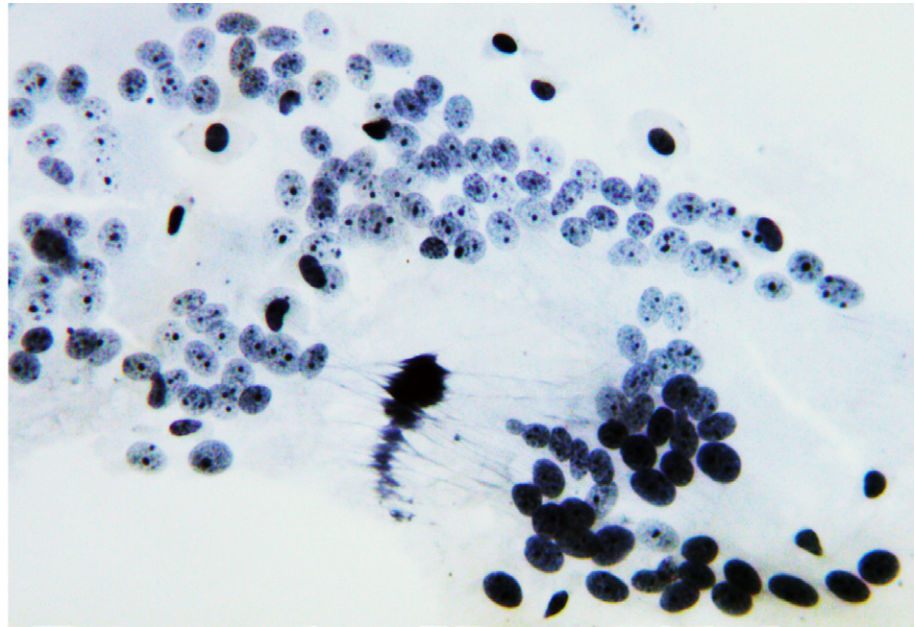
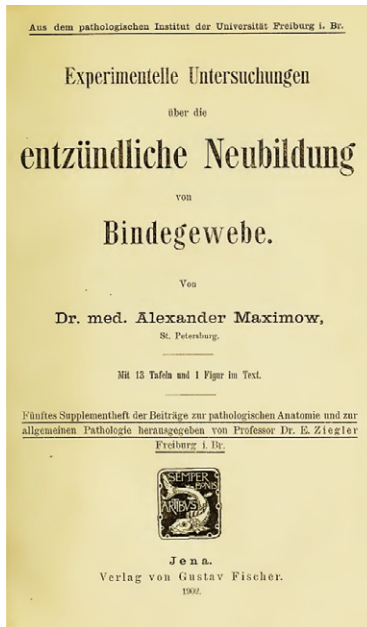
Гимназические и студенческие годы А.А. Максимова хорошо описаны рядом исследователей его биографии [5, 6, 13]. Первое же самостоятельное постдиссертационное экспериментальное исследование «О воспалительном новообразовании соединительной ткани и судьбе лейкоцитов при этом» (1902) может рассматриваться как *taggum opus* всего наследия Александра Александровича [14]. В этой работе 1902 года А.А. Максимов ставит перед собой (прежде всего) ключевые вопросы об источниках клеток при развитии воспалительной реакции, их преобразованиях в тканях и последующем развитии рубца, поиску ответов на которые и будут посвящены десятилетия его жизни. В фактически финальном обобщении своих исследований «Морфология мезенхимных реакций» (*Morphology of the mesenchymal reactions*, 1927) [15] он выстроит динамику участия клеток крови и соединительной ткани в развитии реактивных состояний тканей, что приведет к гипотезе о «мезенхиме взрослого организма».

Именно в первом своем глобальном труде молодой исследователь (А.А. Максиму в год опубликования этой работы [14] всего 28 лет) впервые в своей библиографии (и, вероятно, впервые в отечественной литературе) применяет термин *Stammzelle* — стволовая клетка. Будет нелишним повторно процитировать текст и контекст этого положения, посвященного описанию тканевых реакций на инородное тело: «...закономерная внутренняя архитектура только что описанных молодых более мелких гигантских клеток и структурное своеобразие их составных частей, которые еще полностью представляют во всех подробностях типы исходных полибластов, теряются, соотв., изменяются, и так основательно, что в окончательных гигантских клетках практически больше ничего не остается от описанных, за исключением общей заметной схожести со стволовыми клетками — полибластами» [15] (рис. 2). Термин «стволовая клетка» пока использован ученым вне описания их широких дифференцировочных потенций, но в качестве синонима исходных (родоначальных) клеток во взрослом организме — полибластов, сливающихся для образования симпластов. Лишь



Рис. 1. Профессор Военно-медицинской академии Александр Александрович Максимов (1903–1922 гг.). Фото из архива автора

Fig. 1. Professor of the Military Medical Academy Alexander Maximow (1903–1922). Photo from the author's archive



А

Б

Рис. 2. Титульный лист (А) монографии «О воспалительном новообразовании соединительной ткани и судьбе лейкоцитов при этом» (1902); Б — образование (fusion) гигантской многоядерной клетки инородных тел из одноклеточных клеток-предшественниц (полибластов по А.А. Максимова). Препарат А.А. Максимова, современная микрофотография. Фото автора

Fig. 2. Title page (A) of the monograph “On the inflammatory neoplasm of connective tissue and the fate of leukocytes in this case” (1902); Б — formation (fusion) of a giant multinucleated cell of foreign bodies from mononuclear precursor cells (Maximow’s polyblasts). Preparation by A. Maximow; contemporary micrograph. Photo by the author

последующее десятилетие непрерывных исследований позволило насытить понятие «стволовая клетка» современным научным смыслом.

Сегодня, после многих лет анализа структуры гистогенеза и значения его стволового (камбиального) компартмента при развитии различных тканей, можно считать, что стволовая клетка — это концептуально существующая (биологическая модель) метаболически малоактивная клетка, занимающая в дифференцировочном (гистогенетическом) ряду начальное положение для того или иного дифферона или ткани [16–19]. Вопреки широко распространенному мнению, их число в тканях невелико и не каждая клетка «камбиального резерва» ткани может считаться стволовой.

Как любая значимая концепция естествознания, учение о «стволовых клетках», или более широко — иерархическое представление о структуре гистогенеза формировалось на протяжении многих лет — во вторую половину XIX века в контексте развивающихся направлений клеточной биологии. Происхождение терми-

на Stammzelle принято связывать с Эрнестом Геккелем (1868), который будучи дарвинистом так назвал одноклеточные организмы (простейших), расценивая их как предков многоклеточных форм жизни [20–22]. Эволюционно-генеалогическая концепция «родословного дерева» — Stammbaum — с тех пор стала естественной формой представления схем не только развития животного мира, но и распространялась (была «примерена») на различные виды клеток и тканей в ходе их онтогенеза, что было особенно органично с позиции провозглашенного биогенетического закона (рис. 3). Уже в 1877 году термин «стволовая клетка» был им применен для обозначения оплодотворенных овоцитов (зиготы) — клеток, являющихся источником всего многообразия клеточных форм дефинитивного организма, а само это словосочетание вошло в мировой научный регистр (указатель). Э. Геккель писал: «Поэтому я называю новую клетку, из которой на самом деле рождается ребенок и которую обычно называют «оплодотворенная яйцеклетка»... особым именем: стволовая клетка (цитирула)... Термин «стволовая клетка» кажется мне самым простым

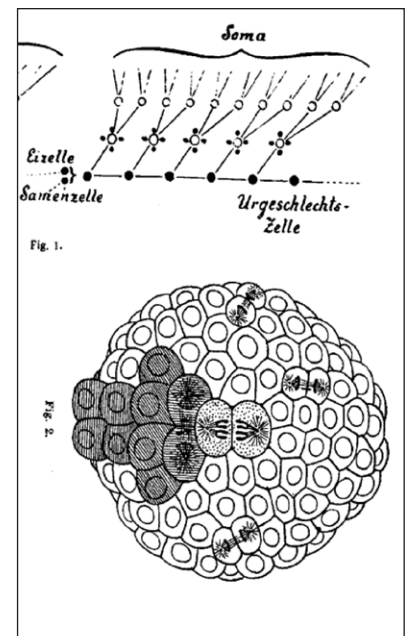
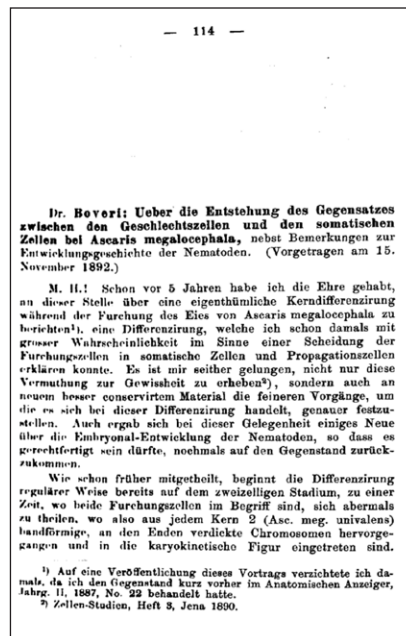
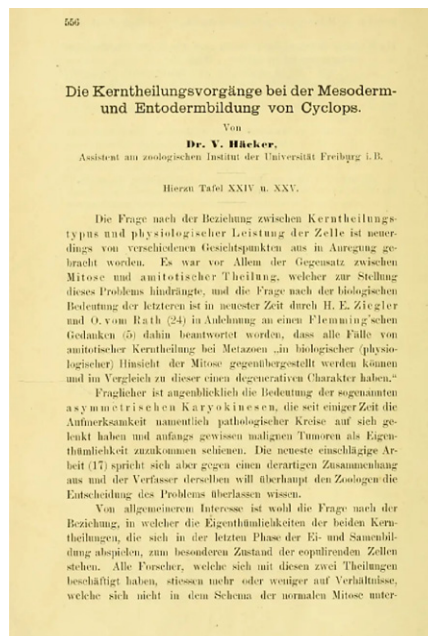
и подходящим, поскольку все остальные клетки организма происходят от нее, и потому что она, в самом истинном смысле, является прародителем [Stammvater] и одновременно прародительницей [Stammutter] всех бесчисленных поколений клеток, из которых впоследствии формируется многоклеточный организм» [23].

Таким образом, концептуальный и визуальный подход к описанию раннего эмбриогенеза становился удобным инструментом объяснения и понимания процессов, происходящих при развитии многоклеточного организма. Он закрепился прежде всего в профессиональной эмбриологической литературе и именно в ней получил первоначальное смысловое насыщение. Валентин Хэкер (Фрайбургский университет) в работе об эмбриогенезе рачка циклопа (1892) применил его для обозначения клеток-предшественниц первичных половых и соматических клеток [20, 21, 24].

В том же 1892 году Теодор Бовери определил бластомеры как стволовые клетки, ставшие, по его мнению, в исходе дробления и дифференцировки первичными половыми и соматическими клетками (рис. 4) [25]. Четыре года спустя Э.Б. Уилсон, проанализировав работы В. Хэкера

и Т. Бовери, использовал термин «стволовая клетка» уже в англоязычном варианте, на страницах переиздававшегося пособия для обучающихся «Клетка в развитии и наследственности» [20]. Концепция о родоначальной клетке развивалась параллельно или даже в русле теории Августа Вейсмана о непрерывности «зародышевой плазмы», согласно которой наследственная информация о всех дифференцировочных возможностях клеток и тканей организма хранится и передается через половые клетки. Под этим углом зрения тема диссертации А.А. Максимова, направленная на выяснение возможностей демонстрировать колоссальный дифференцировочный потенциал скопления этих клеток в половых железах, не выглядит случайной [26].

Фактически параллельно с разработкой теории стволовых клеток произошло включение принципов иерархического структурирования схем развития клеток крови в мировой научный обиход. Начиная с работы П. Эрлиха (1879) по дифференциальному окрашиванию гранулоцитов сформировалось два лагеря специалистов: одни считали, что гранулоциты и агранулоциты берут свое начало из единой клетки-предшественницы (монофилетическая



A

B

B

Рис. 4. Титульные листы научных работ В. Хэкера (1892) и Т. Бовери (1892) (А, Б) и схема развития (В) бластомеров из стволовой клетки по Т. Бовери (1892), из [25]

Fig. 4. Title pages of scientific papers of V. Hacker (1892) and T. Boveri (1892) (A, B) and diagram (B) of blastomere development from a stem cell by T. Boveri (1892), from [25]

концепция) — унитаристы; и дуалисты (полифилетическая концепция) — предполагавшие существование своих собственных клеток-предшественниц для каждой линии. Ключевой приверженец концепции унитарного гемоцитопоза Артур Паппенгейм уже в 1896 году использовал термин «стволовая клетка» для описания родоначальницы, являющейся источником как для красных, так и для белых клеток крови [27]. Дискуссии унитаристов и дуалистов подробнее описаны в нескольких источниках [28, 29]. Важно подчеркнуть, что именно этот автор впервые предложил схему гемоцитопоза в форме, уже привычной для современности (рис. 5).

Необходимо учитывать, что в понимании того времени лимфоцит или лимфоидная клетка — это агранулярный лейкоцит, способный к передвижению в крови и тканевом матриксе, а вовсе не особая субпопуляция клеток крови, характеризующаяся известными для современности свойствами. Этим же клеткам отдавал приоритет в гемоцитопозе один из незаслуженно недооцененных исследователей, ученый-визионер, приверженец унитарной теории кроветворе-

ния, профессор Кенигсбергского университета (Альбертина) Эрнст Нойман. В своих работах он исследовал неокрашенные гистологические препараты; при этом лейкоциты, не имевшие гранул в своей цитоплазме, определялись им как лимфоидные клетки. Он писал: «Очевидно, что в костном мозге на протяжении всей жизни происходит непрерывное превращение лимфоидных клеток в окрашенные клетки крови. ...[эта] лимфоидная клетка костного мозга не только участвует в эритропозе, но и способна к самовосстановлению» (1868) [30].

Таким образом, к началу активной научно-исследовательской деятельности А.А. Максимова мировая наука уже сформировала первые представления о стволовых клетках и обнажила спорные вопросы ранних и последующих стадий кроветворения. Принято считать, что уже через 7 лет после исследования «О воспалительном новообразовании...» А.А. Максимов придал публичности свою точку зрения на эти спорные вопросы в ходе доклада на заседании Берлинского гематологического общества, основанного за год до этого А. Паппенгеймом (Berliner

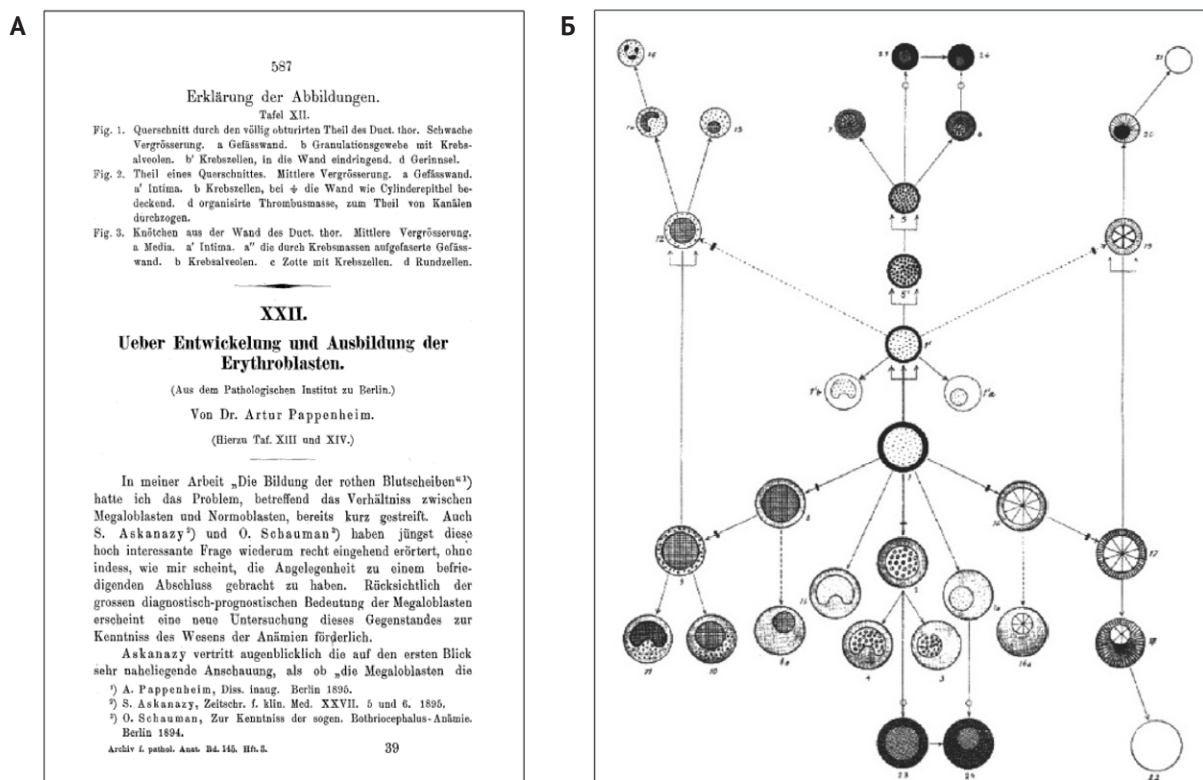


Рис. 5. Титульный лист (1896) (А) и схема гемоцитопоза (1905–1912) по А. Паппенгейму (Б), из [21]

Fig. 5. Title page (1896) (A) and diagram of hemocytopoiesis (1905–1912) according to A. Pappenheim (Б), from [21]

Hämatologischen Gesellschaft), и опубликовал основополагающую работу «The lymphocyte as a stem cell, common to different blood elements in embryonic development and during the post-fetal life of mammals» («Лимфоцит как общая стволовая клетка различных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих») [31]. В основе этого сообщения лежит серия эмбриологических наблюдений, предпринятая автором после завершения работ по экспериментальному воспалению и новообразованию соединительной ткани. Она включает обобщения данных, изданных с 1907 по 1909 г., а некоторые аспекты, связанные с участием в кроветворении лимфоидных органов (тимуса и др.) у различных хладнокровных и млекопитающих были опубликованы в полном объеме существенно позднее. Принципиально то, что в этом докладе А.А. Максимов постулирует отсутствие гистологически идентифицируемых различий между клетками-предшественницами лимфоидной и миелоидной тканей на этапах эмбрионального гистогенеза; буквально: «...исследование фетального кроветворения учит нас, что нельзя различить миелобласты от лимфобластов» [31]. Что с его точки зрения обосновывает следующее утверждение: «...я прихожу к заключению о том, что и во взрослом организме нет основания признавать существование двух резко различающихся родов клеток, миелобластов и лимфобластов. В организме млекопитающих существует один вид клеток, лимфоциты в наиболее широком смысле слова, которые, в зависимости от локализации и условий существования, выглядят по-разному и могут формировать различные продукты дифференцировки» [31]. Интересно отметить, что термин «стволовая клетка» использован в этом докладе лишь единожды — в названии.

Таким образом, опираясь на трансатлантическую дискуссию конца XIX века о принципах устройства гемопоэза, А.А. Максимов стал одним из ярких ее участников и увидел в общем принципе организации пре- и постнатального кроветворения закономерности гистогенеза всего мезенхимного резерва организма. Помимо исследования эмбрионального материала, казалось, что значимые успехи в окончательной расшифровке принципов превращений и взаимопревращений клеток — производных мезенхимы мог дать зарождавшийся метод культивирования клеток и тканей *in vitro*. А.А. Максимов

предлагал: «...следовало бы попробовать искусственно создать такие условия для лимфоцитов, ...чтобы они смогли дифференцироваться в гранулоциты и эритробласты» [31]. Спустя 10 лет Э. Нойман (1912) писал: «Возможно, окончательное решение будет принято только в том случае, если это будет возможно, путем выделения отдельных бесцветных клеток и изучения их жизненных циклов в культуре *in vitro* в течение некоторого времени» [32].

Большая часть последующих работ А.А. Максимова детализировала концепцию унитарного кроветворения и послужила цитируемой основой для целого ряда научно-практических исследований уже в новейшее время; к ним обращались и в известной степени опирались на них ключевые зарубежные и отечественные специалисты. Постепенно сформировался определенный консенсус в отношении цитофизиологических свойств гемопоэтических стволовых клеток, положения которого могут быть распространены и на другие виды стволовых клеток. В частности, общепринятой стала именно иерархическая модель гистогенетических рядов (дифферонов), основой которых является одностороннее направление дифференцировки от наименее дифференцированной к терминальным стадиям [16–19, 33]. Считается, что стволовая клетка находится в G_0 -периоде клеточного цикла и входит в митоз в случае необходимости обеспечения интенсивной физиологической или репаративной регенерации. В модель заложен тезис о том, что для стволовых клеток характерен так называемый асимметричный митоз, в результате которого одна из двух образовавшихся клеток сохраняет потенции стволовой, а вторая переходит к дифференцировке [34]. Как правило, для стволовых клеток характерен широкий потенциал дивергентной дифференцировки, однако описаны и унипотентные стволовые клетки. Стволовые клетки должны быть клоногенными, т.е. способными формировать клон — группу генетически одинаковых клеток [35].

Во второй половине 1920-х годов А.А. Максимов переходит к более детализированной трактовке «мезенхимной реакции» взрослого организма. Его статьи последних лет жизни (безвременная кончина застала ученого в возрасте 54 лет) как будто ретроспективно описывают годы научных поисков от *magnum opus*, послуживших отправной точкой всех исследований к формулировке собственной концепции гистогенеза соединительных

тканей и клеток крови. В работах 1926 и 1927 гг. и рукописи одной из лекций [15, 36, 37] он указывает, что все наблюдения привели его к концепции мезенхимы взрослого организма (подвергавшейся в последующем схоластической критике на протяжении десятков лет).

В своей лекции (рис. 6) он так и говорит: «Я хотел бы вам привести две стороны картины, которые четко иллюстрируют потенции развития двух видов клеток — негранулярных лейкоцитов крови, лимфоцитов и моноцитов с одной стороны, и обычных клеток соединительной ткани — фибробластов, с другой» [37]. Он пишет о стволовых клетках: «Они остаются, даже во взрослом организме, в неразвитом состоянии и, может быть, при благоприятных внешних условиях существования, за счет роста, связанного с дифференциацией, вырабатывают различные типы клеток крови» [36]. Однако в соединительной ткани, ориентируясь прежде всего на полежащие по-

либласти, способные с его точки зрения к прогрессивному развитию, он предлагает выделить второй тип стволовых клеток: «Мы приходим к выводу, что во взрослом организме позвоночных животных существуют два типа недифференцированных мезенхимных элементов. Одни из них — свободные, лимфоидные, базофильные, циркулирующие в соках организма. Это стволовая клетка элементов крови. Другой [может обнаруживаться] ... в любом месте соединительной ткани, по отдельности или в более крупных периваскулярных участках, или [были расположены] диффузно рассеяны, похожие на фибробласты» [36]. «Соединительная ткань и кровь взрослого организма содержат не только специфические клеточные элементы, более или менее дифференцированные в заданном направлении для выполнения определенных функций, но и недифференцированные элементы, которые сохраняют свои первоначальные мезенхимные потенции в неизменном, неограниченном состоянии» [15]. При этом он считает, что они не тождественны гистиоцитам или эндотелиальным клеткам-предшественникам.

Это воззрение нашло отражение и в итоговой схеме пре- и постнатальной дифференцировки мезенхимных производных, в которой эндотелий, гистиоциты и фибробласты выделены в самостоятельно развивающиеся линии [38]. Составленная А.А. Максимовым дифференцировочная схема (рис. 7) [38] построена по утвердившимся уже канонам иерархических представлений о развитии клеток крови и других мезенхимных дериватов. Вместе с тем он вводит в нее полибласти, которые нарушают однонаправленность дифференцировки и предполагают возможность реализации широких гистогенетических потенций в тканях взрослых млекопитающих. Неточность тезиса о том, что «Так называемая унитарная теория, которая решительно завоевала позиции в последние годы, утверждает, что существует только одна стволовая клетка — обычный малый лимфоцит крови, следовательно, это клетка с полными мезенхимными возможностями развития» [15], заключалась только в том, что он отождествил иерархический цитогенез в системе крови как универсальный вариант для всех производных мезенхимы.

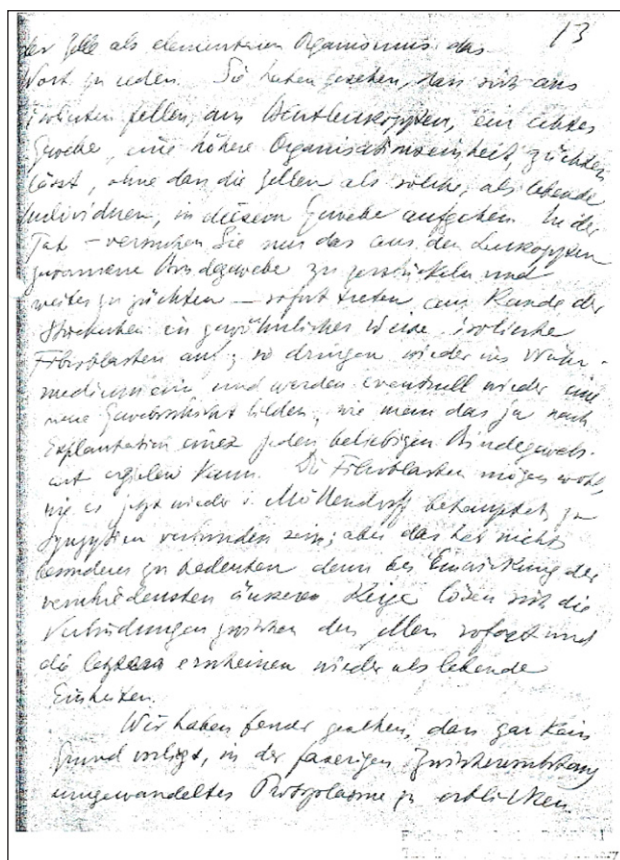


Рис. 6. Фрагмент рукописи лекции А.А. Максимова. Из архива библиотеки Чикагского университета

Fig. 6. A manuscript page of A.A. Maximow's lecture. From the archives of the University of Chicago Library

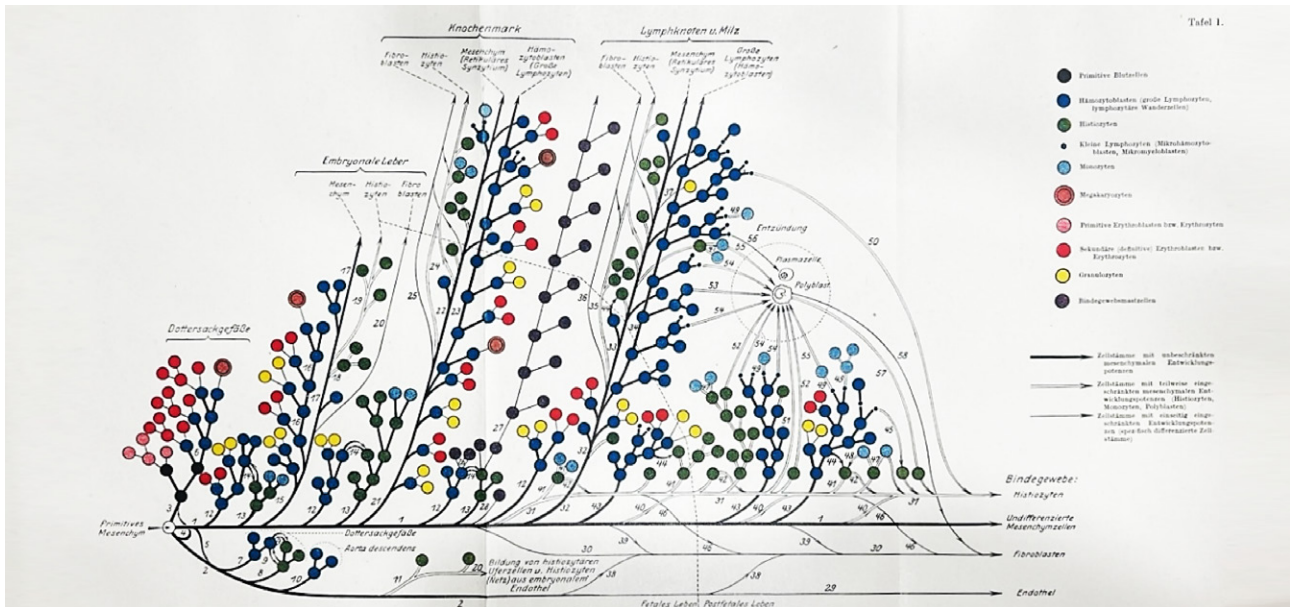


Рис. 7. Схема развития и генетических [по А.А. Максимум] взаимодействий клеток крови и соединительной ткани млекопитающих в плодной и постфетальной жизни. Из [38]

Fig. 7. Scheme of development and genetic [according to A.A. Maksimov] interactions of blood cells and connective tissue of mammals in fetal and postfetal life. From [38]

с потенциалом стволовых — мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (см. работы А.Я. Фриденштейна, И.Л. Черткова, А.И. Воробьева и др.). Однако в системе стромальных производных четкую, как при гемопоэзе, иерархию выстроить уже не удастся; наличие рассредоточенного камбия и так называемых функциональных фенотипов «механоцитов» [39, 40], возможно, отражает более сложный, сетевой характер организации клеточной дифференцировки и гистогенеза в целом.

Неосознанно (?)¹ подводя итог своей тридцатилетней работе, А.А. Максимов ушел из жизни

¹ «Нью-Йорк таймс». 5 декабря 1928 года. «Скончался ученый, профессор Максимов; один из ведущих специалистов по тканям и крови найден мертвым. ... Доктор Александр А. Максимов, профессор анатомии Чикагского университета и один из ведущих мировых специалистов по крови и соединительной ткани, был найден мертвым сегодня утром в постели в своем доме по адресу: Университетская авеню, 5412. В течение нескольких лет ученый страдал от сердечного заболевания. ...Сегодня лечащие врачи обратились в коронарную службу с просьбой расследовать смерть профессора Максимова после того, как обнаружили на столе в его спальне коробку со снотворным. Предполагается, что причиной смерти могла стать передозировка» [41].

4 декабря 1928 года. Похоронен он был после прощания в недавно построенной Рокфеллеровской часовне Чикагского университета на кладбище «Oak Woods», сектор R, участок 4, могила № 209 (рис. 8).

После получения признания в научном мире, формулирования в серии работ главной в его жизни научной концепции произошли важные события: избрание почетным доктором (Honoris causa) Тринити-колледжа в Дублине (1912), номинирование на Нобелевскую премию (1918), избрание членом-корреспондентом Академии наук (1920), эмиграция, избрание членом немецкого общества естествоиспытателей Леопольдина (1926), полузабвение на родине в середине XX века и последующий ренессанс. Несмотря на установившийся консенсус в отношении научного вклада А.А. Максимова, до сих пор в этом отношении порой возникают острые дискуссии [42]. Однако пример жизни и научного творчества Александра Максимова свидетельствует о настолько ярких и значимых достижениях, что и через 100 лет после ухода из жизни их автора споры о них не угасают; и даже оппоненты — современники и потомки признавали и признают его лидером научного направления о клетках крови и соединительной ткани [43].

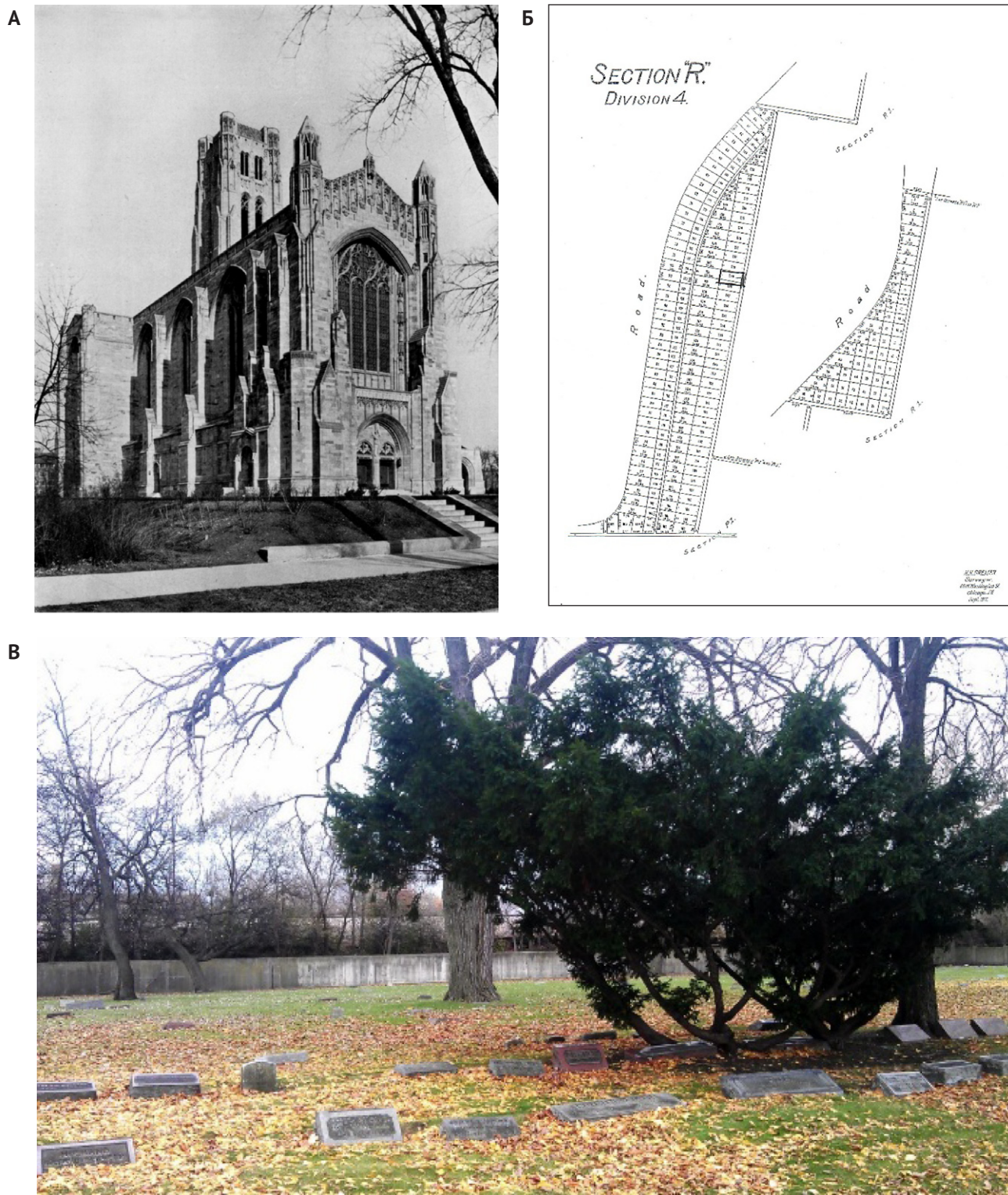


Рис. 8. Часовня Чикагского университета, где проходило прощание с А.А. Максимовым (6 декабря 1928 г.), фото 1928 года (А), из <https://www.greymoor.org/issues/60/20/the-dialectic-of-the-university-his-masters-voice>; план (Б) и вид участка 4 сектора R кладбища Oak Woods (В), фото автора

Fig. 8. The University of Chicago Chapel, where the farewell to A.A. Maximow took place (December 6, 1928), photo of 1928 (A), from <https://www.greymoor.org/issues/60/20/the-dialectic-of-the-university-his-masters-voice/>; plan (B) and view of section 4 of sector R of Oak Woods Cemetery (B), author's photo

Литература

1. Хлопин НГ. Профессор А.А. Максимов. *Арх. анат.*, 1929;8(1):3–6.
2. Мирский МБ. А.А. Максимов (к 100-летию со дня рождения). *Пробл. гематол.* 1975; 20(6):53–56.
3. Клишов АА. Научная деятельность профессора А.А. Максимова в Военно-медицинской академии. *Арх. анат.* 1988;95(12): 86–89.
4. Данилов РК, Деев РВ, Гололобов ВГ. Творческое наследие профессора А.А. Максимова (из чикагского периода научной деятельности). *Морфология.* 2000;117(2): 96–99.
5. Данилов РК., Гололобов ВГ, Деев РВ. Александр Александрович Максимов — выдающийся отечественный гистолог (жизни и научное наследие). *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2001;2(6):54–60.
6. Деев РВ. Научное наследие Александра Максимова и современность. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2005;1(1):4–8.
7. Деев РВ. Профессор Александр Александрович Максимов: эволюция идей. *Гены и клетки.* 2014;IX(2):6–14.
8. Аничков НМ, Константинов ИЭ. А.А. Максимов: к 100-летию унитарной теории кроветворения. *Архив патологии.* 2007;69(5):3–7.
9. Мяделец ОД, Кичигина ТН, Грушин ВН. и др. А.А. Максимов и его революционное учение о мезенхимных стволовых клетках. *Вестник ВГМУ.* 2007;6(3):1–12.
10. Новик АА, Ионова ТИ, Городокин Г. и др. Научное наследие А.А. Максимова: сто лет спустя. *Клеточная терапия и трансплантация.* 2009;1(3) / 2010;1(4):31–34.
11. Мельниченко ВЯ, Шорохов НС, Саржевский ВО, Федоренко ДА. Stammzelle, унитарная теория гемопоэза и научное наследие профессора Александра Александровича Максимова (к 150-летию со дня рождения). *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2024;19(2):174–178.
12. История кафедры гистологии с курсом эмбриологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (1868–2018). Под ред. И.А. Одинцовой. СПб.: ВМедА, 2018.
13. Русакова СЭ, Одинцова ИА, Русакова ВА. Профессор А.А. Максимов: неизвестные факты биографии (к 150-летию со дня рождения). В кн. *Вопросы морфологии XXI века.* СПб.: ДЕАН, 2024. Вып. 8. С. 10–16.
14. Maximow AA. Experimentelle untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Jena: Fischer; 1902.
15. Maximow AA. Morphology of the mesenchymal reactions. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 1927;4:557–606.
16. Клишов АА. Гистогенез и регенерация тканей. Л.: Медицина, 1984.
17. Данилов РК, Боровая ТГ, Клочков НД. Экспериментально-гистологический анализ гистогенеза и регенерации тканей (некоторые итоги XX в. и перспективы дальнейших исследований). *Морфология.* 2000;117(4):7–16.
18. Данилов РК. Общие принципы клеточной организации, развития и классификации тканей. В кн.: *Руководство по гистологии.* Под ред. Р.К. Данилова. 2-е изд. СПб.: «СпецЛит», 2011. Т. 1. С. 98–123.
19. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *Am J Pathol.* 2006;169(2):338–346. DOI: 10.2353/ajpath.2006.060312
20. Ramalho-Santos M, Willenbring H. On the Origin of the Term “Stem Cell”. *Cell Stem Cell.* 2007;1(1):35–38.
21. Maehle AH. Ambiguous cells: the emergence of the stem cell concept in the nineteenth and twentieth centuries. *Notes Rec R Soc Lond.* 2011;65(4):359–378.
22. Haeckel E. *Natürliche Schöpfungsgeschichte.* Georg Reimer; Berlin, 1868. 15th lecture.
23. Haeckel E. *Anthropogenie oder Entwicklungsgeschichte des Menschen.* 3rd edn. Wilhelm Engelmann; Leipzig, 1877.
24. Haecker V. Die Kerntheilungsvorgänge bei der Mesoderm- und Entodermbildung von Cyclops. *Archiv für mikroskopische Anatomie.* 1892;39:556–581.

Деев Р.В.

Теоретическое и практическое значение открытия иерархической организации гемоцитопоза

25. Boveri T. Ueber die Entstehung des Gegensatzes zwischen den Geschlechtszellen und den somatischen Zellen bei *Ascaris megalocephala*, nebst Bemerkungen zur Entwicklungsge-
schichte der Nematoden. Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiolo-
gie in München. 1892;8:114–125.
26. Максимов АА. К вопросу о патологической регенерации семенной железы. Диссер-
тация на степень доктора медицины. СПб.: 1898.
27. Pappenheim A. Ueber Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten. *Virchows Archiv
für pathologische Anatomie*. 1896;145:587–643.
28. Рочев ЕС, Деев РВ. Становление унитарной модели гемоцитопоза. В кн.: Вопросы
морфологии XXI века. СПб.: ДЕАН, 2015. Вып. 4. С. 18–23.
29. Samkiewitz C. Alexander Maximows Beitrag zur Theorie der monophyletischen Blutent-
stehung. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. St.-Elisa-
beth-Hospital in Bochum. 1998.
30. Neumann E. Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung, Vorläufige Mit-
theilung. *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften*. 1868;6(44):689–692.
31. Maximow AA. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutele-
mente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere (Demon-
strationsvortrag, gehalten in der außerordentlichen Sitzung der Berliner Hämatologischen
Gesellschaft am 1. Juni 1909). *Folia Haematologica*. 1909;8:125–134.
32. Neumann E. Hämatologische. Studien III. Leukozyten und Leukämie, *Virch. Arch.* 1912;
207:379–412.
33. Чертков ИЛ, Воробьев АИ. Современная схема кроветворения. *Проблемы гематоло-
гии и переливания крови*. 1973;18(10):3–13.
34. Bernitz JM, Kim HS, MacArthur B, et al. Hematopoietic Stem Cells Count and Remember
Self-Renewal Divisions. *Cell*. 2016;167(5):1296–1309.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.022
35. Kim S, Kim N, Presson AP, et al. Dynamics of HSPC repopulation in nonhuman primates
revealed by a decade-long clonal-tracking study. *Cell Stem Cell*. 2014;14(4):473–485. DOI:
10.1016/j.stem.2013.12.012
36. Maximow AA. Über undifferenzierte Blutzellen und mesenchymale Keimlager im
erwachsenen Organismus. *Klin. Wochensh.* 1926;5:2193–2199.
37. Рукопись лекции А.А. Максимова [без заголовка]. Scientific papers and drawings of Al-
exander A. Maximow. Department of Special Collections. The Joseph Regenstein Library,
the University of Chicago.
38. Maximow AA. Bindegewebe und blutbildendes Gewebe. Handb. d. mikr. Anat. d. Menschen.
Herausgegeb. von W. v. Mollendorf. Bd. I/II, Berlin; 1927.
39. Бозо ИЯ, Деев РВ, Пинаев ГП. «Фибробласт» — специализированная клетка или
функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения. *Цитология*. 2010;
52(2):99–109.
40. Liu M, Gomez D. Smooth Muscle Cell Phenotypic Diversity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*
2019;39(9):1715–1723.
41. Prof. Maximov, scientist, dead. New York Times, 5.12.1928.
42. Хайруллин РМ. Унитарная теория кроветворения Александра Максимова — новые
концепции и старые факты. В кн.: Вопросы морфологии XXI века. СПб.: ДЕАН, 2018.
Вып. 5. С. 81–84.
43. Заварзин АА. Очерки по эволюционной гистологии крови и соединительной ткани.
Избранные труды. Т. 4. М. — Л.: 1953.

Об авторе

Роман Вадимович Деев — к.м.н., доцент, исполняющий обязанности директора
НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петров-
ского».

About the author

Roman V. Deev — Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Acting Director of the A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the B.V. Petrovsky Russian State Scientific Center of Surgery.

Вклад автора

Р.Д. Деев — концепция, подготовка и редактирование статьи.

Author contribution statement

Roman V. Deev — concept, preparation and editing of the article.

<https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-54-60>

Основоположники трансплантации костного мозга: первая трансплантация в СССР

Т.А. Астрелина

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Россия, 123098, Москва, ул. Живописная, д. 46

Адрес для корреспонденции: t_astrelina@mail.ru

Аннотация

В статье представлена историческая справка об основоположниках трансплантации костного мозга, первой трансплантации в СССР, проведенной под руководством заведующего отделением врача-гематолога А.Е. Баранова, и последующих его достижениях.

Ключевые слова: трансплантация костного мозга, гемопоэтические стволовые клетки, основоположники, Баранов А.Е.

Благодарность: заведующей музеем ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Ефимовой И.Л. и заведующей отделением острой лучевой патологии и ее последствий (гематологическое) Давтян А.А. за предоставленную информацию.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Астрелина Т.А. Основоположники трансплантации костного мозга: первая трансплантация в СССР. *Регенерация органов и тканей*. 2026;4(3): 54–60. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-54-60>

Поступила 24.04.2026

Обработана 19.06.2026

Принята 22.06.2026

The founders of bone marrow transplantation: The first transplantation in the USSR

Tatiana A. Astrelina

Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Russia, 123098, Moscow, Zhivopisnaya str., 46

Correspondence address: t_astrelina@mail.ru

Abstract

The article presents a historical reference about the founders of bone marrow transplantation, the first transplantation in the USSR carried out under the supervision of the department head, hematologist doctor Baranov A.E. and his subsequent achievements.

© Астрелина Т.А., 2026

Keywords: bone marrow transplantation, hematopoietic stem cells, founders, Baranov A.E.

Acknowledgements: Thank you to I.L. Efimova, Head of the Museum at the State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, and A.A. Davtyan, Head of the Department of Acute Radiation Pathology and Its Consequences (Hematology), for providing the information.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interests.

Funding: this research received no external funding.

For citation: Astrelina T.A. The founders of bone marrow transplantation: The first transplantation in the USSR. *Tissue and organ regeneration*. 2026;4(3): 54–60. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-54-60>

Received 24.04.2026

Revised 19.06.2026

Accepted 22.06.2026

Введение

Трансплантация костного мозга (ТКМ) — фундаментальный метод современной онкогематологии, который позволяет решить проблему, недоступную другим видам лечения: полностью заменить патологически измененное или разрушенное кроветворение пациента. Ежегодно в мире проводится более 200 тысяч трансплантаций костного мозга и кроветворных стволовых клеток.

После взрыва атомной бомбы в Японии в конце Второй мировой войны многие ученые стали изучать пути защиты людей от ионизирующей радиации. В 1956 г. Д. Барнс и Дж. Лоутит наблюдали антилейкемическое действие трансплантированного гомогенизированного костного мозга в эксперименте на лабораторных животных (мышях) [1]. Эти ученые также заметили, что животные, которые получили аллогенные костномозговые клетки, в отличие от получивших сингенные клетки, умерли от «wasting disease» (истощающей болезни), реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

В 1957 г. Эдвард Донналл Томас (1920–2012), американский врач-трансплантолог, почетный профессор Вашингтонского университета и Онкологического исследовательского центра Фреда Хатчинсона в США, впервые в мире сообщил о трансплантации костного мозга пациентам для восстановления гемопоэза после воздействия тотального облучения и/или токсического действия лекарственных препаратов, основываясь на концепции, что костный мозг при инфузии должен восстановить кроветво-

рение (гемопоэз) у пациентов с острым лейкозом, получивших летальную дозу облучения [2]. В этом исследовании были описаны данные двух пациентов с острым лимфобластным лейкозом, которым была выполнена сингенная трансплантация костного мозга после применения ионизирующего излучения в больших дозах. Гемопоэз восстановился у обоих больных, но они вскоре погибли от рецидива лейкоза. В 1990 году Эдвард Донналл Томас получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине с Джозефом Мюрреем (который занимался трансплантацией почки) за разработку методов клеточной и органной трансплантации.

В 1959 году Г. Мате и соавт. описали трансплантацию аллогенного костного мозга у пациентов с острой лучевой болезнью, в результате у выживших больных гемопоэз восстановился за счет аутологичных стволовых клеток [3].

Современная концепция гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) была заложена благодаря новаторскому исследованию канадских ученых Джеймса Тилла и Эрнеста Маккалоха [4]. Джеймс Тилл (биофизик) и Эрнест Маккалох (гематолог) в начале 1960-х годов провели серию экспериментов, которые стали первым экспериментальным доказательством существования стволовых клеток. Их эксперименты продемонстрировали, что ГСК способны формировать гемопоэз — систему кроветворения. Проведенные эксперименты на лабораторных животных — мышях после радиационного облучения показали, что клетки костного мозга могут пролиферировать и дифференцироваться в различные

линии клеток крови с образованием колоний в селезенке, при этом каждая колония происходила из одной клетки костного мозга, авторы предположили, что из стволовой клетки [4, 5]. Они разработали первый «клональный *in vivo*» метод получения колониеобразующих единиц селезенки (КОЕ-S) для выявления незрелых клеток-предшественников в костном мозге мышей, способных продуцировать колонии мегакариоцитов, гранулоцитов, эритроцитов и макрофагов в селезенке облученных животных [4]. В другом исследовании ими было показано, что КОЕ-S мультипотентны и способны к самообновлению [6].

В 1969 году Тилл и Маккалох получили Канадскую международную премию Гэрндера за разработку метода определения колоний селезенки для измерения способности нормальных и опухолевых клеток пролиферировать и дифференцироваться в организме. В 2005 году ученые были удостоены премии Альберта Ласкера за фундаментальные медицинские исследования — одной из самых престижных наград в области медицины в США. Открытие ГСК дало основание переосмыслить традиционные представления о происхождении гемопоэза.



Рис. 1. Врач-гематолог А.Е. Баранов

Источник: фотографии предоставлены музеем ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

Fig. 1. Hematologist Dr. A.E. Baranov

Sources: the photographs were provided by the museum of the Federal State Budgetary Institution of the State Research Center Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia

В 1965 г. Г. Мате впервые описал у пациента длительное приживание донорского костного мозга от сиблинга, продемонстрировав наличие донорского химеризма, отсутствие отторжения трансплантата и наличие антилейкемического эффекта. Хотя трансплантация сама по себе была успешной, пациент в итоге умер от вирусной инфекции на фоне хронической РТПХ [7].

В 1970 г. М. Бортин опубликовал результаты 203 трансплантаций костного мозга, выполненных в период с 1958 по 1968 г., и только трое пациентов были живы на момент данного сообщения [8]. Основными причинами летальности больных были неприживание трансплантата, РТПХ и рецидив заболевания. В результате немногие центры продолжили заниматься данной проблемой и количество выполняемых трансплантаций резко снизилось.

Большим этапом дальнейшего развития трансплантаций костного мозга стало открытие системы гистосовместимости (HLA-системы) учеными Жаном Доссе (1958) и Йоном ван Рудом (1968) [9]. Выявление HLA-идентичного сиблинга и использование его как донора костного мозга существенно снизило риск отторжения трансплантата и тяжелых форм РТПХ у реципиентов, которым трансплантировался подобранный по HLA-системе костный мозг. С помощью экспериментов на животных (собаки, мыши) были разработаны режимы предтрансплантационной подготовки больных — реципиентов костного мозга (кондиционирования) с использованием тотального облучения тела и профилактики РТПХ после трансплантации с использованием метотрексата.

Основоположники трансплантации костного мозга в СССР

Александр Евгеньевич Баранов (1938–2016) — врач-гематолог, доктор медицинских наук, основоположник трансплантации костного мозга в СССР — родился 18 марта 1938 года в Ялте. В 1961 г. с отличием окончил Крымский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело» (рис. 1).

С 1961 по 1963 г. Александр Евгеньевич учился в клинической ординатуре Института медицинской радиологии Академии медицинских наук СССР, затем с 1963 по 1966 г. являлся аспирантом кафедры терапии Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей

(ЦОЛИУВ). В 1967 г. он защитил кандидатскую диссертацию по теме: «Некоторые механизмы нарушения тромбопоэза при лейкозах». Александр Евгеньевич был непосредственным учеником И.А. Кассирского и сформировался как гематолог в его клинике. Все последующие годы его самостоятельной работы показали, что он являлся достойным преемником и продолжателем традиций этой лучшей гематологической школы в нашей стране.

С 1967 по 1969 г. А.Е. Баранов заведовал терапевтическим отделением Центральной клинической больницы № 2 Министерства путей сообщения (МПС).

За период с 1969 по 1999 г. Александр Евгеньевич создал на базе клиники Института биофизики Минздрава СССР (ИБФ МЗ СССР, московская больница № 6, сейчас — ФГБУ ГНЦ — ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России) лучшее в стране, передовое гематологическое отделение — терапевтическое отделение отдела № 4 и работал заведующим этим отделением, основными задачами которого являлись оказание экстренной и плановой медицинской помощи при острых профзаболеваниях, острой лучевой болезни и клиническое изучение новых радиозащитных, лекарственных препаратов. С 1972 по 1976 г. А.Е. Баранов был внештатным главным терапевтом 3-го Главного управления при Минздраве СССР. Постоянно занимался консультативной работой. Инновационные достижения отделения № 4 с применением новых методов лечения лейкозов в нашей стране и сегодня вызывают восхищение [10].

В области трансплантации костного мозга **2 января 1975 года была проведена первая в СССР аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ)** пациентке с тяжелой апластической анемией после подготовки циклофосфаном 200 мг/кг от HLA-идентичного родственного донора под руководством Александра Евгеньевича Баранова. Приживление трансплантата было доказано образованием химеры (на 18-й день после ТКМ при цитогенетическом исследовании: 97% митозов в костном мозге больной имели донорский мужской кариотип). Позже пациентка умерла от инфекции.

Под непосредственным руководством А.Е. Баранова были также проведены первые в нашей стране трансплантации сингенного, аутологичного костного мозга после высокодозной химио-

терапии (подготовка реципиентов большими дозами цитостатических препаратов) и тотального гамма-облучения в дозах 10–12 Гр [10, 11, 12, 13]. Важной научно-практической разработкой явились предложенные А.Е. Барановым совместно с Е.К. Пяткиным калибровочные кривые для оценки дозы общего равномерного гамма-облучения.

Позже, уже в 1991 году, в Санкт-Петербурге под руководством руководителя отделения трансплантации костного мозга для онкологических заболеваний в НИИ онкологии им. профессора Н.Н. Петрова МЗ СССР Бориса Владимировича Афанасьева успешно проведена **первая в СССР аллогенная успешная трансплантация костного мозга ребенку**: мальчику с острым лимфобластным лейкозом пересадили клетки брата [14].

А.Е. Баранов вместе с коллегой А.Н. Смирновым получили авторское свидетельство за усовершенствование иглы для биопсии костного мозга.

Александр Евгеньевич получил авторское свидетельство комиссии Фармакологического комитета по оценке препаратов для профилактики и лечения лучевой болезни. В 1976 г. за внедрение в практику этих препаратов для профилактики и лечения острой лучевой болезни ему была объявлена благодарность Минздрава СССР и присвоена государственная награда — медаль «За трудовую доблесть».

В 1983 г. А.Е. Баранов защитил диссертацию на соискание степени доктора медицинских наук.

В 1986 г. впервые в мире под руководством А.Е. Баранова были испытаны миелостимуляторы — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) для лечения острой лучевой болезни во время лечения пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС. Также были проведены 13 аллогенных трансплантаций костного мозга. Этот опыт позволил определить уровни доз облучения, при которых показана трансплантация аллогенного костного мозга (более 9,0 Гр), критерии подбора доноров (HLA-идентичные сибсы), а также очертить круг противопоказаний, к которым относятся несовместимые с жизнью внекостномозговые поражения (рис. 2) [15]. В этот период Александр Евгеньевич Баранов совместно с американским ученым Робертом Гейлом оказывали помощь жертвам радиационного



Рис. 2. А.Е. Баранов и медицинский персонал во время лечения пациентов после аварии Чернобыльской АЭС
Источник: фотография предоставлены музеем ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

Fig. 2. A.E. Baranov and medical staff during the treatment of patients after the Chernobyl accident
Sources: the photographs were provided by the museum of the Federal State Budgetary Institution of the State Research Center Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia



Рис. 3. А.Е. Баранов и Роберт Гейл, 1986 г.
Источник: фотография предоставлены музеем ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

Fig. 3. A.E. Baranov and Robert Gale, 1986.
Sources: the photographs were provided by the museum of the Federal State Budgetary Institution of the State Research Center Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia

заражения, произошедшего во время аварии на Чернобыльской АЭС, в области трансплантации костного мозга (рис. 3). За активное участие в оказании помощи пострадавшим при аварии на Чернобыльской АЭС А.Е. Баранов был награжден орденом Трудового Красного Знамени.

А.Е. Баранов являлся соавтором ряда инструкций по испытанию препаратов, методам диагностики и терапии острой лучевой болезни человека, трансплантации костного мозга и методам заместительной терапии при депрессиях кроветворения [16].

Состоял членом секций Ученого совета 2-х отделов ИБФ МЗ СССР, Ученого совета ИБФ, Ученого совета по защите диссертаций при Центральном научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови (ЦНИИГПК), экспертного совета ВАК.

Характерными чертами научной деятельности А.Е. Баранова являлись глубина и критичность

анализа, полная осведомленность и творческое использование литературных источников, высокая требовательность к себе и подчиненным, сочетающаяся с сердечным участием к больным и длительной борьбой за сохранение их жизни. Важнейшая и замечательная черта Александра Евгеньевича как врача заключалась в неуклонном, подчас даже жертвенном стремлении сделать все возможное и невозможное для тяжелого пациента. Под его руководством всегда применялись все силы и знания, а также наиболее передовые и зачастую совершенно новые подходы в онкогематологии.

Александр Евгеньевич систематически занимался педагогической работой, постоянно читал лекции по общей и радиационной гематологии, а также по общей терапии для врачей медико-санитарных частей 3-го Главного управления при Минздраве СССР.

А.Е. Баранов являлся признанным международным сообществом специалистом в области радиационной гематологии. На протяжении многих лет сотрудники возглавляемого им отделения принимали участие в крупных международных проектах, плодотворно сотрудничали с Университетами г. Ульм (ФРГ), г. Роттердам (Нидерланды) и др. А.Е. Баранов принимал участие

в международных конференциях, выступал с докладами. В качестве эксперта А.Е. Баранов, его ученики и сотрудники неоднократно выезжали для оказания помощи пострадавшим в различных радиационных авариях (Токаимура и др.).

А.Е. Баранов являлся автором около 200 научных работ, в том числе опубликованных в международных изданиях, глав в монографиях. Под его руководством защищены 5 кандидатских диссертаций.

Деятельность Александра Евгеньевича Баранова и созданной им школы заложила краеугольный камень в освоении современных подходов к лечению онкогематологических заболеваний в нашей стране, позволив в большом проценте случаев достичь победы над болезнью, излечить пациента и улучшить качество его жизни.

Умер А.Е. Баранов 29.07.2016 года и похоронен на Митинском кладбище г. Москвы. Александр Евгеньевич останется прежде всего как пионер трансплантации в отечественной гематологии. Как-то, выступая на конференции, он сказал: «Высшая награда врачу — вылечить больного от смертельного заболевания. Это вызов природе вещей. Трансплантация аллогенного костного мозга, безусловно, является таким вызовом» [17].

Литература

1. Barnes D, Loutit JF. Treatment of murine leukaemia with x-rays and homologous bone marrow. *Br J Haematol.* 1957;3:241–252.
2. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257:491–496. DOI: 10.1056/NEJM195709122571102
3. Mathe G, Jammet H, Pendic B, Schwarzenberg L, Duplan JF, Maupin B, et al. Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after 960 accidental high dosage irradiation. *Revue Francaise d'Etudes Cliniques et Biologiques.* 1959;4:226–238.
4. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiation Research* 1961;14:213–222. DOI: 10.2307/3570892
5. Nur Afizah Yusoff, Zariyantey Abd Hamid, Siti Balkis Budin, Izatus Shima Taibet. Hematopoietic stem cell discovery: unveiling the historical and future perspective of colony-forming units assay. *PeerJ.* 2025;DOI 10.7717/peerj.18854 3/30
6. Siminovitch L, McCulloch EA, Till JE. The distribution of colony-forming cells among spleen colonies. *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 1963;62:327–336. DOI: 10.1002/jcp.1030620313
7. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. Successful allogenic bone marrow transplantation in man: chimerism, induced specific tolerance, and possible anti-leukemic effects. *Blood.* 1965;25(2):179–196.
8. Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation.* 1970;9(6):571–587. DOI: 10.1097/00007890-197006000-00006

Астрелина Т.А.

Основоположники трансплантации костного мозга: первая трансплантация в СССР

9. Рукавицын О.А. Гематология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 784 с. ISBN 978-5-9704-5270-7
10. Об определении эквивалентной дозы на костный мозг при общем неравномерном облучении человека (1974). Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины». 2016;1:364–376.
11. Восстановление положения пострадавших при аварийной ситуации и дозовых нагрузок на отдельные участки тела (по данным биологической и физической дозиметрии) (1974). Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины». 2016;2:353–368.
12. Баранов А.Е. и др. Проблемы гематологии. 1975;12:28–32.
13. Состояние почек при острой лучевой болезни (1977). Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины». 2016;2:394–399.
14. Черенева В.В. Петербурге умер глава Института детской гематологии и трансплантологии. Российская газета. 2020. 16 марта.
15. Прогнозирование тяжести поражения костного мозга по результатам цитогенетического исследования стимулированных ФГА культур лимфоцитов у лиц, подвергшихся случайному воздействию гамма-излучения (1987). Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины». 2016;2:445–457.
16. Особенности регенерации костного мозга у человека при неравномерном облучении, сочетающемся с местной радиационной травмой. Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины». 2016;1:475–486.
17. Памяти Александра Евгеньевича Баранова. Гематология и трансфузиология. 2016; 61(4):224.

Об авторе

Астрелина Татьяна Алексеевна — д.м.н., профессор, руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна».

Author

Tatiana A. Astrelina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Biomedical and Additive Technologies at the A.I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Вклад автора

Автор участвовал в подготовке публикации: получение информации, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution statement

The author participated in the preparation of the publication: obtaining information, writing and editing the article text, reviewing and approving the article text.

<https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-61-66>



Владимир Петрович Демихов — физиолог, хирург, трансплантолог

В.А. Ткачук^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, д. 1

² МОО «Общество регенеративной медицины», Россия, 119191, Москва, Ломоносовский проспект, д. 1

Адрес для корреспонденции: info@regmedru.com

Аннотация

Статья посвящена научному наследию Владимира Петровича Демихова — основоположника трансплантологии жизненно важных органов. В год 110-летия со дня рождения ученого актуально переосмыслить его достижения, опередившие свое время. В работе представлены важнейшие результаты исследований В.П. Демихова в 1940–1960-х годах — первая в мире экспериментальная внутригрудная гетеротопическая трансплантация сердца собаке, комплекса «сердце — легкие», изолированного легкого, операция по маммаро-коронарному шунтированию, а также разработки по сохранению изолированных органов и созданию прототипа искусственного сердца. Проанализированы возможные биологические механизмы снижения реакции отторжения — в частности, роль перекрестного кровообращения и химеризации иммунных клеток. Отражен непростой профессиональный путь В.П. Демихова. Показан вклад ученого в смежные области — в том числе в создание прообраза банка трансплантируемых органов. В заключительной части обозначена актуальность наследия В.П. Демихова для современной трансплантологии, особое внимание уделено перспективному направлению интеграции трансплантологии с регенеративной медициной и биоинженерией. Проанализированы преимущества и ограничения стволовых и прогениторных клеток как объектов для создания персонализированных тканей и органов.

Ключевые слова: трансплантология, В.П. Демихов, пересадка органов, иммуносупрессоры, регенеративная медицина

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

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ткачук В.А. Владимир Петрович Демихов — физиолог, хирург, трансплантолог. *Регенерация органов и тканей*. 2026;4(3): 61–66. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-61-66>

Поступила 09.07.2026

Обработана 06.08.2026

Принята 06.08.2026

Vladimir Petrovich Demikhov — physiologist, surgeon, transplantologist

Vsevolod A. Tkachuk^{1,2}

¹ Lomonosov Moscow State University, Russia, 119234, Moscow, Leninskie Gory, 1

² Society for regenerative medicine, Russia, 119191, Moscow, Lomonosovsky ave., 27/1

Correspondence address: info@regmedru.com

Abstract

The article is devoted to the scientific legacy of Vladimir Petrovich Demikhov, the founder of vital organ transplantation. On the occasion of the 110th anniversary of the scientist's birth, it is particularly relevant to re-evaluate his achievements, which were far ahead of their time.

The paper presents the most important results of V. P. Demikhov's research in the 1940s–1960s: first experimental intrathoracic heterotopic heart transplantation in a dog, transplantation of the heart-lung complex and an isolated lung, mammary-coronary bypass surgery, as well as developments in preserving isolated organs and creating a prototype artificial heart. The article analyses possible biological mechanisms for reducing the rejection reaction — in particular, the role of cross-circulation and chimerisation of immune cells.

The account reflects V. P. Demikhov's challenging professional path and highlights the scientist's contribution to related fields, including the creation of a prototype organ bank for transplantation. In the final part, the relevance of V. P. Demikhov's legacy for modern transplantation is emphasised, with special attention paid to the promising direction of integrating transplantation with regenerative medicine and bioengineering. The advantages and limitations of stem and progenitor cells as tools for creating personalised tissues and organs are analysed.

Keywords: transplantation, V.P. Demikhov, organ transplantation, immunosuppressants, regenerative medicine

Conflict of interests: the author has been the editor-in-chief of the journal “Regeneration of Organs and Tissues” since 2023, but is not involved in the decision to publish the article. The article has undergone the peer-review process adopted by the journal.

Funding: this research received no external funding.

For citation: Tkachuk V.A. Vladimir Petrovich Demikhov — physiologist, surgeon, transplantologist. *Tissue and organ regeneration*. 2026;4(3): 61–66. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-61-66>

Received 09.07.2026

Revised 06.08.2026

Accepted 06.08.2026

В 2016 году мировая и российская наука отмечали 100-летие со дня рождения основоположника трансплантологии Владимира Петровича Демихова, выдающегося советского хирурга и физиолога. Научная деятельность В.П. Демихова в 1940–1960-х годах позволила предположить существование биологических механизмов, способных снижать тканевую несовместимость и выраженность реакции отторжения

трансплантата без применения иммуносупрессивных препаратов. Иммуносупрессоры — это группа лекарственных препаратов, подавляющих активность иммунной системы, применяется для преодоления отторжения органов при трансплантации. Они появились в начале 1960-х годов и сейчас успешно применяются при пересадке органов и тканей, но их действие снижает продолжительность жизни больного

после перенесенной операции, так как обрекают его жить с подавленным иммунитетом.

В год 110-летия со дня рождения В.П. Демихова особенно уместно обратиться к научному наследию выдающегося ученого, заложившего основы трансплантологии жизненно важных органов задолго до внедрения циклоспорина и других иммуносупрессивных препаратов.

Как все новое и непонятное, его работа в течение десятилетий не принималась современниками, жизнь была нелегкой. Тем более уместно вспомнить об этой достойной жизни нашего выдающегося соотечественника

Мой учитель академик Сергей Евгеньевич Северин говорил нам, своим студентам: «Корни науки горьки, зато плоды ее кислы». Затем разъяснял, что ученый-экспериментатор не всегда добивается того, к чему стремился долгие годы, и если удача случается, то признание его труда часто приходит с большим опозданием, иногда после завершения жизненного пути.

Учебу на кафедре физиологии МГУ, где С.Е. Северин работал в 1930–1940 годах, проходил студент В.П. Демихов, ныне известный всему миру как основоположник науки трансплантологии. Жизненный путь этого замечательного ученого может являться иллюстрацией горьких размышлений его профессора.

Владимир Петрович Демихов родился 18 июля 1916 года на хуторе Кулики Царицынской губернии (ныне это Волгоградская область). Отец, Петр Яковлевич, погиб во время Гражданской войны в 1919 году. Мать, Доминика Александровна, вырастила троих детей, все они получили высшее образование. Владимир Петрович учился в ремесленном училище, затем в 1934 году был направлен на учебу на биологический факультет Воронежского университета. Там сконструировал компактный инжектор Брюхоненко (аппарат искусственного кровообращения) и имплантировал его собаке, с которой она прожила несколько часов. Профессор С.С. Брюхоненко добился перевода талантливого студента на биологический факультет МГУ, который Владимир Петрович окончил по кафедре физиологии животных в 1940 году.

Во время Великой Отечественной войны был военным врачом-патологоанатомом в действующей



Рис. 1. В.П. Демихов с сестрой и братом

Fig. 1. V. P. Demikhov with his sister and brother

армии. В 1947–1955 годах работал в Институте хирургии имени А.В. Вишневского, в 1955–1960 годах — на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии 1-го Московского медицинского института, в 1960–1986 годах — в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского.

Умер В.П. Демихов в 1998 году, похоронен на Ваганьковском кладбище. На могиле установлен бюст ученого и памятная плита, на которой надпись «Хирург Демихов Владимир Петрович. Основоположник трансплантологии жизненно-важных органов». И его слова «Я стремился в своих экспериментах сделать все для человека».

Что же оставил после себя В.П. Демихов? Научное наследие В.П. Демихова включает целый ряд новаторских экспериментальных операций. В 1946 году в опытах на собаках он впервые в мире выполнил пересадку сердца, а затем — комплекса «сердце — легкие» (рис. 2). В 1947 году им была осуществлена первая в мире трансплантация изолированного легкого, в 1948 году — пересадка сердца без применения аппарата искусственного кровообращения, а в 1954 году — операция по пересадке второй головы собаке (рис. 3) [1].

Все эти опыты проводились за десятки лет до появления иммуносупрессоров, без которых не обходится современная трансплантология, но уже в те годы было хорошо известно об отторжении чужеродных органов, о тканевой несовместимости из-за антигенных различий между донором и реципиентом. Поэтому свои результаты В.П. Демихову было трудно публиковать, материалы вызывали сомнения, а их автор — подозрения в трюкачестве. Тем не менее



Рис. 2. В.П. Демихов на прогулке с собакой Гришкой. Собака со вторым, дополнительным сердцем и пересаженным легким без иммуносупрессии прожила 142 дня. 1962 г. [2]

Fig. 2. V.P. Demikhov with Grishka on a walk. The dog lived with a second, additional heart and a transplanted lung without immunosuppression for 142 days. 1962 [2]



Рис. 3. Одна из двухголовых собак В.П. Демихова [3]

Fig. 3. One of V. P. Demikhov's two-headed dogs.[3]

животные жили с пересаженными органами дни, недели и месяцы.

Перед операцией В.П. Демихов проводил перекрестное кровообращение между собакой-реципиентом и собакой-донором в течение нескольких часов. Можно предположить, что перекрестное кровообращение способствовало временной химеризации иммунных клеток, а продолжительный контакт иммунных систем донора и реципиента снижал выраженность реакции «реципиент против трансплантата». Вместе с тем этот эффект мог быть обусловлен и другими, пока недостаточно изученными механизмами.

В 1960 году В.П. Демихов издает свои работы в виде книги «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте». Это была первая в мире монография по трансплантологии. Она была переведена на несколько языков, издана в Нью-Йорке, Берлине и Мадриде. А в это время ее автор у себя на родине обвинялся в шарлатанстве, его лабораторию в подвале Института имени Н.В. Склифосовского пытались закрыть. В этот период 47-летний младший научный сотрудник В.П. Демихов обратился на кафедру физиологии биологического факультета МГУ с просьбой допустить его к защите кандидатской диссертации. Однако ученый совет, высоко оценив представленные результаты, присудил ему ученую степень доктора биологических наук.

По отзывам официального оппонента профессора П.И. Андросова, книга «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте» потянула бы на шесть докторских диссертаций. Она потянула на большее — В.П. Демихов вошел в пантеон великих ученых XX века. Параллельно с этой работой он сделал поразительно много для смежных медицинских дисциплин, ибо «стремился своим экспериментом сделать все для человека».

Так, в 1953 году В.П. Демихов первым в мире в эксперименте выполнил маммаро-коронарное шунтирование. После этого собаки жили от 3 до 7 лет. Данную методику он применил на трупном материале, чем была доказана возможность маммаро-коронарного шунтирования в клинике [1]. Спустя 35 лет после первого сообщения об этой операции, в 1988 году, В.П. Демихов с группой хирургов был удостоен Государственной премии СССР «за разработку и внедрение в клиническую практику методов хирургического лечения ишемической болезни сердца».

В течение всей жизни В.П. Демихов разрабатывал методы сохранения изолированных органов. С этой целью он впервые выделил комплекс «легкие — брюшина» одним блоком с работающим сердцем. Жизнедеятельность комплекса поддерживалась многие часы при температуре +38–39 °С путем искусственной вентиляции легких, а также введением питательных веществ через пищевод и желудок. Он подключал к одной собаке до четырех комплексов, взятых от других собак, сохраняя их в функциональном состоянии до 7 суток [1].

В.П. Демихов оживлял трупное сердце человека через 2,5–6 часов после смерти, подключая его к кровеносной системе собак, обезьян или свиней. Тем самым В.П. Демихов заложил основы концепции банка жизнеспособных органов для последующей трансплантации.

В.П. Демихову принадлежит один из ранних приоритетов в разработке искусственного сердца (рис. 4). В книге *Artificial Organs*, опубликованной в 1965 году, Виллем Колф отмечал, что первым исследователем, предпринявшим в 1937 году попытку имплантации механического сердца в организм, был советский ученый В.П. Демихов.

Трансплантация донорских сердца, почек, печени, легких и других органов при ряде тяжелых заболеваний остается все еще единственным эффективным способом спасения жизни больного. Распространение этого способа лечения ограничивается нехваткой подходящих доноров, а на продолжительность жизни больных после операции негативно влияет необходимость применения иммуносупрессоров для преодоления реакции отторжения, сопряженной с повышенным риском инфекционных осложнений и токсических эффектов. Стоило бы изучить опыт В.П. Демихова, который жил в эпоху отсутствия этих препаратов, а также разрабатывать новые, прежде всего биологические, методы преодоления реакции иммунной несовместимости клеток и тканей, основываясь на современных знаниях иммунологии.



Рис. 4. Аппарат искусственного кровообращения, сконструированный В.П. Демиховым и предназначенный для: а) оживления трупного сердца с целью его пересадки и б) реанимации умирающих в машинах скорой помощи. 1960-е гг. [4]

Fig. 4. Heart-lung machine designed by V.P. Demikhov and intended for: a) revitalization of a cadaveric heart for the purpose of its transplantation and b) resuscitation of those dying in ambulances. 1960s [4]

Несомненные успехи ожидаются и в создании искусственных и биоинженерных органов, однако материалы, из которых создаются полностью искусственные имплантаты, могут сохранять признаки чужеродности и вызывать нежелательные реакции организма. Представляется, что одним из самых перспективных методов, которые придут в трансплантологию, будут методы биоинженерии, основанные на конструировании органов и тканей из стволовых, прогениторных и стромальных клеток пациента. Они позволят отменить длительную иммуносупрессию и понятие чужеродности. Первые клинические успехи в конструировании методами биоинженерии с последующей успешной их трансплантацией (зубы, уретра, хрящи и костная ткань, трахеи, клапаны сердца, кровеносные сосуды и др.) свидетельствуют о перспективности сотрудничества специалистов регенеративной медицины и трансплантологов.

Литература

1. Демихов В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. М.: Медгиз, 1960.

Ткачук В.А.

Владимир Петрович Демихов — физиолог, хирург, трансплантолог

2. Глянцев С.П., Максимов Е.С., Гордеева М.В. Феномен Демихова. В Институте им. Н.В. Склифосовского (1960–1986 гг.). Пес Гришка прожил со вторым, дополнительным сердцем и пересаженным легким без иммуносупрессии 142 дня (1962 г.). Трансплантология. 2022;14(1):98–114. DOI: 10.23873/2074-0506-2022-14-1-98-114
3. Глянцев С.П. Феномен Демихова. «Пересадка жизненно-важных органов в эксперименте» (1960). Гомопластическая пересадка органов: изолированного сердца, изолированного легкого, почек, головы, половин туловища и целого туловища. Трансплантология. 2017;9(3):268–278. DOI: 10.23873/2074-0506-2017-9-3-268-278
4. Ревитшвили А.Ш., Демихова О.В. (ред.) Владимир Петрович Демихов. 100 лет со дня рождения (1916–1998): Фотоальбом. М.: ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; 2016.

Об авторе

Ткачук Всеволод Арсеньевич — академик, главный редактор журнала «Регенерация органов и тканей», президент МОО «Общество регенеративной медицины»; декан факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова.

Author

Vsevolod A. Tkachuk — Full Member of RAS, Editor-in-Chief “Tissue and Organ Regeneration”, President of the Society for Regenerative Medicine; Dean of the Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University.

Вклад автора

В.А. Ткачук — разработка концепции, подготовка и утверждение рукописи

Author contribution statement

V.A. Tkachuk — concept development, manuscript preparation and approval

<https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-67-89>



Тканеинженерные конструкции на основе биodeградируемых скаффолдов: история, современное состояние и клиническое применение

Ю.Б. Басок^{1,*}, А.Д. Белова¹, А.А. Мосолова^{1,2}, Е.Г. Кузнецова¹, Е.А. Немец¹, С.В. Готье^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 123192, Москва, ул. Щукинская, д. 1

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

* Адрес для корреспонденции: bjb2005@mail.ru

Аннотация

В современной биомедицине тканевая инженерия рассматривается как одно из ключевых междисциплинарных направлений, тесно связанное с регенеративной медициной и объединяющее достижения клеточной биологии, материаловедения, биоинженерии и механобиологии, ориентированное на создание тканеинженерных конструкций (ТИК), способных восстанавливать, замещать или поддерживать функцию поврежденных тканей. Ключевым компонентом большинства ТИК являются биodeградируемые скаффолды, биомиметики внеклеточного матрикса, обеспечивающие пространственную организацию клеток и регулирующие клеточное поведение. В обзоре рассмотрены предпосылки становления тканевой инженерии, эволюция представлений о ТИК. Биodeградируемые скаффолды рассматриваются как ключевая платформа большинства современных тканеинженерных подходов и важнейший фактор их дальнейшего внедрения в клиническую практику. Обобщены данные о материалах, формах и технологиях получения скаффолдов, включая децеллюляризацию, электроспиннинг, криоструктурирование, 3D-печать и биопечать, а также представлены требования, предъявляемые к созданию ТИК в зависимости от ткани-мишени. Рассмотрены методы физико-химической и биологической оценки ТИК *in vitro* и *in vivo*, а также проблема стандартизации подходов к их исследованию. На примере ТИК хряща, печени и поджелудочной железы показаны возможности и ограничения современных тканеинженерных стратегий. Проанализированы основные барьеры клинической трансляции, включая васкуляризацию, иммуновоспалительные реакции, выбор клеточного источника, необходимость масштабирования производства и особенности регуляторного сопровождения. Обсуждены направления развития области, связанные с персонализированными конструкциями, преваскуляризацией, 3D-биопечатью и интеграцией с генными технологиями. Цель обзора — рассмотреть эволюцию, современное состояние и перспективы клинического применения ТИК на основе биodeградируемых скаффолдов.

Ключевые слова: тканевая инженерия, регенеративная медицина, скаффолд, биореактор, децеллюляризация, электроспиннинг, криоструктурирование, 3D-биопечать

Благодарности: авторы выражают благодарность BioRender.com за предоставление онлайн-сервиса по созданию рисунков.

Конфликт интересов: Готье С.В. является членом редакционного совета 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. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Финансирование: работа проведена за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00425, <https://rscf.ru/project/25-25-00425/>

Для цитирования: Басок Ю.Б., Белова А.Д., Мосолова А.А., Кузнецова Е.Г., Немец Е.А., Готье С.В. Тканеинженерные конструкции на основе биodeградируемых скаффолдов: история, современное состояние и клиническое применение. *Регенерация органов и тканей*. 2026;4(3): 67–89. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-67-89>

Поступила 09.07.2026

Обработана 31.07.2026

Принята 02.08.2026

Tissue-engineered constructs based on biodegradable scaffolds: history, current state and prospects of clinical application

Yulia B. Basok^{1,*}, Aleksandra D. Belova¹, Anastasia A. Mosolova^{1,2}, Evgenia G. Kuznetsova¹, Evgeniy A. Nemets¹, Sergey V. Gautier^{1,2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Russia, Moscow, 123182, Shchukinskaja str., 1

² The Sechenov University, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2

* Corresponding author: bjb2005@mail.ru

Abstract

Tissue engineering is one of the areas of regenerative medicine focused on the design and development of tissue-engineered constructs (TECs) capable of restoring, replacing, or supporting the function of damaged tissues. Biodegradable scaffolds — biomimetic analogues of the extracellular matrix that provide spatial organization of cells and modulate cellular behavior — constitute a key component of most TECs. This review examines the historical foundations of tissue engineering and the evolving concepts behind TECs. Biodegradable scaffolds are considered the principal platform for the majority of current tissue engineering approaches and a critical determinant of their future clinical translation. We summarize data on scaffold materials, forms, and fabrication technologies, including decellularization, electrospinning, cryostructuring, 3D-printing, and bioprinting, and outline the design requirements for TECs according to the target tissue. Methods for physicochemical and biological evaluation of TECs *in vitro* and *in vivo* are reviewed, together with challenges related to standardization of assessment protocols. Using cartilage, liver, and pancreas TECs as examples, we illustrate the capabilities and limitations of contemporary tissue engineering strategies. Major barriers to clinical translation are analyzed, including vascularization, immune-inflammatory responses, selection of cell sources, the need for scalable manufacturing, and regulatory considerations. Emerging directions in the field are discussed, such as personalized constructs, prevascularization strategies, 3D bioprinting, and integration with gene-based approaches. The aim of this review is to examine the evolution, current status, and clinical prospects of TECs based on biodegradable scaffolds.

Keywords: tissue engineering, regenerative medicine, scaffold, bioreactor, decellularization, electrospinning, cryostructuring, 3D bioprinting

Acknowledgments: the authors acknowledge the BioRender team for providing the online artwork creation service.

Conflicts of Interest: Gautier S.V. has been a member of the editorial board of the journal “Organ and Tissue Regeneration” since 2023, but had no role in the decision to publish this article. The article has passed the peer-review procedure adopted by the journal. The authors have not declared any other conflicts of interest.

Funding: The research was carried out at the expense of the Russian Science Foundation Grant No. 25-25-00425, <https://rscf.ru/project/25-25-00425/>

For citation: Basok Yu.B., Belova A.D., Mosolova A.A., Kuznetsova E.G., Nemets E.A., Gautier S.V. Tissue-engineered constructs based on biodegradable scaffolds: history, current state and prospects of clinical application. *Tissue and organ regeneration*. 2026;4(3): 67–89. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-67-89>

Received 09.07.2026

Revised 31.07.2026

Accepted 02.08.2026

Список сокращений:

БМКП — биомедицинский клеточный продукт

ВКМ — внеклеточный матрикс

ВТЛП — высокотехнологичный лекарственный препарат

МИ — медицинское изделие

МСК — мезенхимальные стромальные клетки

ТИК — тканеинженерная конструкция

Введение

Тканевая инженерия за последние десятилетия стала одним из ключевых направлений регенеративной медицины, объединив достижения клеточной биологии, материаловедения и биоинженерии для создания конструкций, способных восстанавливать, замещать или поддерживать функцию поврежденных тканей [1]. Ее становление было обусловлено не только стремлением к более физиологичному восстановлению тканей, но и объединением представлений биологии развития и регенерации с инженерными подходами к управлению клетками и их микроокружением. В этом смысле тканевая инженерия представляет собой междисциплинарную систему, сформировавшуюся на стыке клеточной биологии, биоматериаловедения, медицины, химии, механики и производственных технологий. В этом контексте тканевая инженерия рассматривается не как альтернатива

трансплантологии, а как самостоятельное направление, расширяющее возможности современной регенеративной медицины.

Сегодня тканеинженерные конструкции (ТИК) применяются не только как имплантируемые продукты, но и как платформы для моделирования заболеваний, тестирования лекарств, изучения клеточно-матриксных взаимодействий и разработки персонализированных технологий [2, 3]. Это расширило представления о тканевой инженерии — от простой комбинации клеток и носителя к созданию систем, воспроизводящих ключевые параметры клеточного микроокружения.

Важно, что клетки чувствительны к химическому составу скаффолда, а также к его физико-химическим и структурным характеристикам, включая жесткость, топографию поверхности,

пористость, скорость деградации и т.д. [4]. Механическая микроокружающая среда является одним из ключевых регуляторов клеточного поведения и тканеобразования. Она включает механические свойства самого скаффолда — жесткость, вязкоупругость, структуру и топографию поверхности, и внешние физические стимулы, такие как растяжение, сжатие, напряжение сдвига, гидростатическое давление и интерстициальный поток жидкости, воспринимаемые клетками посредством механизмов механотрансдукции [5–7]. Современные представления существенно расширили классическую триаду тканевой инженерии «клетки — скаффолд — сигнальные молекулы». Наряду с этими компонентами все большее значение придается механической микроокружающей среде, пространственной организации конструкции, динамике деградации матрикса и другим факторам, определяющим клеточное поведение и тканеобразование. При этом набор критически значимых компонентов зависит от конкретной тканеинженерной стратегии и ткани-мишени (рис. 1) [8].

Подчеркнем, что в scaffold-based подходах скаффолд задает структурные рамки формирования конструкции, влияет на распределение клеток, локальный массоперенос и сигналы микроокружения, тем самым существенно определяя траекторию созревания и ремоделирования ТИК [9]. Биodeградируемые скаффолды особенно важны, поскольку временно выполняют опорную функцию и затем замещаются собственным внеклеточным матриксом (ВКМ) формирующейся ткани.

Цель обзора — рассмотреть эволюцию, современное состояние и перспективы клинического применения ТИК на основе биodeградируемых скаффолдов.

Исторические предпосылки и формирование концепции тканевой инженерии

Тканевая инженерия сформировалась на стыке трансплантологии, клеточной биологии, материаловедения и хирургии. Ключевой предпосылкой ее развития стал дефицит донорских органов, ограниченность современных методов восстановления тканей, а также понимание того, что восстановление ткани определяется не только клеточной пролиферацией, но и свойствами микроокружения клеток, включая межклеточные взаимодействия и взаимодействия

«клетка — матрикс», присутствие растворимых сигнальных молекул и механических стимулов [10]. Стало очевидно, что для восстановления функции ткани недостаточно механического закрытия дефекта или имплантации инертного материала. Важной вехой в оформлении тканевой инженерии как самостоятельной области стала публикация R. Langer и J. Vacanti, в которой она была определена как направление, объединяющее принципы инженерии и наук о жизни для разработки биологических заменителей, способных восстанавливать, поддерживать или улучшать функцию тканей [11]. В дальнейшем развитие дисциплины сопровождалось углублением представлений о роли ВКМ, клеточного микроокружения, механобиологии и пространственной организации ткани как активных регуляторов клеточного поведения [12].

На ранних этапах развития дисциплины основные надежды связывали с возможностью заселения клетками биосовместимых пористых скаффолдов (матрикса, каркасов, носителей) с последующей имплантацией полученной ТИК. Однако по мере накопления данных выяснилось, что само по себе присутствие клеток на материале не гарантирует формирование зрелой функциональной ткани. Критически важными

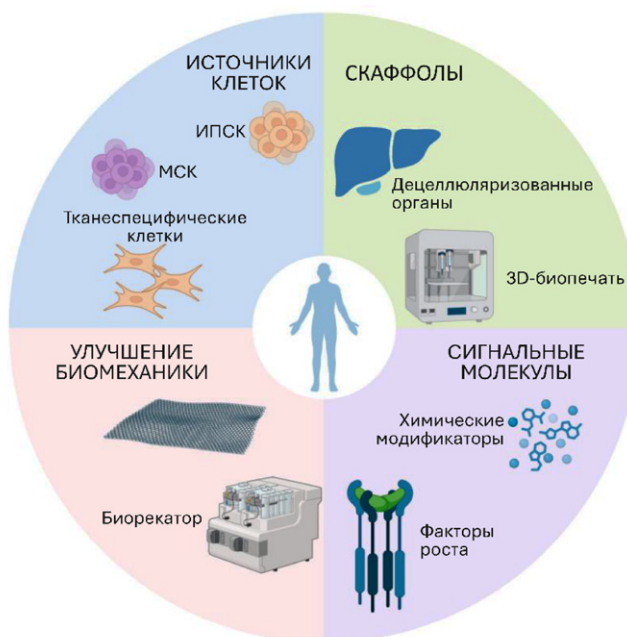


Рис. 1. Основные элементы для создания тканеинженерных конструкций. Создано с помощью BioRender.com

Fig 1. Main components for the fabrication of tissue-engineered constructs. Created with BioRender.com

оказались состав и структура скаффолда, наличие биохимических сигналов, а позднее — и механические стимулы, сопровождающие культивирование [13, 14].

В наиболее общем виде ТИК можно определить как биоинженерную систему, созданную для восстановления и/или замещения функций ткани или моделирования ее свойств и включающую, как правило, ключевые компоненты: клетки, скаффолд, сигнальные молекулы и механические стимулы [15].

Тканеинженерные принципы применяются не только при создании имплантируемых регенеративных конструкций, предназначенных для восстановления или замещения тканей, но и при разработке неимплантируемых моделей тканей для фармакологических, токсикологических и фундаментальных исследований. Однако назначение, критерии качества, требования к воспроизводимости и регуляторный статус этих систем принципиально различаются [16, 17].

Классически в составе ТИК выделяют клетки, скаффолд и сигнальные молекулы [18]. Выбор клеточного источника определяется тканью-мишенью, механизмом действия конструкции, возможностью масштабирования и требованиями безопасности. Использование аутологичных клеток теоретически позволяет снизить риск иммунологических реакций, однако на практике оно ограничено доступностью материала,

вариабельностью клеточных свойств и длительностью подготовки конструкции [15, 19]. Аллогенные и ксеногенные клеточные источники, а также клетки, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, расширяют технологические возможности, но ставят дополнительные биологические и регуляторные вопросы [20, 21].

Вторым ключевым элементом большинства ТИК является скаффолд. Скаффолд обеспечивает пространственную организацию клеток и воспроизводит базовые свойства ВКМ, а его состав, пористость, гидрофильность, жесткость и скорость деградации существенно влияют на клеточный ответ. Универсального скаффолда не существует [13, 22, 23].

Сигнальные молекулы направляют поведение клеток и могут вводиться в систему через культуральную среду, иммобилизацию на поверхности или в объеме скаффолда или инкапсуляцию [24, 25]. При этом все большее значение придается как составу сигнальных молекул, так и их пространственно-временной подаче, поскольку процессы тканеобразования зависят от последовательной смены сигналов на разных стадиях развития ТИК.

Классическая триада тканевой инженерии — клетки, скаффолд и сигнальные молекулы — сыграла важную методологическую роль, позволив систематизировать подходы к созданию ТИК. Однако по мере развития дисциплины стало ясно, что эта модель недостаточно полно отражает реальные механизмы формирования тканей. Многие ткани в организме существуют в условиях постоянной механической нагрузки, и их структура, функция и клеточный состав поддерживаются не только химическими, но и физическими сигналами [26].

Клетки воспринимают механические свойства скаффолда и внешние физические воздействия, преобразуя их в биохимические сигналы через механотрансдукцию [27]. Важную роль в этом процессе играют интегрины, фокальные контакты, цитоскелет, а также такие сигнальные регуляторы, как RhoA/ROCK, YAP/TAZ, MRTF-A, и связанные с ними пути [28]. Эти сигналы влияют на форму клеток, экспрессию генов и направление дифференцировки (рис. 2). Суммируя, можно заключить, что при разработке биоматериалов для тканевой инженерии

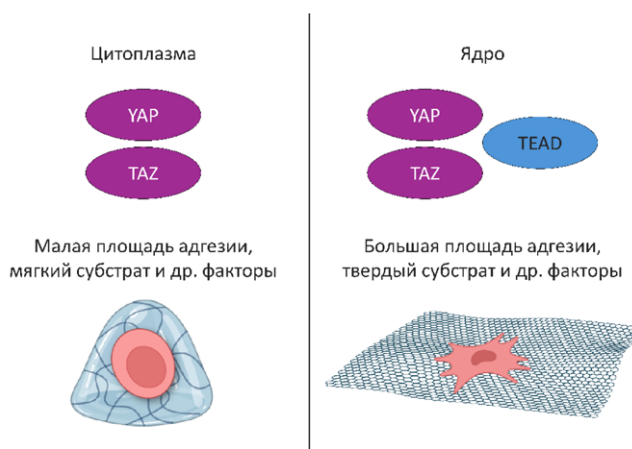


Рис. 2. Схема влияния механических воздействий на YAP/TAZ. Создано с помощью BioRender.com

Fig. 2. Scheme of mechanical regulation of YAP/TAZ. Created with BioRender.com

следует учитывать биосовместимость и биodeградацию, жесткость, пористость, волокнистую организацию и способность передавать механические сигналы.

Развитие биореакторных технологий стало важным технологическим следствием понимания роли клеточного микроокружения и механической регуляции тканеобразования [29]. Использование биореакторов позволило приблизить условия *in vitro* формирования ТИК к физиологическим за счет контролируемой перфузии, перемешивания среды и воспроизведения механических стимулов. Перфузионные системы улучшили транспорт кислорода и питательных веществ в объемных конструкциях, а также создали предпосылки для более равномерного заселения и созревания тканей. В дальнейшем были разработаны биореакторы, способные воспроизводить тканеспецифические механические воздействия, необходимые для создания ТИК (табл. 1) [30–32].

Биореакторы стали инструментом управления «созреванием» ТИК и существенно расширили технологические возможности тканевой инженерии, приблизив экспериментальные системы к требованиям воспроизводимости и клинической трансляции [33–35].

В результате накопленных данных классическая триада расширилась до тетрады, в которой механические воздействия рассматриваются как самостоятельный и принципиально важный компонент [26]. Для хрящевой, костной, сосудистой, сердечной, мышечной и ряда других тканей учет механических факторов является необходимым условием получения зрелой и функционально состоятельной конструкции.

Однако не все успешные регенеративные стратегии полностью укладываются в модель «клетки — скаффолд — сигнальные молекулы — механические стимулы». Существуют подходы, в которых один из компонентов отсутствует.

К числу таких исключений относятся, прежде всего, ТИК без скаффолда (*scaffold-free*): клеточные пласты, сфероиды и другие самоорганизующиеся клеточные агрегаты способны формировать тканеподобные структуры без использования экзогенного скаффолда благодаря межклеточным взаимодействиям и синтезу собственного ВКМ [36–38]. Подобные подходы позволяют в короткие сроки создать ТИК с высокой плотностью клеток, которые сами продуцируют ВКМ, но ограничены в форме и размере, а также спектре биохимических и механических воздействий на клетки (рис. 3).

Таблица 1. Механические воздействия, которым подвергаются различные органы и ткани в организме. Источник: составлено авторами

Table 1. Mechanical forces acting on different organs and tissues in the body. Source: created by the authors

Ткань / орган	Характер нагрузки в условиях организма
Миокард	Испытывает напряжение сдвига, растяжение и гидростатическое давление
Клапанный аппарат сердца	Подвергается растяжению, изгибу и напряжению сдвига
Печень, почки	Преимущественно воспринимают напряжение сдвига
Легкие	Находятся под влиянием циклического растяжения
Хрящ	Воспринимает компрессионные, растягивающие воздействия и напряжение сдвига
Сосудистая стенка	Испытывает напряжение сдвига, растяжение, гидродинамические силы, связанные с движением крови
Связочно-сухожильный аппарат	Подвергается растяжению, сжатию и скручиванию
Мышцы	Испытывают растягивающее воздействие
Кожа	Подвергается растяжению
Мочевой пузырь	Испытывает действие гидростатического давления и растяжение
Кость	Воспринимает сжатие, скручивание, растяжение и влияние интерстициального жидкостного потока

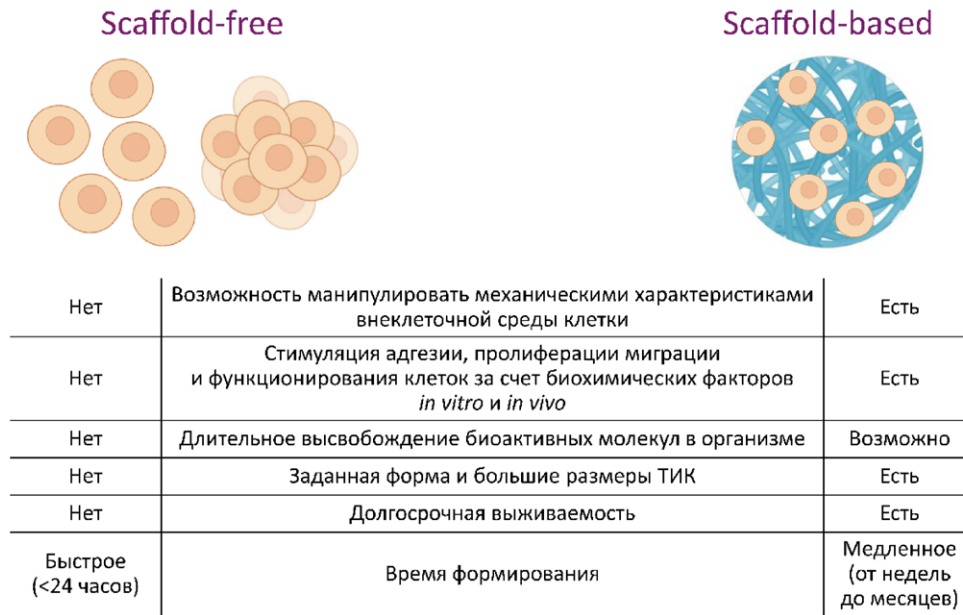


Рис. 3. Подходы формирования тканеинженерных конструкций: scaffold-free и scaffold-based. Создано с помощью BioRender.com

Fig. 3. Approaches to the formation of tissue-engineered constructs: scaffold-free and scaffold-based. Created with BioRender.com

С другой стороны, получили развитие и бесклеточные стратегии, при которых скаффолд не содержит заранее внесенного клеточного компонента, при этом специфические состав и структура биоматериала обеспечивают миграцию в его объем собственных клеток реципиента, что обуславливает формирование ТИК *in situ* [39].

Особое место среди смежных технологий занимают биоискусственные органы, микрофлюидные платформы и модели типа «орган-на-чипе». Эти системы нередко используют тканеинженерные подходы, однако в большинстве случаев не относятся к имплантируемым тканеинженерным конструкциям в строгом клиническом смысле и должны рассматриваться как отдельное трансляционное направление [40].

Таким образом, современная тканевая инженерия рассматривает ТИК как многокомпонентные системы, в которых свойства микроокружения направляют клеточный ответ и формирование ткани.

Скаффолды в тканевой инженерии: материалы, формы и технологии получения

Скаффолд является центральным элементом большинства ТИК, поскольку определяет пространственную организацию клеток, параметры

массопереноса и свойства клеточного микроокружения [41]. Требования к нему зависят от ткани-мишени. Важно, что универсального скаффолда не существует [13, 22, 23]. Различные ткани существенно различаются по составу и организации ВКМ, степени гидратации, механическим характеристикам, васкуляризации и темпам физиологического ремоделирования. Соответственно, требования к скаффолду для хряща, костной ткани, печени, поджелудочной железы или сосудистой стенки не совпадают. Материал, обеспечивающий достаточную механическую стабильность и поддерживающий хондрогенез, может оказаться непригодным для поддержания фенотипа гепатоцитов или островковых клеток. Именно поэтому разработка скаффолдов в настоящее время сместилась от поиска «оптимального материала» как такового к созданию биоматериала, адаптированного к конкретной ткани-мишени, клеточному источнику и сценарию клинического применения.

По происхождению и свойствам материалы, применяемые для создания скаффолдов, условно подразделяют на природные, синтетические, композитные и децеллюляризированные скаффолды. Каждая из этих групп обладает специфическим профилем преимуществ и ограничений, а их выбор определяется необходимостью

достижения баланса между биологическим соответствием, механической надежностью, воспроизводимостью и технологичностью [42, 43].

Природные биоматериалы (коллаген, желатин, гиалуроновая кислота, альгинат, хитозан, фибрин, фиброин шелка и ряд других) привлекают прежде всего своей биосовместимостью [44]. Они, как правило, лучше воспроизводят биохимические сигналы тканевого микроокружения, обладают высокой гидрофильностью и благоприятны для клеточной адгезии и ремоделирования. Их важным достоинством является наличие или возможность включения лигандов, распознаваемых клеточными рецепторами, прежде всего интегринами. Наиболее изученным примером является мотив RGD, широко используемый для повышения адгезии клеток к биоматериалам. Вместе с тем природные скаффолды нередко характеризуются недостаточной механической прочностью, высокой вариабельностью между партиями, сложностью контроля кинетики деградации и, в ряде случаев, риском иммуногенности [45]. Это ограничивает их использование в качестве самостоятельных несущих конструкций и часто требует дополнительной химической сшивки или комбинирования с синтетическими компонентами [46].

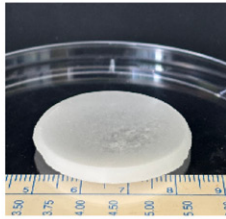
Синтетические полимеры, напротив, обеспечивают высокую воспроизводимость состава и свойств, удобство масштабирования и широкий диапазон регулируемых параметров [47]. Наиболее часто в тканевой инженерии применяются полимолочная кислота (PLA), полигликолевая кислота (PGA), сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA), поликапролактон (PCL), полиэтиленгликоль (PEG), полиуретаны и их производные [48, 49]. Их ключевое преимущество заключается в возможности направленно варьировать молекулярную массу, механические свойства, гидрофильность и скорость деградации [50]. Недостатком является относительная биологическая инертность, поэтому они часто требуют функционализации поверхности: адсорбции белков ВКМ, иммобилизации коротких пептидных мотивов, способствующих адгезии клеток, гепаринизации или других способов модификации поверхности [51]. Иными словами, для успешного применения синтетических скаффолдов их механико-технологические преимущества должны быть дополнены биологической «функциональностью».

Компромисс между этими двумя стратегиями реализуется в композитных скаффолдах. Их разработка основана на объединении биологической активности природных компонентов с механической стабильностью и структурной предсказуемостью синтетических материалов.

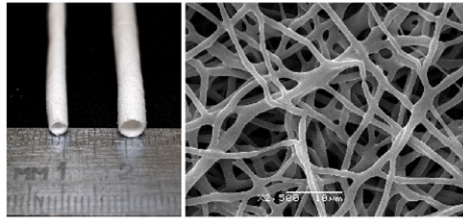
Особое место занимают децеллюляризированные скаффолды. Их принципиальное преимущество заключается в сохранении тканеспецифического состава ВКМ, его архитектоники и, в ряде случаев, структуры сосудистого русла [52]. За счет этого децеллюляризированные скаффолды обеспечивают наиболее высокий уровень биомимикрии и рассматриваются как перспективная основа для рецеллюляризации и создания тканеспецифических ТИК [53]. Отдельное направление составляют децеллюляризированные целые органы — так называемые «ghost organs», в которых после удаления клеточного компонента сохраняется трехмерная органоспецифическая структура. Вместе с тем их применение сопряжено с существенными ограничениями: неполной стандартизацией протоколов, вариабельностью исходного материала, риском остаточного клеточного компонента и изменением механических свойств в процессе обработки [54]. Кроме того, именно для объемных децеллюляризированных скаффолдов особенно остро стоит проблема равномерного заселения клетками и последующего поддержания их жизнеспособности в глубине конструкции. Одним из подходов, направленных на решение данной проблемы, является децеллюляризация не целого органа, а его фрагментов [55].

Биологические свойства скаффолда определяются не только составом, но и структурой, которая влияет на адсорбцию белков, клеточную адгезию, миграцию и механотрансдукцию [56]. Существуют различные формы скаффолдов: мембраны и пленки, пористые губки, гидрогели и волокнистые материалы [57, 58]. Их примеры представлены на рисунке 4.

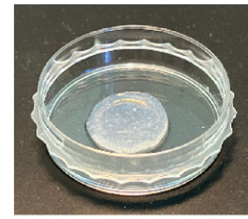
Наиболее широко в тканевой инженерии используются пористые объемные скаффолды. Их основное назначение — обеспечить трехмерное заселение клетками, создать условия для диффузии питательных веществ и кислорода, а также предоставить пространство для формирования собственного ВКМ [59]. Ключевыми характеристиками таких биоматериалов являются: высокая общая пористость, достигающая 90% и более,



Пористый криоструктурат
на основе гидролизата
децеллюляризованной печени

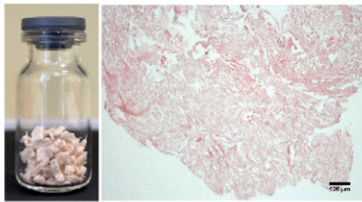


Волокнистый скаффолд
на основе поликапролактона

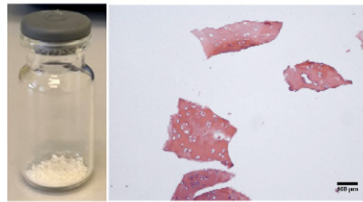


Коллагенсодержащий
гидрогель на основе
децеллюляризованной печени

Скаффолды на основе децеллюляризованных тканей



Децеллюляризованные
фрагменты печени



Децеллюляризованные
фрагменты хряща



Децеллюляризованные фрагменты
поджелудочной железы

Рис. 4. Примеры различных форм скаффолдов. Источник: авторские фотографии

Fig. 4. Examples of different forms of scaffolds. Source: photographs by the authors

размер и форма пор, степень их взаимосвязанности и распределение по объему [60]. Особенно важна межпоровая связь, поскольку наличие изолированных пор не обеспечивает ни эффективной клеточной инфильтрации, ни адекватного массопереноса. Размер пор должен рассматриваться в зависимости от уровня организации: макропоры, как правило, определяют возможность клеточной миграции и васкуляризации; мезопоры влияют на клеточную адгезию, удержание жидкости и локальную организацию микроокружения; микропоры регулируют адсорбцию белков и начальные события клеточного контакта с материалом.

Мембраны и пленки применяются преимущественно в тех случаях, когда необходимы барьерная функция, направленная регенерация и поддержка эпителизации; вместе с тем их использование для формирования объемных тканей в качестве самостоятельных конструкций ограничено и обычно требует специальных решений, например многослойной организации [61].

Нано- и микроволокнистые скаффолды очень хорошо воспроизводят фибриллярную организацию ВКМ. Благодаря высокому отношению площади поверхности к объему и возможности регулировать диаметр, плотность и ори-

ентацию волокон такие биоматериалы оказываются особенно эффективными для тканей, в которых архитектура скаффолда носит анизотропный характер [62]. Ориентированные волокнистые структуры способны направлять распластывание клеток, что имеет значение для тканевой инженерии сухожилий, связок, нервной ткани, сосудов и мышечных структур [63].

Отдельную категорию составляют гидрогели, которые в меньшей степени выполняют несущую функцию, но в большей степени воспроизводят физико-химические характеристики мягкого тканевого микроокружения. Высокое содержание воды, мягкость и способность к инкапсуляции клеток делают гидрогели особенно востребованными в инженерии мягких тканей, например при инкапсуляции островков поджелудочной железы, а также при создании биочернил для 3D-биопечати [64, 65]. Их основными преимуществами являются высокая цитосовместимость, возможность инъекционного введения и включения растворимых биомолекул [66]. Вместе с тем малая механическая прочность и трудности сохранения геометрической стабильности в крупных объемах ограничивают использование гидрогелей в качестве самостоятельных имплантируемых каркасов и часто

требуют их армирования более жесткими поддерживающими структурами.

Следует подчеркнуть, что структура скаффолда должна рассматриваться как механизм управления клеточным фенотипом и как способ формирования необходимой геометрии ТИК. Отметим, что для тканевой инженерии одних и тех же органов и тканей можно использовать различные формы скаффолдов: твердые пористые, волокнистые, гидрогели и децеллюляризованные ткани, причем с применением дополнительных биоактивных молекул и без них (рис. 5).

Технологии получения скаффолдов можно условно разделить на классические физико-химические методы, методы формирования волокнистых структур, аддитивные технологии и биологические подходы, основанные на децеллюляризации. Выбор конкретной технологии определяется требованиями к материалу, форме, структуре, необходимостью включения клеток и биоактивных молекул, а также степенью воспроизводимости процесса.

К классическим методам относятся литье из раствора с выщелачиванием порообразователя, вспенивание, разделение фаз, лиофилизация и др. Эти подходы исторически сыграли важную роль в тканевой инженерии и до настоящего времени широко используются для получения пористых скаффолдов из полимеров и их композитов. Их общее преимущество заключается в технологической доступности и возможности формировать выраженную пористость. Вместе с тем такие методы ограничены в точности контроля пространственной структуры, а использование органических растворителей и сложность тонкой настройки межпоровой взаимосвязи могут существенно влиять на свойства готовой конструкции.

Одним из подходов к приданию скаффолдам пористости является криоструктурирование [67]. Регулируемая высокая макропористость различных криогелей и криоструктуратов на основе биополимеров и биотканей в сочетании во многих случаях с многокомпонентным составом и хорошими механическими свойствами делает такие скаффолды многообещающими материалами биомедицинского назначения [68].

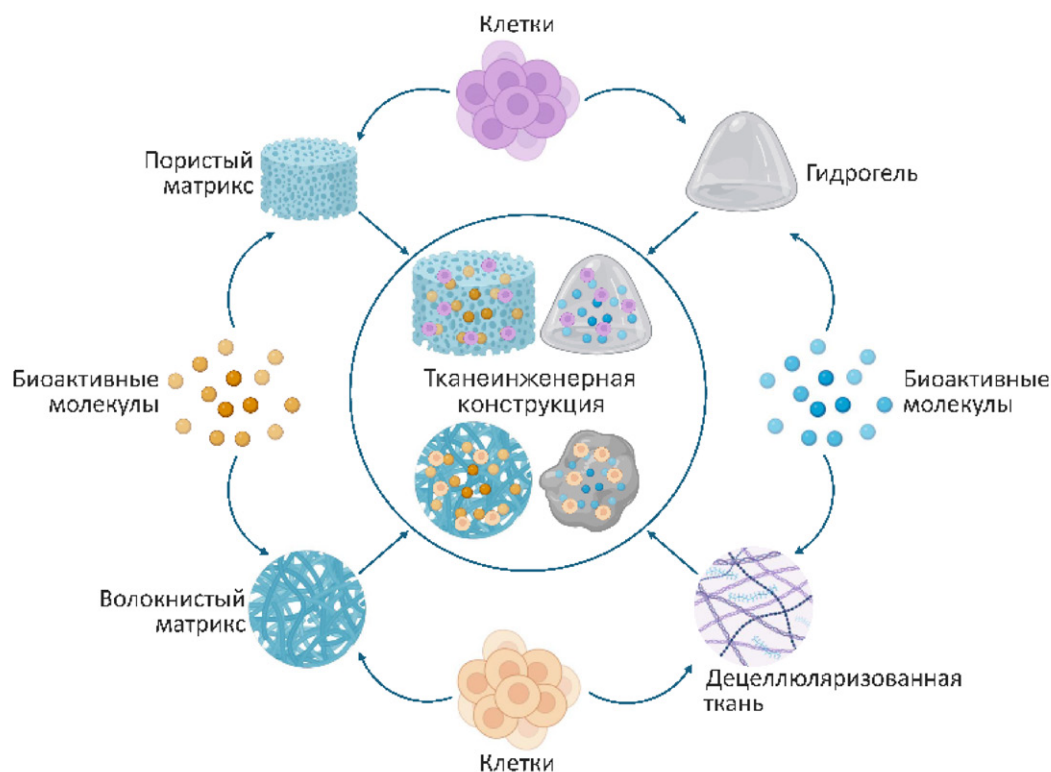


Рис. 5. Использование различных форм скаффолдов в тканевой инженерии одних и тех же органов и тканей. Создано с помощью BioRender.com

Fig. 5. The use of different forms of scaffolds in tissue engineering of the same organs and tissues. Created with BioRender.com

Для создания волокнистых скаффолдов наибольшее значение имеет электроспиннинг. Эта технология позволяет формировать микро- и нановолокна, воспроизводящие фибриллярную организацию ВКМ, а также тонко контролировать их диаметр и ориентацию [69]. Подобные скаффолды широко применяются в инженерии кожи, сосудов, сухожилий и нервной ткани [70]. Их достоинствами являются высокая площадь поверхности, выраженные топографические сигналы и возможность направленного структурирования [71]. Основные ограничения связаны с трудностью формирования толстых трехмерных ТИК и недостаточной глубиной клеточной инфильтрации в плотные волокнистые слои.

Наиболее значимый технологический сдвиг последних лет связан с внедрением аддитивного производства. 3D-печать позволяет получать скаффолды с контролируемой макроструктурой, высокой воспроизводимостью и возможностью персонализации на основе данных визуализации конкретного дефекта [72]. Это особенно важно в реконструктивных задачах, где форма имплантата должна точно соответствовать геометрии ткани-мишени. По сравнению с традиционными методами аддитивные технологии обеспечивают существенно больший контроль над размером, формой и пространственным распределением пор.

Логическим продолжением этой стратегии стала 3D-биопечать, позволяющая включать клетки и биомолекулы непосредственно в процесс формирования ТИК. В отличие от традиционного заселения клетками уже готового скаффолда биопечать дает возможность пространственно контролировать распределение различных клеточных популяций и создавать гетерогенные тканевые системы, более приближенные к нативной микроморфологии [73]. Наиболее широко используются струйная, экструзионная и лазерная биопечать. Несмотря на значительный потенциал этой технологии, ее развитие сдерживается необходимостью одновременного соблюдения требований к реологическим свойствам биочернил, жизнеспособности клеток, стабильности формы после печати и последующего созревания ТИК [74, 75]. В последние годы наметился переход биопечати к более зрелому трансляционному этапу, включая первые клинические исследования. Особый интерес вызывают подходы, в которых в качестве структурных модулей используются сфероиды и органоиды.

Децеллюляризация позволяет получать как целые органные скаффолды, так и тканеспецифические гели, порошки и биочернила на основе ВКМ [76]. В последние годы особый интерес вызывает сочетание децеллюляризованного ВКМ с электроспиннингом и криоструктурированием, поскольку такой подход потенциально объединяет тканеспецифичность нативного ВКМ с технологичностью и управляемостью структуры.

Независимо от выбранной технологии все большее значение приобретает функционализация скаффолдов. Модификация поверхности и объема материала за счет иммобилизации адгезивных пептидов, нанесения белков ВКМ, включения факторов роста, использования плазменной обработки или создания систем контролируемого высвобождения позволяет повысить биосовместимость скаффолда и приблизить его свойства к требованиям конкретной ткани.

Таким образом, эффективность скаффолда определяется сочетанием физико-химических, структурных и биологических характеристик, которые позволяют активно направлять клеточный ответ и, соответственно, тканеобразование.

Методы оценки тканеинженерных конструкций

Разработка ТИК требует многоуровневой системы оценки. Пригодность ТИК определяется совокупностью морфологических, физико-химических и биологических параметров, анализируемых *in vitro* и *in vivo* [77]. При этом набор применяемых методов зависит от природы скаффолда, типа клеточного компонента, предполагаемой ткани-мишени и сценария клинического применения.

На ранних этапах характеризуют свойства самого скаффолда: пористость, размер и взаимосвязанность пор, гидрофильность, набухание и деградацию, сохранность свойств после стерилизации, цитотоксичность *in vitro*, а также местную реакцию при имплантации *in vivo*. Эти параметры определяют возможность клеточной колонизации, массопереноса и последующего ремоделирования ТИК. После заселения клетками оценивают адгезию, распределение и жизнеспособность клеточного компонента; для этого обычно используют флуоресцентную микроскопию (например, окрашивание ядер DAPI), витальное окрашивание Live/Dead, а также количественные подходы к определению содержания ДНК и метаболической активности

клеток (МТТ-тест, PrestoBlue и др.). Однако такие тесты отражают лишь базовую цитосовместимость ТИК.

Ключевое значение имеет анализ тканеспецифической организации ТИК. Гистологическое исследование позволяет оценить клеточную морфологию, глубину заселения скаффолда, наличие зон деструкции и формирование собственного ВКМ, тогда как иммуногистохимические, биохимические и молекулярно-биологические методы дают возможность охарактеризовать экспрессию тканеспецифических маркеров, включая ВКМ. При необходимости функциональную активность клеток оценивают по секреции целевых молекул, например с использованием иммуноферментного анализа.

Окончательное заключение о перспективности ТИК возможно только на основании исследований *in vivo* на соответствующих экспериментальных моделях. Именно этот этап позволяет оценить воспалительную и иммунную реакцию, васкуляризацию, интеграцию с тканями реципиента, кинетику биodeградации и, главное, способность ТИК восстанавливать структуру и/или функцию поврежденной ткани.

Только при подтверждении структурной и функциональной состоятельности ТИК можно обоснованно переходить к масштабированию технологии.

Примеры тканеинженерных конструкций

Среди объектов тканевой инженерии выделяют плоские (например, кожа и хрящ), трубчатые и полые (например, сосуды, мочевой пузырь), а также паренхиматозные органы (например, печень, поджелудочная железа) [78]. Показательными моделями для анализа возможностей и ограничений ТИК являются хрящ, печень и поджелудочная железа, различающиеся по физико-химическим свойствам ВКМ, клеточному составу и зависимости ТИК от микроокружения.

ТИК хряща

Хрящ остается одной из наиболее успешных мишеней тканевой инженерии благодаря локальности дефекта, отсутствию необходимости немедленной васкуляризации [79]. Вместе с тем воспроизведение его зональной организации и интеграции с субхондральной костью остается одной из наиболее сложных задач. Основу большинства ТИК хряща составляют

аутологичные хондроциты или мезенхимальные стромальные клетки (МСК) в сочетании с биodeградируемыми скаффолдами на основе коллагена, гиалуроновой кислоты, фибрина, альгината, желатина или их композитов [80]. В таких системах скаффолд, кроме структурной функции, регулирует клеточную адгезию, хондрогенную дифференцировку и синтез клетками собственного ВКМ.

Наиболее зрелые подходы, нашедшие свое применение в клинической практике, связаны с ТИК на основе коллагенсодержащих носителей, обеспечивающих доставку аутологичных хондроцитов или других клеточных популяций в зону дефекта [81]. Однако даже в этой области сохраняются фундаментальные ограничения: дедифференцировка клеток при экспансии, формирование фиброзного вместо гиалиноподобного хряща, недостаточная интеграция с окружающей тканью и трудность воспроизведения остеохондральной единицы как многоуровневой биомеханически и биологически взаимосвязанной системы, включающей суставной хрящ и субхондральную кость. Вследствие этого вектор развития направлен к многослойным и градиентным конструкциям, более точно имитирующим зональную организацию хряща.

ТИК печени

Для печени ключевой задачей является не столько формирование объема ткани, сколько поддержание зрелого функционального фенотипа гепатоцитов в трехмерной среде. В этой области важно различать неимплантируемые функциональные модели печени (микроткани, органоиды, liver-on-chip и экстракорпоральные биоискусственные системы) и имплантируемые тканеинженерные конструкции, предназначенные для частичного восстановления или замещения ткани органа. Эти направления различаются по критериям эффективности, степени зрелости и трансляционным требованиям.

В двумерной культуре гепатоциты быстро утрачивают полярность, межклеточные контакты и метаболическую активность, что делает применение биомиметических скаффолдов принципиально необходимым [82]. В этой области используются пористые полимерные каркасы, гидрогели, композитные скаффолды и особенно децеллюляризованные печеночные скаффолды, сохраняющие тканеспецифический состав ВКМ и элементы нативной микроархитектоники [83].

Наиболее перспективные стратегии основаны на сочетании тканеспецифического скаффолда, сокультивирования с непаренхиматозными клетками и перфузионного культивирования. Тем не менее создание имплантируемых ТИК печени по-прежнему ограничено трудностями васкуляризации, поддержания долгосрочной функции гепатоцитов и воспроизведения долевой организации. В ближайшей перспективе ТИК печени, по-видимому, будут наиболее востребованы как платформы для моделирования заболеваний, изучения токсичности и тестирования лекарств, тогда как создание полноценных имплантируемых заменителей органа по-прежнему остается существенно более сложной задачей [84].

ТИК поджелудочной железы

ТИК поджелудочной железы, прежде всего ее эндокринного отдела, ориентированы на сохранение жизнеспособности и функции островковых клеток в условиях, максимально приближенных к нативному микроокружению. После выделения островки теряют связь с ВКМ, сосудистой сетью и локальными трофическими сигналами, что резко снижает их выживаемость и секреторную активность [85]. В связи с этим скаффолд должен не только обеспечивать пространственную организацию клеток, но и воспроизводить мягкое, высокогидратированное и биохимически соответствующее микроокружение, совместимое с эффективной диффузией кислорода и питательных веществ.

В этой области чаще всего применяются природные гидрогели, прежде всего на основе альгината, коллагена, желатина, фибрина и хитозана [86]. Особый интерес представляют тканеспецифические скаффолды из децеллюляризованной поджелудочной железы, способные сохранять органоспецифические сигналы ВКМ и тем самым лучше поддерживать морфофункциональное состояние островков [87]. Перспективными выглядят и гибридные конструкции, сочетающие островковые клетки с МСК, компонентами ВКМ, системами инкапсуляции и преваскуляризации. Однако именно для ТИК поджелудочной железы наиболее острыми остаются проблемы гипоксии, фиброза, неполной реваскуляризации и иммунного повреждения трансплантата.

Эти примеры показывают, что требования к ТИК определяются прежде всего способностью воспроизвести минимально необходимое микроокружение конкретной ткани.

Основные сложности создания тканеинженерных конструкций

Несмотря на быстрый прогресс, клиническое внедрение ТИК остается сложной задачей, требующей поиска оптимального сочетания свойств материала, клеточного состава и производственного процесса. Универсального решения здесь не существует.

Серьезным ограничением для объемных ТИК является васкуляризация [88]. Диффузии недостаточно для поддержания жизнеспособности клеток в глубине конструкции, особенно в метаболически активных тканях, что делает формирование микрососудистой сети необходимым условием клинической эффективности. Не менее значимы иммунновоспалительные реакции на клетки, материал и продукты его деградации: именно они во многом определяют, будет ли исходом интеграция и репаративная регенерация или хроническое воспаление, фиброз и потеря функции. Дополнительную сложность создает выбор клеточного источника: аутологичные клетки ограничены доступностью и вариабельностью, аллогенные — иммунологическими рисками, а плюрипотентные — технологической сложностью и требованиями безопасности [89]. Наконец, скаффолд должен сохранять механическую целостность ровно столько, сколько необходимо для формирования новой ткани, но не препятствовать ее последующему ремоделированию; несоответствие между механической поддержкой и скоростью биодеградации остается одной из типичных причин неудач [90]. Отметим, что благодаря широкому спектру предъявляемых требований разработка скаффолда с необходимым набором физико-химических и биологических свойств по-прежнему остается одной из центральных проблем тканевой инженерии.

Даже при решении биологических задач клиническая трансляция ТИК ограничена проблемами масштабирования, воспроизводимости и регуляторного сопровождения. Основной вызов состоит в воспроизведении тканеспецифического микроокружения в формате, совместимом с производством, безопасностью и клинической практикой.

Клиническое применение тканеинженерных конструкций: мировой опыт

Клиническая трансляция ТИК развивается неравномерно. Наиболее успешными оказались решения для сравнительно простых, тонких

или локально поврежденных тканей, тогда как для паренхиматозных органов клинический прогресс остается ограниченным [91].

Одним из первых клинически значимых подтверждений принципов тканевой инженерии стали культивированные эпидермальные трансплантаты для лечения обширных ожогов, включая Epicel (Vericel Corporation, США; ранее Genzyme Biosurgery, США) — аутологичный культивированный эпидермальный трансплантат для лечения обширных ожогов. Хотя Epicel не является классической scaffold-based конструкцией, именно он продемонстрировал, что *ex vivo* сформированный тканевой эквивалент может быть переведен в клиническую практику. Следующим этапом стали уже комбинированные клеточно-скаффолдные продукты для лечения хронических ран: Apligraf (Organogenesis, США), двуслойный живой кожный эквивалент на основе коллагенового скаффолда с аллогенными фибробластами и кератиноцитами; Dermagraft (Advanced BioHealing, США), дермальный эквивалент на биodeградируемом полимерном носителе с неонатальными фибробластами; OrCel (Forticell Bioscience, США) и Gintuit (Organogenesis, США) для реконструкции слизистых и мягких тканей [92, 93]. Необходимо отметить, что перечисленные продукты приведены здесь как исторически и трансляционно значимые примеры, а не как единый класс одновременно доступных решений, они различаются по составу, механизму действия, текущему рыночному статусу и регуляторной категории. Совокупно эти системы показали, что клинический успех нередко обеспечивается не полным воспроизведением нативной ткани, а созданием биологически активной среды, способной ускорять репарацию, улучшать эпителизацию и модулировать ремоделирование.

В офтальмологии также была достигнута клиническая трансляция клеточно-носительных технологий. Наиболее показателен Holoclar (Holostem Therapie Avanzate / Chiesi Farmaceutici, Италия) — продукт на основе аутологичных лимбальных эпителиальных клеток, культивируемых на фибриновом носителе, для лечения дефицита лимбальных стволовых клеток после ожогового поражения глаза [94].

Наиболее разработанным направлением scaffold-based тканевой инженерии в ортопедии остается восстановление суставного хряща.

Важным этапом стала аутологичная имплантация хондроцитов, клинически оформленная в продукт Carticel (Genzyme Biosurgery, США). Последующее развитие привело к внедрению scaffold-based систем, в которых клетки доставляются не в виде суспензии, а в составе организованной конструкции. Наиболее известным примером является MACI (Vericel Corporation, США) — имплантат аутологичных хондроцитов на коллагеновой мембране I/III типов. В европейской практике также получили распространение CaReS (Arthro Kinetics AG, Германия) и NOVOCART 3D (TETEC Tissue Engineering Technologies AG, Германия), основанные на культивировании аутологичных хондроцитов в коллагенсодержащих трехмерных скаффолдах; к более поздним разработкам относится NeoCart (Histogenics, США), в котором scaffold-based конструкция предварительно созревает в биореакторе [95, 96]. Несмотря на сохраняющиеся проблемы клеточной дедифференцировки и неполной интеграции, именно для локальных хрящевых дефектов удалось достичь клинически приемлемого баланса между эффективностью и воспроизводимостью.

В результате исследований, проведенных за последние несколько десятилетий, одобрение FDA получили ряд фирм, выпускающие рассасывающиеся кондуиты, среди которых можно выделить Integra LifeSciences Co (Принстон, США) и Collagen Matrix, Inc. (Нью-Джерси, США), производящие изделия Neuroflex, NeuroMatrix, NeuraWrap из коллагена типа 1, фирму TOYOBO Co LTD (Осака, Япония), производящую трубки Nerbridge из коллагена типа 1 с наполнителем из полигликолевой кислоты, фирму Medovent GmbH Reaxon (Майнц, Германия), выпускающую нервные кондуиты Reaxon Nerve Guide из хитозана. Фирма Salumedica (Атланта, США) выпустила кондуиты SaluTunnel Nerve Protector из гидрогеля поливинилового спирта. Кроме того, при производстве кондуитов применяют децеллюляризированный аллотрансплантат нерва человека (Avance Nerve Graft фирмы Axogen Germany GmbH, Монхайм-на-Рейне, Германия) [97, 98].

Для печени и поджелудочной железы клиническая трансляция остается ограниченной из-за необходимости поддержания большой функциональной клеточной массы, гипоксии, неполной реваскуляризации и иммунного повреждения.

Особенно трансляционно успешными оказались бесклеточные скаффолды, поскольку статус медицинских изделий и отсутствие жизнеспособного клеточного компонента упрощает стандартизацию, хранение и регистрацию, а значит, повышает вероятность клинического внедрения. Интересным примером успешной клинической трансляции сосудистой тканевой инженерии является препарат SYMVESS® (Humacyte Global, Inc.) — бесклеточный тканеинженерный сосуд человеческого происхождения, формируемый *in vitro* на биodeградируемом каркасе с последующей децеллюляризацией.

В Российской Федерации для технологий тканевой инженерии существует несколько механизмов регистрации, выбор которых определяется конечным продуктом: биомедицинский клеточный продукт (БМКП), высокотехнологичный лекарственный препарат (ВТЛП) или медицинское изделие (МИ). В случае когда ТИК включает клетки, то она квалифицируется как БМКП (Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах») или ВТЛП (Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Решение Совета ЕЭК от 3.11.2016 № 78 «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»). В настоящее время полностью прошел процедуру регистрации ВТЛП для восстановления повреждений хрящевой ткани коленного сустава «Изитенс», представляющий собой сфероиды из аутологичных хондроцитов [99]. Отметим, что бесклеточный скаффолд регистрируется как МИ, причем если он входит в состав ТИК с клетками, то должен быть предварительно зарегистрирован как МИ. В последние годы российское законодательство в данной области было дополнительно усовершенствовано. В частности, Федеральный закон от 4.08.2023 № 466-ФЗ, а также постановления Правительства Российской Федерации от 28.03.2024 № 384 и № 385 сформировали правовые механизмы обращения биомедицинских клеточных продуктов индивидуального медицинского назначения и порядок разрешения на их производство и применение в медицинских организациях. Это создает дополнительные условия для клинического внедрения персонализированных клеточных технологий в ведущих научно-клинических центрах.

Перспективы и вызовы

Дальнейшее развитие области связано с более точным воссозданием тканеспецифического микроокружения при сохранении воспроизводимости и клинической осуществимости [100]. В этом контексте ключевыми направлениями дальнейшего развития области представляются персонализированные конструкции, преаскуляризация и создание сложных многокомпонентных тканей, 3D-био печать, технологии «орган-на-чипе», а также интеграция тканевой инженерии с генными технологиями [89]. 3D-био печать обеспечивает пространственный контроль распределения клеток и компонентов скаффолда, однако ее клинический потенциал ограничен требованиями к биочернилам, стабильности формы и последующему созреванию ТИК [101]. Особое место в будущем тканевой инженерии занимают микрофлюидные платформы и технологии «орган-на-чипе». Они позволяют точнее воспроизводить тканеспецифическое микроокружение, контролировать перфузию, механические стимулы и межклеточные взаимодействия, а также использовать человеческие клетки для моделирования заболеваний, оценки токсичности и предиктивного тестирования новых биоматериалов и ТИК [102]. Интеграция существующих подходов с генными технологиями расширяет возможности управления иммуногенностью, ангиогенезом и дифференцировкой клеток, но одновременно усложняет доказательство безопасности [103].

Важной тенденцией последних лет является переход от представления о скаффолде как о пассивном опорном каркасе к концепции биоматериалов, способных активно модулировать клеточное поведение и ход регенерации. Особый интерес представляют иммуномодулирующие и «умные» биоматериалы, а также материалы с динамически изменяющимися свойствами, приближающимися по своему поведению к ВКМ [104, 105]. Такие системы позволяют целенаправленно воздействовать на адгезию и дифференцировку клеток, на иммунный ответ, ангиогенез, ремоделирование ткани и взаимодействие материала с клетками реципиента, что особенно важно для развития стратегии тканевой инженерии *in situ*.

В конечном счете клиническая перспектива тканевой инженерии связана с формированием ТИК, которые будут не максимально сложными, а минимально достаточными с точки зрения

воспроизведения необходимых для конкретной ткани структурных, клеточных и сигнальных параметров. Такой подход представляется более реалистичным с трансляционной точки зрения.

Заключение

Таким образом, тканевая инженерия на основе биodeградируемых скаффолдов прошла путь от концептуальной модели к самостоятельной трансляционной платформе регенеративной медицины, для которой уже получены клинически значимые результаты. Современные представления позволяют рассматривать скаффолд как один из основных регуляторов

клеточного микроокружения, определяющий пространственную организацию ТИК, клеточное поведение, функциональное созревание и ремоделирование ткани. В то же время дальнейшее расширение клинического применения ТИК ограничено проблемами васкуляризации, иммунновоспалительных реакций, выбора безопасного клеточного источника, а также воспроизводимости и масштабирования производства. Следовательно, будущее этой области будет определяться способностью воспроизводить минимально достаточное тканеспецифическое микроокружение в формате, совместимом с требованиями стандартизации, безопасности и клинической практики.

Литература

1. Goldenberg D, McLaughlin C, Koduru SV, Ravnic DJ. Regenerative engineering: current applications and future perspectives. *Front Surg.* 2021;8:731031. DOI: 10.3389/fsurg.2021.731031
2. Donoghue L, Nguyen KT, Graham C, Sethu P. Tissue chips and microphysiological systems for disease modeling and drug testing. *Micromachines.* 2021;12(2):139. DOI: 10.3390/mi12020139
3. Moysidou CM, Barberio C, Owens RM. Advances in engineering human tissue models. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;8:620962. DOI: 10.3389/fbioe.2020.620962
4. Kim H, Kumbar SG, Nukavarapu SP. Biomaterial-directed cell behavior for tissue engineering. *Curr Opin Biomed Eng.* 2021;17:100260. DOI: 10.1016/j.cobme.2020.100260
5. Nellinger S, Kluger PJ. How Mechanical and physicochemical material characteristics influence adipose-derived stem cell fate. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3551. DOI: 10.3390/ijms24043551
6. Lv H, Li L, Sun M, Zhang Y, Chen L, Rong Y, et al. Mechanism of regulation of stem cell differentiation by matrix stiffness. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6(1):103. DOI: 10.1186/s13287-015-0083-4
7. Sevastianov VI, Basok YuB, Grigoriev AM, Kirsanova LA, Vasilets VN. Application of tissue engineering technology for formation of human articular cartilage in perfusion bioreactor. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017;19(3):81–92. DOI: 10.15825/1995-1191-2017-3-81-92
8. Watson E, Mikos AG. Advances in *in vitro* and *in vivo* bioreactor-based bone generation for craniofacial tissue engineering. *BME Front.* 2023;4:0004. DOI: 10.34133/bmef.0004
9. Beeghly GF, Shakeri A, Mirzapour-Shafiyi F, Dikyol C, Offen N, Alsaafin A, et al. Guiding the spatial organization of engineered heart tissues. *Adv Drug Deliv Rev.* 2026;236:115907. DOI: 10.1016/j.addr.2026.115907
10. Sachs PC, Mollica PA, Bruno RD. Tissue specific microenvironments: a key tool for tissue engineering and regenerative medicine. *J Biol Eng.* 2017;11:34. DOI: 10.1186/s13036-017-0077-0
11. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science.* 1993;260(5110):920–926. DOI: 10.1126/science.8493529
12. Kim Y, Ko H, Kwon IK, Shin K. Extracellular matrix revisited: roles in tissue engineering. *Int Neurourol J.* 2016;20(Suppl 1):S23–S29. DOI: 10.5213/inj.1632600.318
13. Chan BP, Leong KW. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. *Eur Spine J.* 2008;17 Suppl 4:467–479. DOI: 10.1007/s00586-008-0745-3

14. Севастьянов ВИ, Басок ЮБ, Григорьев АМ, Кирсанова ЛА, Василец В.Н. Формирование тканеинженерной конструкции хрящевой ткани человека в проточном биореакторе. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2017;19(3):178–183.
15. Urrutia CO, Dominguez-García Ma V, Flores-Estrada J, Laguna-Camacho A, Castillo-Cadena J, et al. «Mechanical stimulation of cells through scaffold design for tissue engineering». In: Bairo F, editor. *Scaffolds in Tissue Engineering — Materials, Technologies and Clinical Applications*. London, UK: IntechOpen Limited, 2017. P. 147–161. DOI: 10.5772/intechopen.69925
16. Ison JL, Atala A, Yoo JJ. Tissue engineering: current strategies and future directions. *Chonnam Med J*. 2011;47(1):1–13. DOI: 10.4068/cmj.2011.47.1.1
17. Jensen G, Morrill C, Huang Y. 3D tissue engineering, an emerging technique for pharmaceutical research. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(5):756–766. DOI: 10.1016/j.apsb.2018.03.006
18. Севастьянов ВИ. Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015;17(2):127–130. DOI: 1995-1191-2015-2-127-130
19. Dionigi B, Fauza DO. «Autologous approaches to tissue engineering». 2012. In: *Stem-Book [Internet]*. Cambridge, MA: Harvard Stem Cell Institute, 2012.
20. Motta SE, Martin M, Gähwiler EKN, Visser VL, Zaytseva P, Ehterami A, et al. Combining cell technologies with biomimetic tissue engineering applications: A new paradigm for translational cardiovascular therapies. *Stem Cells Transl Med*. 2023;12(2):72–82. DOI: 10.1093/stcltm/szad002
21. Huang CP, Yang CY, Shyr CR. Utilizing xenogeneic cells as a therapeutic agent for treating diseases. *Cell Transplant*. 2021;30:9636897211011995. DOI: 10.1177/09636897211011995
22. Manu DR, Portan DV, Vuță M, Dobreanu M. Influence of scaffold structure and biomimetic properties on adipose stem cell homing in personalized reconstructive medicine. *Biomimetics*. 2025;10(7):438. DOI: 10.3390/biomimetics10070438
23. DuRaine GD, Brown WE, Hu JC, Athanasiou KA. Emergence of scaffold-free approaches for tissue engineering musculoskeletal cartilages. *Ann Biomed Eng*. 2015;43(3):543–554. DOI: 10.1007/s10439-014-1161-y
24. Mieszawska AJ, Kaplan DL. Smart biomaterials — regulating cell behavior through signaling molecules. *BMC Biol*. 2010;8:59. DOI: 10.1186/1741-7007-8-59
25. Barthes J, Özçelik H, Hindié M, Ndreu-Halili A, Hasan A, Vrana NE. Cell microenvironment engineering and monitoring for tissue engineering and regenerative medicine: the recent advances. *Biomed Res Int*. 2014;2014:921905. DOI: 10.1155/2014/921905
26. Vrana N, Knopf-Marques H, Barthes J. *Biomaterials for organ and tissue regeneration: New technologies and future prospects*. Oxford, UK: Woodhead Publishing, 2020. 846 p.
27. Ohashi K, Fujiwara S, Mizuno K. Roles of the cytoskeleton, cell adhesion and rho signalling in mechanosensing and mechanotransduction. *J Biochem*. 2017;161(3):245–254. DOI: 10.1093/jb/mvw082
28. Panciera T, Azzolin L, Cordenonsi M, Piccolo S. Mechanobiology of YAP and TAZ in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(12):758–770. DOI: 10.1038/nrm.2017.87
29. Басок ЮБ, Севастьянов ВИ. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины в лечении дефектов хрящевой ткани суставов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016;18(4):102–122. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-4-102-122
30. Plunkett N, O'Brien FJ. Bioreactors in tissue engineering. *Technol Health Care*. 2011;19(1):55–69. DOI: 10.3233/THC-2011-0605
31. Hansmann J, Groeber F, Kahlig A, Kleinhans C, Walles H. Bioreactors in tissue engineering — principles, applications and commercial constraints. *Biotechnol J*. 2013;8(3):298–307. DOI: 10.1002/biot.201200162
32. Selden C, Fuller B. Role of bioreactor technology in tissue engineering for clinical use and therapeutic target design. *Bioengineering (Basel)*. 2018;5(2):32. DOI: 10.3390/bioengineering5020032
33. McCulloch AD, Harris AB, Sarraf CE, Eastwood M. New multi-cue bioreactor for tissue engineering of tubular cardiovascular samples under physiological conditions. *Tissue Eng*. 2004;10(3–4):565–573. DOI: 10.1089/107632704323061924

34. Fehrenbacher A, Steck E, Roth W, Pahmeier A, Richter W. Long-term mechanical loading of chondrocyte-chitosan biocomposites *in vitro* enhanced their proteoglycan and collagen content. *Biorheology*. 2006;43(6):709–720.
35. Севастьянов ВИ, Басок ЮБ, Григорьев АМ, Кирсанова ЛА, Василец ВН. Перфузионный биореактор для создания тканеинженерных конструкций. *Медицинская техника*. 2017;3(303):9–11.
36. Vakhrushev IV, Basok YuB, Baskaev KK, Novikova VD, Leonov GE, Grigoriev AM, et al. Cartilage-specific gene expression and extracellular matrix deposition in the course of mesenchymal stromal cell chondrogenic differentiation in 3D spheroid culture. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5695. DOI: 10.3390/ijms25115695
37. Czajka CA, Mehesz AN, Trusk TC, Yost MJ, Drake CJ. Scaffold-free tissue engineering: organization of the tissue cytoskeleton and its effects on tissue shape. *Ann Biomed Eng*. 2014;42(5):1049–1061. DOI: 10.1007/s10439-014-0986-8
38. Liu X, Li L, Gaihre B, Park S, Li Y, Terzic A, et al. Scaffold-free spheroids with two-dimensional heteronano-layers (2DHNL) Enabling stem cell and osteogenic factor codelivery for bone repair. *ACS Nano*. 2022;16(2):2741–2755. DOI: 10.1021/acsnano.1c09688
39. Agbe H, Jaato BN, Dadzie DA, Frimpong BM, Mensah PM, Appiah MK, Dodoo-Arhin D, Kabla A. Recent Advances in Mechanobiology-Mediated In Situ Tissue Engineering. *Int J Biomater*. 2026;7100178. DOI: 10.1155/ijbm/7100178
40. Ma C, Peng Y, Li H, Chen W. Organ-on-a-chip: A new paradigm for drug development. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(2):119–133. DOI: 10.1016/j.tips.2020.11.009
41. Eldeeb AE, Salah S, Elkasabgy NA. Biomaterials for tissue engineering applications and current updates in the field: A comprehensive review. *AAPS PharmSciTech*. 2022;23(7):267. DOI: 10.1208/s12249-022-02419-1
42. Wong SK, Yee MMF, Chin KY, Ima-Nirwana S. A review of the application of natural and synthetic scaffolds in bone regeneration. *J Funct Biomater*. 2023;14(5):286. DOI: 10.3390/jfb14050286
43. Xu P, Kankala RK, Wang S, Chen A. Decellularized extracellular matrix-based composite scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Regen Biomater*. 2023;11:rbad107. DOI: 10.1093/rb/rbad107
44. Calin G, Costescu M, Nour M, Salim C, Lungu NO, Stefanache A, et al. Natural polymers in tissue engineering and regeneration: Material-cell mechanotransduction, biofabrication strategies, and clinical translation. *Biomedicines*. 2026;14(4):843. DOI: 10.3390/biomedicines14040843
45. Севастьянов ВИ. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014;16(3):93–108. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-93-108
46. Reddy MSB, Ponnammamma D, Choudhary R, Sadasivuni KK. A comparative review of natural and synthetic biopolymer composite scaffolds. *Polymers (Basel)*. 2021;13(7):1105. DOI: 10.3390/polym13071105
47. Марковцева МГ, Немец ЕА, Севастьянов ВИ. Пористые трехмерные носители для культивирования и трансплантации клеток на основе сополимера гидроксипропана с гидроксипропаном. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2006;4:83–88.
48. Севастьянов ВИ, Григорьев АМ, Басок ЮБ, Кирсанова ЛА, Василец ВН, Малкова АП и др. Биосовместимые и матричные свойства полилактидных губок. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(2):82–90. DOI: 10.15825/1995-1191-2018-2-82-90
49. Севастьянова ВВ, Антонова ЛВ, Великанова ЕА, Матвеева ВГ, Кривкина ЕО, Глушкова ТВ и др. Эндотелизация сосудистого графта из поликапролактона под действием локальной доставки сосудистого эндотелиального фактора роста. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;165(2):229–234.
50. Антонова ЛВ, Насонова МВ, Кудрявцева ЮА, Головкин АС. Возможности использования полиоксикапролактона и поликапролактона в качестве сополимерной основы для создания тканеинженерных конструкций в сердечно-сосудистой хирургии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11(1):128–134.

51. Arif ZU, Khalid MY, Noroozi R, Sadeghianmaryan A, Jalalvand M, Hossain M. Recent advances in 3D-printed polylactide and polycaprolactone-based biomaterials for tissue engineering applications. *Int J Biol Macromol.* 2022;218:930–968. DOI: 10.1016/j.ijbio-mac.2022.07.140
52. Примакова ЕА, Ефимов ДЮ, Садовский ДН, Назарова ЕА, Сыманович АА, Юркина ЕГ и др. Оценка качества и цитотоксичности бесклеточного матрикса печени человека после децеллюляризации. *Военная медицина.* 2024;3(72):23–28. DOI: 10.51922/2074-5044.2024.3.23
53. Басок ЮБ, Кириллова АД, Григорьев АМ, Кирсанова ЛА, Немец ЕА, Севастьянов ВИ. Получение микродисперсного тканеспецифического децеллюляризованного матрикса из суставного хряща свиньи. *Перспективные материалы.* 2020;5:51–60. DOI: 10.30791/1028-978X-2020-5-51-60
54. Neishabouri A, Soltani Khaboushan A, Daghigh F, Kajbafzadeh AM, Majidi Zolbin M. decellularization in tissue engineering and regenerative medicine: Evaluation, modification, and application methods. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:805299. DOI: 10.3389/fbioe.2022.805299
55. Немец ЕА, Кирсанова ЛА, Басок ЮБ, Шагидулин МЮ, Волкова ЕА, Метельский СТ и др. Особенности технологии децеллюляризации фрагментов печени человека как тканеспецифического мелкодисперсного матрикса для клеточно-инженерной конструкции печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017;19(4):70–77. DOI: 10.15825/1995-1191-2017-4-70-77
56. Wu DT, Jeffreys N, Diba M, Mooney DJ. Viscoelastic biomaterials for tissue regeneration. *Tissue Eng Part C Methods.* 2022;28(7):289–300. DOI: 10.1089/ten.TEC.2022.0040
57. Ealla KKR, Veeraraghavan VP, Ravula NR, Durga CS, Ramani P, Sahu V, et al. Silk hydrogel for tissue engineering: A review. *J Contemp Dent Pract.* 2022;23(4):467–477.
58. Teimoori M, Nokhbatolfoghahaei H, Khojasteh A. Bilayer scaffolds/membranes for bone tissue engineering applications: A systematic review. *Biomater Adv.* 2023;153:213528. DOI: 10.1016/j.bioadv.2023.213528
59. Sahoo R, Swaroop Sanket A, Pattnaik A, Pany S, Pradhan S, Pati S, et al. Designing of porous scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *J Mater Chem B.* 2026;14(9):2733–2773. DOI: 10.1039/d5tb02507a
60. Lutzweiler G, Ndreu Halili A, Engin Vrana N. The overview of porous, bioactive scaffolds as instructive biomaterials for tissue regeneration and their clinical translation. *Pharmaceutics.* 2020;12(7):602. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070602
61. Becerra J, Rodriguez M, Leal D, Noris-Suarez K, Gonzalez G. Chitosan-collagen-hydroxyapatite membranes for tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med.* 2022;33(2):18. DOI: 10.1007/s10856-022-06643-w
62. Beran M, Musílková J, Sedlář A, Slepíčka P, Veselý M, Kolská Z, et al. Evaluation of polymeric micro/nanofibrous hybrid scaffolds prepared via centrifugal nozzleless spinning for tissue engineering applications. *Polymers (Basel).* 2025;17(3):386. DOI: 10.3390/polym17030386
63. Li Y, Ge Z, Liu Z, Li L, Song J, Wang H, et al. Integrating electrospun aligned fiber scaffolds with bovine serum albumin-basic fibroblast growth factor nanoparticles to promote tendon regeneration. *J Nanobiotechnology.* 2024;22(1):799. DOI: 10.1186/s12951-024-03022-1
64. Ho TC, Chang CC, Chan HP, Chung TW, Shu CW, Chuang KP, et al. Hydrogels: Properties and applications in biomedicine. *Molecules.* 2022;27(9):2902. DOI: 10.3390/molecules27092902
65. Ma Y, Wang X, Su T, Lu F, Chang Q, Gao J. Recent advances in macroporous hydrogels for cell behavior and tissue engineering. *Gels.* 2022;8(10):606. DOI: 10.3390/gels8100606
66. Rezakhani L, Gharibshahian M, Salehi M, Zamani S, Abpeikar Z, Ghaderzadeh O, et al. Recent advances in hydrogels applications for tissue engineering and clinical trials. *Regen Ther.* 2024;26:635–645. DOI: 10.1016/j.reth.2024.08.015
67. Rogulska OY, Trufanova NA, Petrenko YA, Repin NV, Grischuk VP, Ashukina NO, et al. Generation of bone grafts using cryopreserved mesenchymal stromal cells and macroporous collagen-nanohydroxyapatite cryogels. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2022;110(2):489–499. DOI: 10.1002/jbm.b.34927

68. Lozinsky VI, Kulakova VK, Grigoriev AM, Podorozhko EA, Kirsanova LA, Kirillova AD, et al. Cryostructuring of polymeric systems: 63. Synthesis of two chemically tanned gelatin-based cryostructures and evaluation of their potential as scaffolds for culturing of mammalian cells. *Gels*. 2022;8(11):695. DOI: 10.3390/gels8110695
69. Ханова МЮ, Кривкина ЕО, Сенокосова ЕА, Синицкая АВ, Матвеева ВГ, Миронов АВ и др. Морфогенетические особенности ремоделирования биodeградируемых сосудистых протезов в зависимости от их функциональной составляющей. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(3):27–39. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-27-39
70. Сенокосова ЕА Кривкина ЕО, Торгунакова ЕА, Глушкова ТВ, Кошелев ВА, Клышников КЮ и др. Исследование структурных и прочностных характеристик полимерных сосудистых протезов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(8):147–156. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-147-156
71. Lamberger Z, Lang G. Engineering extracellular microenvironments: The impact of fibrous materials on cell behavior. *Adv Healthc Mater*. 2025;14(30):e01942. DOI: 10.1002/adhm.202501942
72. Zhou J, See CW, Sreenivasamurthy S, Zhu D. Customized Additive Manufacturing in Bone Scaffolds-The gateway to precise bone defect treatment. *Research (Wash D C)*. 2023;6:0239. DOI: 10.34133/research.0239
73. Iliasov A, Baranova A, Tikhonowski G, Koudan E, Zelepukin IV, Popov AA, et al. Smart engineering of complex structural tissue constructs in 3D bioprinting via photoinduced nanoparticle-mediated spheroid elimination. *Biomedical Materials & Devices*. 2026;4:3519–3532. DOI: 10.1007/s44174-025-00441-y
74. Derakhshanfar S, Mbeleck R, Xu K, Zhang X, Zhong W, Xing M. 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: A review of recent trends and advances. *Bioact Mater*. 2018;3(2):144–156. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2017.11.008
75. Baptista LS, Mironov V, Koudan E, Amorim ÉA, Pampolha TP, Kasyanov V, et al. Bioprinting using organ building blocks: spheroids, organoids, and assembloids. *Tissue Eng Part A*. 2024;30(13–14):377–386. DOI: 10.1089/tentea.20230198
76. Gadre M, Kasturi M, Agarwal P, Vasanthan KS. Decellularization and their significance for tissue regeneration in the era of 3d bioprinting. *ACS Omega*. 2024;9(7):7375–7392. DOI: 10.1021/acsomega.3c08930
77. Zuncheddu D, Della Bella E, Schwab A, Petta D, Rocchitta G, Generelli S, et al. Quality control methods in musculoskeletal tissue engineering: from imaging to biosensors. *Bone Res*. 2021;9(1):46. DOI: 10.1038/s41413-021-00167-9
78. Jorgensen AM, Yoo JJ, Atala A. Solid organ bioprinting: strategies to achieve organ function. *Chem Rev*. 2020;120(19):11093–11127. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00145
79. Chen M, Jiang Z, Zou X, You X, Cai Z, Huang J. Advancements in tissue engineering for articular cartilage regeneration. *Heliyon*. 2024;10(3):e25400. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e25400
80. Wagenbrenner M, Mayer-Wagner S, Rudert M, Holzapfel BM, Weissenberger M. Combinations of hydrogels and mesenchymal stromal cells (MSCs) for cartilage tissue engineering-A review of the literature. *Gels*. 2021;7(4):217. DOI: 10.3390/gels7040217
81. Vijayalekha A, Anandasadagopan SK, Pandurangan AK. An overview of collagen-based composite scaffold for bone tissue engineering. *Appl Biochem Biotechnol*. 2023;195(7):4617–4636. DOI: 10.1007/s12010-023-04318-y
82. Bhatt SS, Krishna Kumar J, Laya S, Thakur G, Nune M. Scaffold-mediated liver regeneration: A comprehensive exploration of current advances. *J Tissue Eng*. 2024;15:20417314241286092. DOI: 10.1177/20417314241286092
83. Guo L, Zhu Z, Gao C, Chen K, Lu S, et al. Development of biomimetic hepatic lobule-like constructs on silk-collagen composite scaffolds for liver tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:940634. DOI: 10.3389/fbioe.2022.940634
84. Khetani SR, Berger DR, Ballinger KR, Davidson MD, Lin C, Ware BR. Microengineered liver tissues for drug testing. *J Lab Autom*. 2015;20(3):216–250. DOI: 10.1177/2211068214566939
85. Daoud J, Petropavlovskaya M, Rosenberg L, Tabrizian M. The effect of extracellular matrix components on the preservation of human islet function *in vitro*. *Biomaterials*. 2010;31(7):1676–1682. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.11.057

86. Pignatelli C, Campo F, Neroni A, Piemonti L, Citro A. Bioengineering the Vascularized Endocrine Pancreas: A fine-tuned interplay between vascularization, extracellular-matrix-based scaffold architecture, and insulin-producing cells. *Transpl Int*. 2022;35:10555. DOI: 10.3389/ti.2022.10555
87. Sevastianov VI, Ponomareva AS, Baranova NV, Kirsanova LA, Basok YuB, Nemets EA, et al. Decellularization of human pancreatic fragments with pronounced signs of structural changes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(1):119. DOI: 10.3390/ijms24010119
88. Rossi A, Pescara T, Gambelli AM, Gaggia F, Asthana A, Perrier Q, et al. Biomaterials for extrusion-based bioprinting and biomedical applications. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024;12:1393641. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1393641
89. Farjaminejad R, Farjaminejad S, Garcia-Godoy F, Marya A, Nucci L, Jamilian A. Advances and Challenges in Tissue Engineering: biomaterials, cellular strategies, and clinical applications. *J Funct Biomater*. 2026;17(4):184. DOI: 10.3390/jfb17040184
90. Tosoratti E, Fisch P, Taylor S, Laurent-Applegate LA, Zenobi-Wong M. 3D-printed reinforcement scaffolds with targeted biodegradation properties for the tissue engineering of articular cartilage. *Adv Healthc Mater*. 2021;10(23):e2101094. DOI: 10.1002/adhm.202101094
91. Mandrycky C, Phong K, Zheng Y. Tissue engineering toward organ-specific regeneration and disease modeling. *MRS Commun*. 2017;7(3):332–347. DOI: 10.1557/mrc.2017.58
92. Yu JR, Navarro J, Coburn JC, Mahadik B, Molnar J, Holmes JH 4th, et al. Current and future perspectives on skin tissue engineering: Key features of biomedical research, translational assessment, and clinical application. *Adv Healthc Mater*. 2019;8(5):e1801471. DOI: 10.1002/adhm.201801471
93. Chogan F, Chen Y, Wood F, Jeschke MG. Skin Tissue Engineering Advances in Burns: A brief introduction to the past, the present, and the future potential. *J Burn Care Res*. 2023;44(Suppl_1):S1–S4. DOI: 10.1093/jbcr/irac127
94. European Medicines Agency. Holoclar (2025). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/holoclar> [Accessed July 05, 2026]
95. Nordberg RC, Bielajew BJ, Takahashi T, Dai S, Hu JC, Athanasiou KA. Recent advancements in cartilage tissue engineering innovation and translation. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(6):323–346. DOI: 10.1038/s41584-024-01118-4
96. Jiang S, Guo W, Tian G, Luo X, Peng L, Liu S, et al. Clinical application status of articular cartilage regeneration techniques: Tissue-engineered cartilage brings new hope. *Stem Cells Int*. 2020;2020:5690252. DOI: 10.1155/2020/5690252
97. Tabatabai TS, Alizadeh M, Farahani MK, Ehterami A, Kloucheh SG, Salehi M. Peripheral nerve repair: Historical perspectives, current advances, and future directions in natural and synthetic neural conduits. *J Neurosci Res*. 2025;103(7):e70060. DOI: 10.1002/jnr.70060
98. Yu L, Bennett CJ, Lin CH, Yan S, Yang J. Scaffold design considerations for peripheral nerve regeneration. *J Neural Eng*. 2024;21(4):10.1088/1741-2552/ad628d. DOI: 10.1088/1741-2552/ad628d
99. Генериум. Изитенс (2026). <https://www.generium.ru/products/easytense/> [Accessed July 05, 2026]
100. Hoang VT, Nguyen QT, Phan TTK, Pham TH, Dinh NTH, Anh LPH, et al. Tissue engineering and regenerative medicine: Perspectives and challenges. *MedComm (2020)*. 2025;6(5):e70192. DOI: 10.1002/mco2.70192
101. Tripathi S, Mandal SS, Bauri S, Maiti P. 3D bioprinting and its innovative approach for biomedical applications. *MedComm (2020)*. 2022;4(1):e194. DOI: 10.1002/mco2.194
102. Singh D, Mathur A, Arora S, Roy S, Mahindroo N. Journey of organ on a chip technology and its role in future healthcare scenario. *Applied Surface Science Advances*. 2022;9:100246. DOI: 10.1016/j.apsadv.2022.100246
103. Chu X, Xiong Y, Lu L, Wang Y, Wang J, Zeng R, et al. Research progress of gene therapy combined with tissue engineering to promote bone regeneration. *APL Bioeng*. 2024;8(3):031502. DOI: 10.1063/5.0200551
104. Silva-López MS, Alcántara-Quintana LE. The era of biomaterials: smart implants? *ACS Appl Bio Mater*. 2023;6(8):2982–2994. DOI: 10.1021/acsabm.3c00284

105. Est-Witte S, Jain M, Ben-Akiva E, Yang J, Warren T, Tzeng SY, et al. Immunomodulatory delivery materials for tissue repair. *Adv Healthc Mater.* 2025;14(23):e2501400. DOI: 10.1002/adhm.202501400

Об авторах

Басок Юлия Борисовна — д.м.н., зав. отделом биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Белова Александра Дмитриевна — к.б.н., старший научный сотрудник отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Мосолова Анастасия Алексеевна — специалист отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Кузнецова Евгения Геннадьевна — д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Немец Евгений Абрамович — д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Готье Сергей Владимирович — академик РАН, профессор, д.м.н., директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Authors

Yulia B. Basok — Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Biomedical Technologies and Tissue Engineering, Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.

Aleksandra D. Belova — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Biomedical Technologies and Tissue Engineering, Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.

Anastasia A. Mosolova — Specialist, Department of Biomedical Technologies and Tissue Engineering, Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.

Evgenia G. Kuznetsova — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Department of Biomedical Technologies and Tissue Engineering, Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.

Evgenij A. Nemets — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Department of Biomedical Technologies and Tissue Engineering, Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.

Sergey V. Gautier — Full Member of RAS, Professor, Dr. Sci. (Med.), Director of Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs, Sechenov University.

Вклад авторов

Ю.Б. Басок — концепция работы; составление рукописи; утверждение рукописи.

А.Д. Белова — подготовка рукописи; подготовка иллюстраций.

А.А. Мосолова — составление рукописи.

Е.Г. Кузнецова — анализ и интерпретация данных; составление рукописи.

Е.А. Немец — анализ и интерпретация данных; составление рукописи.

С.В. Готье — окончательное утверждение версии для публикации.

Author contribution statement

Yulia B. Basok — concept of the work; manuscript drafting; manuscript approval.

Aleksandra D. Belova — manuscript preparation; figure preparation.

Anastasia A. Mosolova — manuscript drafting.

Evgenia G. Kuznetsova — data analysis and interpretation; manuscript drafting.

Evgeniy A. Nemets — data analysis and interpretation; manuscript drafting.

Sergey V. Gautier — final approval.

<https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-90-98>

Основоположники сердечно-сосудистой генной терапии: Джеффри Иснер — пионер терапевтического ангиогенеза

Е.В. Парфенова

Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»,
Россия, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Адрес для корреспонденции: yeparfyon@mail.ru

Аннотация

В статье представлена историческая справка об основоположниках сердечно-сосудистой генной терапии, о первом применении генной терапии в клинике у пациентов с критической ишемией нижних конечностей, которое было проведено американским врачом и ученым Джеффри Иснером, и его неоспоримом вкладе в развитие сердечно-сосудистой генной терапии.

Ключевые слова: генная терапия, ангиогенез, ишемия, факторы роста, основоположники, Джеффри Иснер

Конфликт интересов: автор является членом редакционного совета журнала «Регенерация органов и тканей».

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России №124020700117-3 «Разработка васкуляризированных тканеинженерных конструкций на основе клеточных пластов для стимуляции регенеративных/репаративных процессов в сердце».

Для цитирования: Парфенова Е.В. Основоположники сердечно-сосудистой генной терапии: Джеффри Иснер — пионер терапевтического ангиогенеза. *Регенерация органов и тканей*. 2026;4(3): 90–98. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-90-98>

Поступила 09.07.2026

Обработана 09.07.2026

Принята 23.07.2026

The founders of cardiovascular gene therapy: Jeffrey Isner — a pioneer of therapeutic angiogenesis

Yelena V. Parfyonova

Institute of Experimental Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Russia, 121552, Moscow, Academician Chazov str., 15A

Correspondence address: yeparfyon@mail.ru

© Парфенова Е.В., 2026

Abstract

The article presents a historical reference about the founders of cardiovascular gene therapy, the first gene therapy clinical application carried out by doctor Jeffrey Isner in patient with critical limb ischemia and his invaluable contribution to the area of cardiovascular gene therapy.

Keywords: gene therapy, angiogenesis, ischemia, growth factors, founders, Jeffrey Isner

Conflict of interests: the author is a member of the Editorial Board of the journal “Organ and Tissue Regeneration”.

Funding: the work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of Russia №124020700117-3 « Development of vascularized tissue engineering structures based on cell sheets to stimulate regenerative/restorative processes in the heart.

For citation: Parfyonova Ye.V. The founders of cardiovascular gene therapy: Jeffrey Isner — a pioneer of therapeutic angiogenesis. *Tissue and organ regeneration*. 2026;4(3): 90–98. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3-90-98>

Received 09.07.2026

Revised 09.07.2026

Accepted 23.07.2026

Введение

Сердечно-сосудистая генная терапия началась в конце 90-х годов XX века с попытки стимулировать рост новых сосудов в ишемизированных тканях, увеличивая в них содержание ангиогенных факторов роста с помощью введения кодирующих их генетических конструкций. Эта тактика получила название «терапевтический ангиогенез» и включала не только использование генов или кДНК факторов роста, но и введение этих факторов в виде рекомбинантных белков, а в последующем и стволовых/прогениторных клеток или их продуктов: компонентов их секрета, внеклеточных везикул, а в последнее время и длинных некодирующих РНК, регуляторных микроРНК и синтетических модифицированных мРНК. Целью всех этих технологий было увеличение в ишемизированных тканях, в основном в мышцах нижних конечностей или в миокарде, факторов, способных стимулировать рост и ремоделирование кровеносных сосудов, увеличивая перфузию тканей кровью. Эта тактика получила также название «биологическое шунтирование» и предназначалась в основном для той категории тяжелых больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) или хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК), которые не были оптимальными кандидатами для хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации.

Следует отметить, что история появления терапевтического ангиогенеза восходит к фундамен-

тальным исследованиям в совсем другой области биологии и медицины, а именно к исследованиям механизмов опухолевого роста и метастазирования, которые проводились американским ученым и врачом Джудой Фолкманом (Judah M. Folkman, M.D.). В 1971 году он опубликовал эпохальную работу, в которой предложил революционную концепцию зависимости роста опухоли от адекватного кровоснабжения, показав, что инвазивные опухоли секретируют стимуляторы ангиогенеза, и выдвинул гипотезу о том, что ингибирование роста опухолевых сосудов может представлять собой новую терапевтическую стратегию в онкологии [1]. Несмотря на первоначальный скептицизм научного сообщества, Джуда Фолкман и его команда активно работали в этом направлении и выделили из опухоли первый проангиогенный фактор — основной фактор роста фибробластов, а позже и антиангиогенные факторы ангиостатин и эндостатин. В период с 1985 по 1989 год создаются первые ингибиторы ангиогенеза и в 1989 году начинаются клинические испытания ингибиторов ангиогенеза при онкологических заболеваниях.

Однако эти работы дают толчок и разработкам в области генной терапии для стимуляции роста сосудов при ишемии тканей, то есть для терапевтического ангиогенеза, пионером которых стал американский врач и исследователь Джеффри Иснер. И вот здесь необходимо заметить, что сама мысль о возможности лечить ишемию,



Рис. 1. Доктор Джеффри Иснер [58]

Fig. 1. Jeffrey Michael Isner, MD [58]

в частности ишемию миокарда, с помощью проангиогенных факторов, продуцируемых опухолью, впервые была высказана нашими советскими учеными, работавшими в Онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН: профессорами Г.Л. Свет-Молдавским и К.Л. Чимишкяном. Еще в 1977 году они опубликовали в журнале *Lancet* статью, в которой выдвинули революционную идею об использовании опухолевых ангиогенных факторов для лечения ишемии и инфаркта [2]. Однако реализована эта идея была только почти через 20 лет в работах Джеффри Иснера, открывшего эру сердечно-сосудистой генной терапии. Что же за человек и ученый был Джеффри Иснер?

Джеффри Иснер — пионер терапевтического ангиогенеза

Джеффри Иснер родился в Уричсвилле, штат Огайо, в семье немецких иммигрантов, которые бежали из нацистской Германии и переехали в Соединенные Штаты в 1937 году. Его интерес к сердечно-сосудистым заболеваниям проявился очень рано, и уже в старших классах школы у него была уникальная возможность наблюдать в клинике Кливленда за работой Грейс Хофстетер, которая была первым стипендиатом программы кардиологии Мейсона Соунса-младшего — известного американского врача, чья новаторская

работа в области катетеризации сердца сыграла важную роль в развитии как коронарного шунтирования, так и интервенционной кардиологии.

Он учился в колледже Университета Мэриленда, став выпускником общества «Фи Бета Каппа», получив диплом с отличием. Затем окончил медицинскую школу Университета Тафтса в Бостоне, прошел интернатуру по внутренним болезням в бостонской больнице Святой Елизаветы и ординатуру по внутренним болезням и стипендиальную программу по кардиологии в Джорджтаунском университете в Вашингтоне. Проработав два года в отделении патологии Национального Института сердца, легких и крови (National Heart, Lung and Blood Institute — NHLBI), он вернулся в Тафтс, где очень скоро получил звание действительного профессора медицины и патологии. В 1988 году он перешел из Медицинского центра Новой Англии в Медицинский центр Святой Елизаветы на должность заведующего отделом исследований сердечно-сосудистых заболеваний, а впоследствии стал также руководителем отдела генной терапии человека. Таковы сухие факты его врачебной и научной карьеры, за которыми стоят большие научные достижения.

Зародившийся еще в медицинской школе в Тафтсе большой интерес к интервенционной кардиологии, многократно подкрепленный уникальной возможностью поработать в команде Мейсона Соунса в клинике Кливленда на заре коронарной реваскуляризации, позволил ему после возвращения в 1979 году в Бостон быстро включиться в работу по баллонной ангиопластике, а затем и по лазерной ангиопластике. В этой области он провел одно из первых мире основополагающих исследований механизмов взаимодействия лазера с тканями [3–6]. В последующем его научные интересы сосредоточились на заболеваниях периферических сосудов, что потребовало перехода к молекулярной биологии и генной терапии.

Джеффри Иснер стал первопроходцем в области генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, объединив подчас несовместимые миры сосудистой биологии и практической медицины. Именно под руководством Джеффри Иснера, который был врачом, были проведены фундаментальные исследования, заложившие основу для развития сосудистой генной терапии. Эти исследования касались клеточных механизмов сосудистого повреждения, ведущих к развитию атеросклероза, с акцентом

на роль сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) [7–9], клеточных механизмов действия ангиопластики [10]. Его работами были раскрыты механизмы влияния VEGF на сосудистую проницаемость и роль взаимоотношений VEGF и NO в регуляции эндотелиального барьера [11–14], уточнены механизмы, регулирующие экспрессию VEGF и его рецепторов при гипоксии [15, 16], проведены первые в мире работы по характеристике и изоляции эндотелиальных прогениторных клеток для ангиогенеза [17], описаны механизмы влияния ангиопозитивов на ангиогенез [18–20]. Им выполнен широчайший спектр экспериментальных работ по исследованию механизмов генной терапии и отработке методов генной терапии для лечения ишемии скелетных мышц и миокарда на моделях у животных [21–33].

Все это стало возможным благодаря таланту Иснера находить и привлекать в свой коллектив талантливых ученых, которые впоследствии стали лидерами различных направлений в области терапевтического ангиогенеза и сердечно-сосудистой генной терапии. Это такие ученые, как Дуглас Лосордо (D.W. Losordo), ставший одним из самых известных американских

кардиологов и безусловным лидером в области генной и клеточной терапии заболеваний сердца [34–36]; Сатоши Такешита (S. Takeshita), автор первых экспериментальных работ, доказавших эффективность VEGF-терапии ишемии конечности [22, 24, 26, 27, 32]; Такаюки Асахара (T. Asahara), впервые выделивший и охарактеризовавший эндотелиальные прогениторные клетки для терапевтического ангиогенеза. Статья по этим результатам, опубликованная в *Science* в 1997 году, имеет около 13 тысяч цитирований [17]. В последующем он стал одним из мировых лидеров клеточной терапии с использованием этих клеток [37, 38].

Первое клиническое применение сосудистой генной терапии было проведено Джефффри Иснером в 1994 году у пациентки 37 лет с критической ишемией нижней конечности (КИНК) и трофическими язвами, которой планировалась ампутация ниже колена. Ей провели 4 инъекции раствора плазмиды с геном *VEGF* в мышцы ишемизированной конечности, и через 4 недели было зарегистрировано уменьшение болевого синдрома, а на контрольной ангиограмме отмечено появление новых коллатеральных сосудов (рис. 2). Коленно-плечевой индекс увеличился



Рис. 2. Джефффри Иснер вводит внутримышечно плазмидный генотерапевтический препарат пациентке с критической ишемией нижней конечности (первый клинический опыт) [59]

Fig. 2. Jeffrey Isner administers a plasmid gene therapy drug intramuscularly to a patient with critical limb ischemia (first clinical experience) [59]

с 0,3 до 0,6, что может оцениваться как очень хороший результат, так как принятым положительным критерием эффективности ангиопластики или шунтирования являлось увеличение коленно-плечевого индекса на 0,1. Более того, через 8 недель пациентке смогли успешно провести операцию закрытия трофической язвы кожным графтом [39].

Эти результаты вдохновили исследователей на дальнейшие работы, и с 1996 года начинается серия клинических применений плазмиды с *VEGF* при ХИНК [40], а с 1998 года — использование внутримиокардиальных инъекций этого препарата больным с ишемической болезнью сердца (ИБС) [41]. С этого времени тактика терапевтического ангиогенеза получает бурное развитие не только как плазмидная, но и как вирусная генная терапия во многих ведущих клиниках мира. И хотя результаты последующих крупных контролируемых клинических исследований с вирусной или плазмидной генной терапией у больных ИБС или ХИНК были уже менее оптимистичными и расценивались как смешанные, то есть отрицательные по первичным конечным точкам, но положительные по вторичным конечным точкам, положительные в одних исследованиях, но отрицательные в других [42, 43], интерес к терапевтическому ангиогенезу не угас и сегодня.

Относительно недавно эта тактика получила новый импульс к развитию с помощью РНК-технологий, а именно использования проангиогенных регуляторных микроРНК, длинных некодирующих РНК и особенно синтетических модифицированных мРНК [44]. Не угас интерес и к плазмидной генной терапии, учитывая хорошо доказанный профиль ее безопасности. На сегодняшний день в мире зарегистрировано два лекарственных плазмидных препарата: Коллатеген — плазида с геном *HGF*, зарегистрированная в Японии [45], и Неоваскулген — плазида с геном *VEGF*, зарегистрированная в России [46].

Развитие как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях получила комбинированная плазмидная генная терапия, использующая конструкции с генами двух ангиогенных факторов с комплементарным влиянием на ангиогенез, что позволяло повысить эффективность плазмидной генной терапии ишемии конечностей [47]. И вот здесь следует отметить,

что генная терапия для терапевтического ангиогенеза, с которой в конце XX века Джеффри Иснер начал эру сердечно-сосудистой генной терапии, получила также развитие в России как в экспериментальных, так и в клинических работах. В двух крупных медицинских центрах: НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова и НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева — были созданы плазмидные препараты с кДНК *VEGF*-165 с рабочими названиями Корвиан [48] и Ангиостимулин [49–51], успешно прошедшие доклинические и часть клинических исследований, показавших неплохую эффективность у больных с ХИНК, а для Ангиостимулина в Центре им. Бакулева продемонстрирована и эффективность внутримиокардиального введения в сочетании с коронарным шунтированием или с трансмиокардиальной лазерной реваскуляризацией у больных ИБС.

Институтом стволовой клетки был создан препарат Неоваскулген — аналог Ангиостимулина, который прошел клинические исследования в трех медицинских центрах, показавшие эффективность его применения при ХИНК [46], что позволило зарегистрировать этот препарат в России и на Украине. Благодаря этому Россия является одной из немногих стран, зарегистрировавших плазмидный генно-терапевтический препарат для терапевтического ангиогенеза.

Помимо этого, в России на протяжении последних 20 лет проводятся исследования по комбинированной генной терапии как на экспериментальном этапе, так и на этапе клинических исследований. Эта работа ведется в НМИЦ кардиологии совместно с Факультетом фундаментальной медицины МГУ, в коллективах, возглавляемых академиками В.А. Ткачуком, Е.В. Парфеновой, профессором П.И. Макаревичем (плазмидные конструкции с генами, кодирующими *VEGF*-165 и *HGF*; *VEGF*-165 и *uPA* [52–55]. В Казанском федеральном университете под руководством профессоров А.А. Ризванова, А.П. Киясова, А.В. Максимова выполнены клинические исследования плазмидных генотерапевтических конструкций с комбинацией генов, кодирующих *VEGF*165 и *FGF*-2 [56]; в Российском научном центре хирургии им. Б.В. Петровского под руководством профессоров А.В. Гавриленко и Д.А. Воронова проведено клиническое исследование у больных с ХИНК аденовирусной конструкции с генами, кодирующими *Angiogenin* и *VEGF*, созданной профессором Б.С. Народницким [57].

Учитывая, что эта статья посвящена Джеффри Иснеру именно как пионеру сердечно-сосудистой генной терапии, мы не упоминали в ней огромный пласт экспериментальных и клинических исследований по клеточной терапии для терапевтического ангиогенеза, импульс к развитию которой, несомненно, был также дан работами Джеффри Иснера и его учеников и последователей, прежде всего Дугласа Лосордо и Такаюки Асахара.

В заключение хотелось бы сказать и о человеческих качествах Джеффри Иснера. В мемориальной статье, написанной после его безвременной кончины 31 октября 2001 года известным американским кардиологом Джеймсом Фергюсоном (James J. Ferguson III, MD, FACC, FANA), в течение 25 лет занимавшим лидирующие позиции в американской сердечно-сосудистой медицине, он особо подчеркивает, что при всех своих значительных достижениях Иснер никогда не забывал признавать вклад своих сотрудников и коллег и прилагал огромные усилия, чтобы все заслуживающие упоминания участники были отмечены всякий раз, когда он представлял свою работу [58]. Прекрасное качество для научного руководителя.

Он был заботливым мужем и отцом троих детей и, несмотря на очень плотный рабочий график, всегда старался выходные и вечера посвящать семье. Он любил парусный спорт и был заядлым лыжником и игроком в гольф.

В большом интервью, которое он дал доктору Уильяму Робертсу в 1998 году [59], он отметил: «...что действительно мотивировало меня больше всего на свете — это чувство, что я не хочу просто пройти через эту жизнь. Я не хочу быть просто еще одним человеком, который пришел и ушел. Я всегда хотел сделать что-то, что могло бы немного изменить этот мир». И Джеффри Иснеру это действительно удалось. Успешно объединив мир молекулярной биологии, клинических исследований и инвазивной кардиологии, он дал толчок развитию сердечно-сосудистой генной терапии на протяжении последующих трех десятилетий во всем мире.

Примечание

Факты биографии Джеффри Иснера и его фотографии взяты из его большого интервью доктору Уильяму Робертсу [58] и из мемориальной статьи Джеймса Фергюссона [59].

Литература

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *New England Journal of Medicine*. 1971;285:1182–1186.
2. Svet-Moldavsky GJ, Chimishkyan KL. Tumor angiogenesis factor for revascularization in ischemia and myocardial infarction. *Lancet*. 1977 Apr 23;1(8017):913.
3. Isner JM, Donaldson RF, Deckelbaum LI, Clarke RH, Laliberte SM, Ucci AA, et al. The excimer laser: gross, light microscopic, and ultrastructural analysis of potential advantages for use in laser therapy of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1102–1109.
4. Clarke RH, Isner JM, Donaldson RF, Jones G. Gas chromatographic-light microscopic correlative analysis of excimer laser photoablation of cardiovascular tissues. Evidence for a thermal mechanism. *Circ Res*. 1987;60:429–439.
5. Steg PG, Gal D, Rongione AJ, DeJesus ST, Clarke RH, Isner JM. Effect of argon laser irradiation on rabbit aortic smooth muscle: evidence for endothelium independent contraction and relaxation. *Cardiovasc Res*. 1988;22:747–753.
6. Gal D, Chokshi SK, Mosseri M, Clarke RH, Isner JM. Percutaneous delivery of low-level laser energy reverses histamine-induced spasm in atherosclerotic yucatan microswine. *Circulation*. 1992;86:756–768.
7. Pickering JG, Weir L, Rosenfield K, Stetz J, Isner JM. Smooth muscle cell outgrowth from human atherosclerotic plaque: implications for the assessment of lesion biology. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1430–1439.
8. Pickering JG, Bacha PA, Weir L, Jekanowski J, Nichols JC, Isner JM. Prevention of smooth muscle cell outgrowth from human atherosclerotic plaque by a recombinant cytotoxin specific for the epidermal growth factor receptor. *J Clin Invest*. 1993;91:724–729.
9. Isner JM, Kearney, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation*. 1995;91:2703–2711.

10. Losordo DW, Rosenfield K, Pieczek A, Baker K, Harding M, Isner JM. How does angioplasty work? Serial in vivo morphometric analysis of mechanisms of angioplasty in humans using intravascular ultrasound. *Circulation*. 1992;86:1845–1858.
11. van der Zee R, Zollman F, Passeri J, Lekutat C, Silver M, Isner JM. Vascular endothelial growth factor (VEGF)/vascular permeability factor (VPF) augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation*. 1997;95:1030–1037.
12. Tsurumi Y, Murohara T, Krasinski K, Chen D, Witztenbichler B, Kearney M, et al. Reciprocal relation between VEGF and NO in the regulation of endothelial integrity. *Nature Med*. 1997;3:879–886.
13. Murohara T, Horowitz JR, Silver M, Tsurumi Y, Sullivan A, Isner JM. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via receptor tyrosine kinase Flk-1 mediated production of nitric oxide and prostacyclin. *Circulation*. 1998;97:99–107.
14. Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C, et al. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. *J Clin Invest*. 1998;101:2567–2578.
15. Namiki A, Brogi E, Kearney M, Wu T, Couffinhal T, Varticovski L, Isner JM. Hypoxia induces vascular endothelial growth factor in cultured human endothelial cells. *J Biol Chemistry*. 1995;270:31189–31195.
16. Brogi E, Schattelman G, Wu T, Kim EA, Varticovski L, Keyt B, Isner JM. Hypoxia-induced paracrine regulation of vascular endothelial growth factor receptor expression. *J Clin Invest*. 1996;97:469–476.
17. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Schattelman G, Isner JM. Isolation of putative endothelial progenitor cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275:964–967.
18. Asahara T, Chen D, Takahashi T, Fujikawa K, Kearney M, Magner M, et al. The Tie2 receptor ligands, angioprotein-1 and angiopoietin-2 modulate VEGF-induced postnatal neovascularization. *Circ Res*. 1998;83:233–240.
19. Shyu KG, Manor O, Magner M, Yancopoulos GD, Isner JM. Direct intramuscular injection of plasmid DNA encoding angiopoietin-1 but not angiopoietin-2 augments revascularization in the rabbit ischemic hindlimb. *Circulation*. 1998 Nov 10;98(19):2081–2087.
20. van der Zee R, Zollman F, Passeri J, Lekutat C, Silver M, Isner JM. Vascular endothelial growth factor (VEGF)/vascular permeability factor (VPF) augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation*. 1997;95:1030–1037.
21. Leclerc G, Gal D, Nikol S, Kearney M, Weir L, Isner JM. Percutaneous arterial gene transfer in a rabbit model efficiency in normal and balloon-dilated atherosclerotic arteries. *J Clin Invest*. 1992;90:936–944.
22. Losordo DW, Leclerc G, Gal D, Weir L, Takeshita S, Isner JM. Use of the rabbit ear artery to serially assess foreign protein secretion after site-specified arterial gene transfer in vivo: evidence that anatomic identification of successful. *Circulation*. 1994;89:785–792.
23. Gal D, Weir L, Leclerc G, Pickering JG, Hogan J, Isner JM. Direct myocardial transfection in two animal models: evaluation of parameters affecting gene expression and percutaneous gene delivery. *Lab Invest*. 1993;68:18–25.
24. Takeshita S, Gal D, Leclerc G, Pickering JG, Riessen R, Weir L, Isner JM. Increased gene expression after liposome-mediated arterial gene transfer associated with intimal smooth muscle cell proliferation following vascular injury. *J Clin Invest*. 1994;93:652–661.
25. Riessen R, Rahimizadeh H, Blessing E, Takeshita S, Barry JJ, Isner JM. Arterial gene transfer using pure DNA applied directly to hydrogel-coated angioplasty balloon. *Hum Gene Ther*. 1993;4:749–758.
26. Takeshita S, Tsurumi Y, Couffinhal T, Asahara T, Bauters C, Symes JF, et al. Gene transfer of naked DNA encoding for three isoforms of vascular endothelial growth factor stimulates collateral development in vivo. *Lab Invest*. 1996;75:487–502.
27. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, Kearney M, Asahara T, Pu LQ, et al. Therapeutic angiogenesis: a single intra-arterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hindlimb model. *J Clin Invest*. 1994;93:662–670.
28. Bauters C, Asahara T, Zheng LP, Takeshita S, Bunting S, Ferrara N, et al. Physiologic assessment of augmented vascularity induced by VEGF in ischemic rabbit hindlimb. *Am J Physiol* 267 Heart Circ Physiol. 1994;36:H1263–H1271.

29. Brogi E, Wu T, Namiki S, Isner JM. Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, while hypoxia upregulates VEGF expression only. *Circulation*. 1994;90:649–652.
30. Bauters C, Asahara T, Zheng LP, Takeshita S, Bunting S, Ferrara N, et al. Recovery of disturbed endothelium-dependent flow in the collateral-perfused rabbit ischemic hindlimb after administration of vascular endothelial growth factor. *Circulation*. 1995;91:2802–2809.
31. Feldman LJ, Steg PG, Zheng LP, Chen D, Kearney M, McGarr SE, et al. Low-efficiency of percutaneous adenovirus-mediated arterial gene transfer in the atherosclerotic rabbit. *J Clin Invest*. 1995;95:2662–2671.
32. Takeshita S, Rossow ST, Kearney M, Zheng LP, Bauters C, Bunting S, et al. Time course of increased cellular proliferation in collateral arteries following administration of vascular endothelial growth factor in a rabbit mode of lower limb vascular insufficiency. *Am J Pathol*. 1995;147:1649–1660.
33. Asahara T, Bauters C, Pastore CJ, Kearney M, Rossow S, Bunting S, et al. Local delivery of vascular endothelial growth factor accelerates reendothelialization and attenuates intimal hyperplasia in ballooninjured rat carotid artery. *Circulation*. 1995;91:2793–2801.
34. Kawamoto A, Losordo DW. Endothelial progenitor cells for cardiovascular regeneration. *Trends Cardiovasc Med*. 2008 Jan;18(1):33–37.
35. Raval Z, Losordo DW. Cell therapy of peripheral arterial disease: from experimental findings to clinical trials. *Circ Res*. 2013 Apr 26;112(9):1288–1302.
36. Renault MA, Losordo DW. Therapeutic myocardial angiogenesis. *Microvasc Res*. 2007; 74(2–3):159–71.
37. Asahara T, Isner JM. Endothelial progenitor cells for vascular regeneration. *J Hematother Stem Cell Res*. 2002 Apr;11(2):171–178.
38. Salybekov AA, Kobayashi S, Asahara T. Characterization of Endothelial Progenitor Cell: Past, Present, and Future. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 12;23(14):7697.
39. Isner JM. Vascular endothelial growth factor: gene therapy and therapeutic angiogenesis. *Am J Cardiol*. 1998 Nov 19;82(10A):63S–64S.
40. Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, Blair R, Kearney M, Walsh K, Isner JM. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation*. 1998 Mar 31;97(12):1114–1123.
41. Isner JM. Myocardial gene therapy. *Nature*. 2002 Jan 10;415(6868):234–239.
42. Gupta R, Tongers J, Losordo DW. Human studies of angiogenic gene therapy. *Circ Res*. 2009 Oct 9;105(8):724–736.
43. Roncalli J, Tongers J, Losordo DW. Update on gene therapy for myocardial ischaemia and left ventricular systolic dysfunction or heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010 Aug-Sep;103(8–9):469–476.
44. Magadum A, Kaur K, Zangi L. mRNA-Based Protein Replacement Therapy for the Heart. *Mol Ther*. 2019 Apr 10;27(4):785–793.
45. Shimamura M, Nakagami H, Taniyama Y, Morishita R. Gene therapy for peripheral arterial disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2014 Aug;14(8):1175–1184.
46. Швальб П.Г., Гавриленко А.В., Калинин Р.Е. и др. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (26–3 фаза клинических испытаний). *КТТИ*. 2011;3:76–83.
47. Barć P, Antkiewicz M, Śliwa B, Frączkowska K, Guziński M, Dawiskiba T, et al. Double VEGF/HGF Gene Therapy in Critical Limb Ischemia Complicated by Diabetes Mellitus. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021 Jun;14(3):409–415.
48. Талицкий К.Т., Булкина О.С., Арефьева Т.И., Парфенова Е.В., Карпов Ю.А. Эффективность терапевтического ангиогенеза у больных с хронической ишемией нижних конечностей. *КТТИ*. 2011;3(VI):89–98.
49. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Еремеева М.В. и др. Первый опыт клинического применения терапевтического ангиогенеза с использованием гена VEGF165 человека. Бюллетень НЦССХ им Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания.

Парфенова Е.В.

Джеффри Иснер — пионер терапевтического ангиогенеза

- Креативная кардиология. Новые технологии в диагностике и лечении заболеваний сердца», 2004;4:134–142.
50. Бокерия Л.А., Еремеева М.В., Самсонова Н.Н. Динамика показателей гемореологии у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей в результате стимуляции ангиогенеза. *Креативная кардиология*. 2013;1:66–73.
 51. Бокерия Л.А., Георгиев Г.П., Голухова Е.З. и др. Возможности использования генных и клеточных технологий для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Бюллетень НЦССХ им Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания. Креативная кардиология. Новые технологии в диагностике и лечении заболеваний сердца». 2004;3:19–38.
 52. Makarevich P., Tsokolaeva Z., Shevelev A. et al. Combined Transfer of Human VEGF165 and HGF Genes Renders Potent Angiogenic Effect in Ischemic Skeletal Muscle. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e38776.
 53. Makarevich PI, Dergilev KV, Tsokolaeva ZI, Boldyreva MA, Shevchenko EK, Gluhanyuk EV, et al. Angiogenic and pleiotropic effects of VEGF165 and HGF combined gene therapy in a rat model of myocardial infarction. *PLoS One*. 2018 May 22;13(5):e0197566.
 54. Stafeev I IS, Boldyreva MA, Michurina SS, Agareva MY, Radnaeva AV, Menshikov MY, et al. The Efficacy of HGF/VEGF Gene Therapy for Limb Ischemia in Mice with Impaired Glucose Tolerance: Shift from Angiogenesis to Axonal Growth and Oxidative Potential in Skeletal Muscle. *Cells*. 2022 Nov 29;11(23):3824.
 55. Traktuev DO, Tsokolaeva ZI, Shevelev AA, Talitskiy KA, Stepanova VV, Johnstone BH, et al. Urokinase gene transfer augments angiogenesis in ischemic skeletal and myocardial muscle. *Mol Ther*. 2007 Nov;15(11):1939–1946.
 56. Плотников МВ, Ризванов АА, Масгутов РФ, Мавликеев МО, Салафутдинов ИИ, Газизов ИМ и др. Первый клинический опыт применения прямой генной терапии VEGF и bFGF при лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2012. Т. VII, № 3: 180–184.
 57. Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Бочков Н.П. Комплексное хирургическое лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных индукторов ангиогенеза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;2:25–29.
 58. James J. Ferguson. Editorial. In Memoriam: Jeffrey Michael Isner 1947–2001. *Texas Heart Institute Journal*. 2001;28(4):247–248.
 59. Roberts WC. Jeffrey Michael Isner, MD: a conversation with the editor. *Am J Cardiol*. 1999; 82:68–88.

Об авторе

Парфенова Елена Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Author

Yelena V. Parfyonova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician RAS, Director of the Institute of Experimental Cardiology named after academician Smirnov V.N., Deputy general director for science National Medical Research Center for Cardiology named after academician Yevgeniy Chazov.

Вклад автора

Е.В. Парфенова — разработка концепции, подготовка и утверждение рукописи.

Author contribution statement

Yelena V. Parfyonova — concept development, manuscript preparation and approval.