



ИНФОРМАЦИЯ

В мае–июне 2008 г. в Москве с интервалом в 2 недели прошли два мероприятия, на которых специалисты в области клеточных технологий могли обменяться опытом и представить свои последние достижения в этой области.

29 мая состоялась VII ежегодная Всероссийская и международная научная конференция «Стволовые клетки и перспектива их использования в здравоохранении». Эта конференция, проходящая на базе РГМУ, уже давно стала традиционным местом встречи специалистов в области клеточной биологии, трансплантации клеток, тканевой инженерии. Увы, в этом году это мероприятие неожиданно не собрало достаточного количества участников. Связано это, видимо, с недостаточно проработанной системой оповещения потенциальных участников и посетителей, а также с финансовой политикой организаторов.

В результате обычно переполненный актов зал РГМУ 29 мая посетили лишь около 30 участников, многие докладчики так и не приехали. Всего было подано 24 тезиса докладов (для сравнения, в 2007 году – почти в 2 раза больше), представляющие исследователей из Москвы, Новосибирска, Екатеринбурга, Томска и других городов России. В целом, судя по выступлениям докладчиков, сохраняется повышенный интерес отечественных исследователей к стромальным (пластик–адгезивным) клеткам из различных источников, также растет доля работ, посвященных тканевой инженерии.

С 9 по 11 июня на базе Факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова проходила Всероссийская школа–конференция «Аутологичные стволовые и прогениторные клетки: экспериментальные и клинические достижения». Это мероприятие, проводимое впервые, также не собрало много участников. Однако, на наш взгляд, формат сообщений был весьма интересен: практически у каждого докладчика было 45 минут для изложения информации. В результате слушатели получили возможность прослушать мини–лекцию по актуальным вопросам клеточной биологии и трансплантации клеток, а докладчик мог в полном объеме познакомить слушателей со всеми аспектами оригинальных исследований своей научной группы и донести свое отношение к проблеме в целом. Оргкомитет под председательством академика РАН и РАМН В.А. Ткачука предоставил возможность выступить более чем двадцати докладчикам, было выставлено 30 стендовых докладов.

Первый день конференции открывал сателлитный семинар «Современные технологии клеточного анализа», на котором обсуждались вопросы, касающиеся методов выделения и изучения стволовых клеток. Особое внимание уделялось оценке возможностей и перспектив использования новейших систем культивирования, конфокальной микроскопии, проточной цитометрии.

Официальное открытие конференции было запланировано после полудня. Продолжительные, но немногочисленные выступления дневного заседания были акцентированы, во многом, на оглашение материалов клинических исследований. Вниманию участников были представлены доклады о применении мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) взрослых для стимуляции ангиогенеза (Е.В. Парфенов), при ишемической кардиомиопатии (С.В. Попов), а также опыт их использования в терапии других заболеваний человека (Г.Т. Сухих).

Г.Т. Сухих в своем выступлении призвал не противопоставлять методические аспекты трансплантации аутогенного и фетального клеточного материалов. Чрезвычайно ожидаемым являлся доклад член–корреспондента РАМН С.Б. Ткаченко «Нормативно–правовое регулирование в сфере применения клеточных технологий», который был призван охарактеризовать законодательные каноны, которым обязаны следовать клеточные технологи. Однако, перенесенное на следующий день, выступление так и не состоялось.

Центральный день конференции отличался высокой степенью разнообразия тематик докладов, что соответствует многочисленности направлений применения стволовых и прогениторных клеток. Значительное внимание привлекло выступление Н.С. Сергеевой «Разработка и доклинические испытания биоинженерных конструкций на основе аутологичных мультипотентных стромальных клеток и неорганических матриц синтетического и природного происхождения». В нем отмечались перспективы использования носителей на основе коралла для создания костных графтов и оптимизирующее влияние последних на репаративный остеогенез *in vivo*.

Неудовлетворенность результатами современных подходов лечения пациентов с обширными глубокими ожогами и бурное развитие косметической медицины побудила несколько авторских коллективов исследовать альтернативные пути осуществления кожной пластики в рамках клеточных технологий. Группу исследователей из Института цитологии РАН, представляла М.И. Блинова докладом «Взаимодействие клеток и внеклеточного матрикса в процессах восстановления повреждённых тканей». В нем подчеркивалась основополагающая роль компонентов межклеточного матрикса в регуляции функциональной активности клеток кожи и костного мозга. В ходе работы были установлены критерии «правильности» ремоделирования межклеточного вещества и течения раневого процесса в целом на основе определения матриксных металлопротеиназ. Эффективность и безопасность использования аутогенных фибробластов в дерматологии была исследована на мышах коллективом авторов из Москвы: В.Ю. Сысоевой, К.А. Рубиной, Т.М. Виноградовой, Н.И. Калининой, Е.В. Парфёновой и М.Б. Беренбейн – и отражена в работе «Аутологичные культивируемые фибробласты дермы: перспективы применения в медицине».

Принципиально иной пласт докладов был посвящен проблемам и перспективам использования стволовых и прогениторных клеток для восстановления функций ЦНС. В частности, после перинатального гипоксически–ишемического повреждения (А.В. Карасёв), фокального инсульта моторной зоны коры мозга (А.И. Волкова), при нейродегенеративных заболеваниях (Г.В. Павлова). Особый интерес вызвало выступление А.К. Рубиной «Аневризма сердца – новый источник прогениторных клеток», в котором отмечалась идентификация малодифференцированных клеток в стенке аневризмы сердца и способность их дифференцировки в кардиомиоцитарном направлении. Основной причиной дискуссии являлось отсутствие обоснованных данных относительно происхождения выявленных прогениторных клеток и перспектив этой «находки». Определённую дискуссию вызвал также доклад Т.М. Рахмат–Заде «Клеточная терапия в хирургическом лечении ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности». В этом исследовании 12 пациентам с ИБС выполнялось коронарное шунтирование

в сочетании с интрамиокардиальными инъекциями суспензии ММСК в область рубцового поражения сердечной мышцы. Авторы интерпретировали успешность проводимого лечения как результат благоприятного влияния клеточной терапии, хотя не предусмотрели в плане работы группы контроля, что и вызвало некоторые споры.

Оценивая результаты многих докладов, можно с уверенностью говорить, что идеология заместительного эффекта клеточной терапии уходит в прошлое, большинство исследователей склоняется к другим вариантам реализации эф-

фектов от трансплантации клеток: иммунорегуляторным, стимуляции ангиогенеза и собственных регенераторных возможностей тканей.

В целом, результатом практически каждого доклада была активная дискуссия. В результате на конференции была создана атмосфера живого общения, которая пробуждала приятные воспоминания об аналогичных мероприятиях начала XX века. Редакция журнала поздравляет организаторов этой школы-конференции с успешным почином и надеется, что такого рода мероприятия будут проводиться регулярно.

Подготовили И.В. Потапов, И.Я. Бозо

IV ОБЪЕДИНЕННЫЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

30 июня – 4 июля 2008 г.

«Объединенный иммунологический форум» – новый формат научных конференций, организованных крупнейшими иммунологическими обществами России. В 2008 году форум, приуроченный к 100-летию вручения Нобелевской премии И.И. Мечникову и П. Эрлиху, проводился на базе Санкт-Петербургского государственного университета. Научная программа традиционно касалась проблем фундаментальной и клинической иммунологии. Форум привлёк широкий круг специалистов разного профиля. Интенсивное развитие клеточных технологий предопределило особое внимание к данной тематике организаторов и участников форума. Подавляющее количество докладов, посвященных клеточным технологиям, освещали результаты клинических исследований, которые субъективно можно разделить на три основных направления.

Доклады первого направления были посвящены многообещающему методу лечения целого ряда иммунопатологических состояний, включающему высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). А.А. Новик сообщил о результатах 8-летнего многоцентрового исследования по применению аутогенной ТГСК для терапии рассеянного склероза, проводимого «Российской кооперативной группой по клеточной терапии рассеянного склероза». В исследование были включены 109 пациентов с тяжелыми, резистентными к стандартной терапии, формами заболевания. Прогноз лечения данной категории пациентов на момент включения в испытание в большинстве случаев оставался неблагоприятным. В отдаленном периоде клинический ответ на терапию наблюдался у 93% больных, причем у 42% наблюдалось значительное улучшение клинической картины заболевания. Это позволяет позиционировать метод высокодозной химиотерапии с последующей ТГСК как революционный в рамках лечения тяжелых форм рассеянного склероза. Важно отметить, что авторам удалось избежать ассоциированной с трансплантацией гибели пациентов.

Доклад Д.Н. Балашова был посвящен лечению детей с первичными иммунодефицитными состояниями методом высокодозной химиотерапии с последующей ТГСК различной степени совместимости. Было проведено 11 трансплан-

таций, из которых более половины закончились благоприятно. У некоторых из пациентов уже несколько лет не наблюдается каких-либо серьезных отклонений в состоянии здоровья, тогда как до лечения они считались практически безнадежными. Большая доля неудачных трансплантаций традиционно оставалась связанной с несостоятельностью трансплантата или развитием тяжелой формы реакции трансплантат против хозяина (РТПХ).

Вторая группа докладов была посвящена применению для трансплантации пациентам в целях профилактики, снижения интенсивности или полного подавления иммунопатологических процессов, связанных с агрессией к собственным антигенам, клеток, обладающих подтвержденной *in vitro* иммуномодулирующей активностью. Доклад А.А. Останина касался вопросов иммунологических особенностей ММСК костного мозга и подкожно-жировой клетчатки. Обе популяции клеток обладают сходными супрессивными эффектами на индуцированную пролиферацию лимфоцитов *in vitro*. В клиническом испытании введение ММСК в дополнение к высокодозной химиотерапии с последующей ТГСК у больных с онкогематологическими заболеваниями снижало вероятность развития и тяжести РТПХ, а также ускоряло восстановление гемопоэза. Однако необходимо отметить, что слабым местом этого исследования является отсутствие контрольной группы пациентов, выбранных по принципу рандомизации. Подобный подход позволил Н. Chen и соавт. выявить серьезный отрицательный эффект котрансплантаций ММСК и ГСК в виде увеличения вероятности рецидива основного заболевания [1]. Помимо использования иммуномодулирующих свойств ММСК одним из наиболее перспективных методов в рамках данного направления считается использование толерогенных дендритных клеток [2].

В.С. Чирский доложил о предварительных результатах первого клинического наблюдения введения аутогенных IL-10-модифицированных дендритных клеток пациенту с тяжелой формой рассеянного склероза. Несмотря на то, что у больного пока не наблюдается клинического ответа, были выявлены положительные эффекты на целый ряд иммунологических показателей, свидетельствующие о снижении интенсивности патологического процесса. Полученные



результаты позволяют надеяться на разработку эффективных протоколов лечения тяжелых форм рассеянного склероза в будущем.

В третью группу докладов следует включить сообщения, посвященные лечению онкологических заболеваний методами противоопухолевой вакцинации и адаптивной иммунотерапии. Е.А. Черных рассказала об опыте применения адаптивной иммунотерапии для лечения злокачественных новообразований головного мозга, что позволило добиться значительного увеличения выживаемости пациентов. Однако, следует отметить, что группа сравнения в исследовании не была выбрана по принципу рандомизации. Доклад В.М. Моисеенко был посвящен применению дендритноклеточных вакцин у больных с меланомой и раком предстательной железы. Культуры инкубировались с лизатами опухолевых клеток и затем вводились пациентам. У большей части больных были получены положительные эффекты в виде неполного клинического ответа или стабилизации заболевания.

Вопросы клеточной трансплантации всегда ассоциированы с проблемой поиска совместимого клеточного материала. Одним из наиболее перспективных подходов в решении этого вопроса является использование богатых стволовыми и прогениторными клетками тканей пуповины и плаценты. Однако до настоящего времени широкое распространение получило сохранение только лишь клеток пуповинной крови. В этом отношении значительный интерес вызвал доклад И.В. Потапова, посвященный новой запатентованной Гемабанком технологии, заключающейся в выделении из пупо-

вины и криоконсервировании сразу трех популяций клеток с высокими дифференцировочными потенциями — стволовых клеток пуповинной крови, эндотелиальных клеток-предшественниц и фибробластоподобных клеток Вартонова студня.

Таким образом, представленные на форуме доклады, посвященные применению клеточных технологий для лечения целого ряда иммунопатологических и онкологических заболеваний, свидетельствуют о значительных перспективах. Уже можно говорить о том, что использование методов трансплантации клеток в клинической практике позволит дать надежду целому ряду категорий больных с неблагоприятным в настоящее время прогнозом. Тем не менее, следует отметить, что в клинических исследованиях, проводимых в России, сохраняется печальная тенденция. Авторы сообщают о вовлечении в испытания все большего количества больных, в некоторых случаях до нескольких сотен человек. В США и Западной Европе исследования с таким количеством участников, как правило, соответствует 3-й, заключительной фазе клинических испытаний, проводящихся в нескольких центрах, с рандомизацией и слепым контролем. Однако отечественные исследования по своему качеству соответствует лишь 1-ой фазе и дальнейшее увеличение количества испытуемых не дает каких-либо качественных изменений. В этом отношении в лучшую сторону необходимо выделить «Российскую кооперативную группу по клеточной терапии рассеянного склероза», организация исследований которой соответствует мировым стандартам

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ning N., Yang F., Jiang M. et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy

patients: outcome of a pilot clinical study. Leukemia 2008; 22: 593–9.

2. Morelli A., Thomson A. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. Nat. Rev. Immun. 2008; 7: 610–21.

Подготовил В.С. Сергеев