

Концепция циторегуляторной терапии злокачественных глиальных опухолей головного мозга: новая теоретическая и методологическая платформа применения клеточных технологий в нейроонкологии

А.С. Брюховецкий¹, И.С. Брюховецкий²

¹ ЗАО Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии «НейроВита», Москва

² ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», Владивосток

A concept of cyto-regulation therapy in brain glial tumors: novel theoretical and methodological platform of using cell-based technologies in neuro-oncology

A.S. Bryukhovetsky¹, I.S. Bryukhovetsky²

¹ The NeuroVita Clinic of Restorative and Interventional Neurology and Therapy CJSC, Moscow

² Vladivostok State Medical university, Vladivostok

Современные стандартные методы лечения пациентов со злокачественными опухолями головного мозга, нацеленные на максимально полную элиминацию опухолевых клеток из организма, характеризуются низкой эффективностью. Неутешительные результаты общепринятой терапии предопределяют поиск новых подходов для лечения онкологической патологии, основанных на детальном понимании механизмов канцерогенеза и взаимодействия опухолевых клеток со здоровыми клетками организма. В данной дискуссионной статье, основываясь на сформулированной нами гипотезе индуцированной биорегуляции опухолевых клеток, мы предложили принципиально иную методологическую концепцию терапевтической коррекции злокачественных опухолей головного мозга — циторегуляторную терапию, в соответствии с которой основной точкой приложения терапевтических вмешательств при онкологической патологии центральной нервной системы являются индуцированные здоровые регионарные мультипотентные стволовые клетки.

Ключевые слова: злокачественные опухоли головного мозга, гипотеза индуцированной биорегуляции, опухолевые клетки, циторегуляторная терапия, мультипотентные стволовые клетки.

Крайне низкая эффективность существующих методов лечения злокачественных опухолей головного мозга настоятельно требует поиска новых методологических подходов и разработки инновационных лечебных стратегий для борьбы с этими новообразованиями [1]. В настоящее время медиана выживаемости пациентов после установления диагноза глиальная опухоль головного мозга (ГОГМ) составляет 15 мес., а при метастазах солидных опухолей в головной мозг не более 6 мес., несмотря на все виды современного противоопухолевого лечения [2]. Очевидно, что в настоящее время ни нож нейрохирурга, ни методы лучевой терапии и радиохирургии, ни различные химиотерапевтические протоколы не дали и, по-видимому, уже не дадут ожидаемого терапевтического результата при лечении ГОГМ. Необходимо понять фундаментальные причины этих неудач и разработать принципиально новую методологическую платформу лечения пациентов с этими заболеваниями [3]. Если до настоящего времени мы не смогли найти реальные пути борьбы с этими за-

Current standard methods of curing patients with brain tumors targeted to complete elimination of tumor cells from the body are of low effectiveness. Disappointing results of generally accepted therapy modalities ordain searching for novel approaches to treatment with oncopathology, based on detailed understanding of oncogenesis and interaction of tumor cells with the body normal ones. In this discussion article on the basis of the developed hypothesis of induced bioregulation of tumor cells we have proposed a conceptually different methodological concept of therapeutic correction brain tumors — cyto-regulatory therapy which is based on using induced regional multipotent stem cells as the main approach in the central nervous system tumors.

Key words: brain glial tumors, hypothesis of induced bioregulation, tumor cells, cyto-regulatory therapy, induced regional multipotent stem cells.

болеваниями, то возможно пути решения этой проблемы лежат в стороне от базовых направлений наших научных исследований. Необходим поиск новых или ревизия старых нейробиологических феноменов канцерогенеза ГОГМ [4] и переосмысление уже известных научных фактов опухолевого роста [5, 6]. Необходим критический анализ всех существующих наукоемких технологий и концепций лечения злокачественных опухолей мозга, а также выделение главного вектора наших научных заблуждений и ошибок.

Современный научный взгляд на основные цели и мишени противоопухолевой терапии нейроонкологических заболеваний представлен J.H. Uhm (2005) в последнем фундаментальном руководстве по нейроонкологии «Principles of Neuro-Oncology» под редакцией D. Schiff и B.P. O'Neill, где систематизированы все точки возможного приложения терапевтической интервенции как на поверхности мембраны опухолевой клетки (ОК), так и в ее внутриклеточном пространстве [7]. В этом фундаментальном современном руководстве по нейроонкологии, вышедшем в США, впервые

e-mail: neurovita@mail.ru

были представлены основные принципы применения и практические подходы к лекарственной и лучевой терапии глиальных опухолей мозга, исходя как из основных стандартных, так из новых представлений о генезе опухоли в свете последних открытий в области молекулярной генетики, исследований путей трансдукции сигнала, которыми в основе своей управляется рост злокачественных опухолей мозга. Впервые в научной литературе по нейроонкологии мы увидели четкий научный анализ проблемы и структурированные методологические принципы терапии нейроонкологических заболеваний. Заслугой автора этого раздела руководства по нейроонкологии профессора J.H. Urbt явился системный подход к изучению этой проблемы, а также методология определения конкретной мишени терапии опухолей мозга с позиций современной молекулярной нейробиологии.

По-видимому, в поисках системной ошибки в алгоритмах терапии нейроонкологических заболеваний, необходимо, в первую очередь, пересмотреть ряд фундаментальных базовых положений онкологии и существующих догм в нейробиологии опухолей мозга, связанных с причинами развития, основными целями и мишенями терапии опухолей мозга. Во-вторых, необходимо еще раз сделать ревизию известных саногенетических противоопухолевых механизмов, имеющихся в организме эукариот и обеспечивающих выживание человеческой популяции в процессе эволюции. В-третьих, ответы на основные вопросы онкологии нужно попытаться найти не только в нарушениях структуры самой соматической клетки, но и в системных закономерностях ее появления и существования.

Чтобы глубже понять основные причины терапевтических неудач лечения ГОГМ и основные механизмы канцерогенеза нейроонкологических болезней, мы позволим себе небольшое теоретическое отступление, а также некоторые научные рассуждения о «судьбе» соматических клеток и особом месте ОК в организме человека. Мы считаем, что наши теоретические построения и графические схемы системного и информационного подхода к канцерогенезу ГОГМ принципиальны в объяснении фундаментальных причин неэффективности терапии злокачественных опухолей мозга. Они позволяют структурировать наши знания по данному вопросу и сформулировать основные направления решения проблемы с позиций информатиологии живых систем и биоинформатики [8, 9], а также базовых теорий клеточной медицины [10, 11].

Мы считаем, что причину неудач лечения злокачественных ГОМГ нужно искать не только во внутриклеточной структуре (мутациях в геноме и нарушении сигнальной трансдукции в эпигеноме) соматических клеток, к которым относятся все типы известных нейральных клеток, в том числе и нейроглиальные ОК, но и в нарушениях специфичной функциональности, обусловленной ее «секретомом» (выделяемыми биологически активными веществами). «Секретом» соматической клетки напрямую связан с нарушением регуляции локальных и системных эффекторных функций (ЭФ) соматической клетки и ее клеточным циклом (КЦ).

Доказано, что в основе правильного или нарушенного функционирования каждой соматической клетки лежит КЦ, в котором на генетическом уровне запрограммировано прохождение клеткой определенных фаз (M , G_1 , S , G_2) своего развития. Современный взгляд на проблему и базовые механизмы регуляции

программ КЦ в соматической клетке представлен L. Nacusi и R. Sheaff (2008) в новом руководстве по клеточной медицине «Stem Cells and Regenerative Medicine» [12]. Также хорошо изучены особенности КЦ раковых соматических клеток [13–15] и раковых стволовых клеток (РСК) [16]. Стабильное состояние здоровой дифференцированной соматической клетки характеризуется G_0 фазой. Каждая фаза КЦ подготавливает клетку к определенному этапу ее развития с выполнением определенных локальных эффекторных функций (ЭФ) клетки (миграция, хоуминг, синтез белков и т.д.) и (или) системных ЭФ (пролиферация, дифференцировка, апоптоз) (СЭФ). Судьбу каждой соматической клетки можно проследить в системе координат ее СЭФ.

Родоначальником любой дифференцированной соматической клетки является специализированная мультипотентная (нейральная, гемопоэтическая, мезенхимальная) стволовая клетка (СК). Для наглядности нами были выделены основные векторы СЭФ клетки: пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Исходом дифференцировки соматической клетки является достижение клеткой своего специализированного предназначения и переход в G_0 -состояние. Все последующее свое время жизни дифференцированная соматическая клетка находится в состоянии поддержания определенной устойчивости, подвергаясь постоянному воздействию проапоптотических и промитотических факторов. Например, дифференцированный Т-лимфоцит живет 100 дней, а специализированный мотонейрон может теоретически существовать около 1000 лет, ну а фактически не менее 130 лет. Затем соматическая клетка естественно завершает свою жизнь путем апоптоза или аутофагии, т.е. программной клеточной гибелью. Но это идеальный сценарий жизни отдельно взятой соматической клетки. В реальном функционировании соматической клетки в организме на всех этапах ее жизни (на этапе СК, коммитированной прогениторной клетки (КП), дифференцированной клетки) она подвергается воздействию различных эндогенных и экзогенных этиопатогенетических факторов заболеваний и повреждающих воздействий. Это приводит к нарушениям сигнальной трансдукции в соматической клетке, функциональной или морфологической перестройке ее генома, транзитной (временной) или перманентной (постоянной) индукции экспрессии определенных генов КЦ. Следствием нарушения состояния ее генетической устойчивости является развитие локальных ЭФ соматической клетки, а в случаях модификации генома соматической клетки под воздействие факторов риска, является сбой в выполнении физиологических программ КЦ, что приводит к нарушениям в выполнении системных ЭФ соматической клеткой. В качестве иллюстрации этого феномена может быть приведен известный механизм развития болезни Альцгеймера (БА), когда в результате наследственных мутаций в 19 и 21 хромосоме в нервных клетках коры и гиппокампа наступает сбой в утилизации ряда протеинов (формируются амилоидные бляшки) и наступает холинергическая дефицитарность, в связи с чем патологическая нервная клетка не может находиться в стабильном (G_0) состоянии. В результате нарушение локальной ЭФ (синтез и утилизация амилоидных белков) в нервной клетке коры приводит к запуску системных ЭФ — апоптозу клеток коры головного мозга, приво-

дядему к диффузной атрофии коры мозга, дезинтеграции психики и слабоумию.

В зависимости от функциональности, степени, объема генетического дефекта в соматической нервной клетке, накопления специфических и не утилизированных белков (например, тельца Леви и т.д.) и их локализации мы получаем различные нозологические варианты дегенеративного процесса, проявляющиеся в форме болезни Паркинсона (БП), хорей Хантингтона, бокового амиотрофического склероза (БАС), корковой атрофии, системной дегенерации и т.д. И хотя нам кажется, что, на первый взгляд, это абсолютно разные нервные болезни, на самом деле, в их основе лежит общая системная закономерность — формирование специфичной мутации генома специализированного нейрона (моторного нейрона при БАС, дофаминэргического нейрона при БП, коркового нейрона при БА и т.д.) в направлении развития апоптоза соматической нервной клетки. Особенности клиники этих заболеваний и степень выраженности клинических проявлений связаны с локализацией поражения нейронов и количеством пострадавших нейронов в головном мозге пациента. И наоборот, нестабильность генома или его специфическая модификация, приводящая к формированию таких локальных ЭФ соматической клетки как митоз, инвазия, ангиогенез и т.д., приводят к переходу соматической клетки от G_0 -состояния к системным процессам пролиферации и формированию различных опухолей. В зависимости от степени мутационного дефекта в ядре нейральной стволовой клетки (НСК) под воздействием канцерогенных факторов она способна осуществить ограниченную дифференцировку только до определенных клеточных форм (глиобласта, нейробласта, астроцита и т.д.), что и определяет многообразие форм нейроонкологических заболеваний и формирование соответственно нозологической формы опухоли: глиобластомы, нейробластомы, астроцитомы и т.д.

Другой вариант формирования патологии функционального состояния генома соматической клетки, например, при проявлении манифестаций заболевания при наследственных нейрогенетических заболеваниях — это динамические сдвиги (декомпенсации) функционального состояния генома. Несмотря на наличие грубого генетического дефекта во всех клетках организма, при большинстве нейрогенетических заболеваний пациент может всю жизнь не знать о том, что у него имеется тяжелое генетическое заболевание. Его патологические нервные клетки (ПатНК) весь этот период могут находиться в устойчивом G_0 -состоянии (быть функционально компенсированными), а заболевание никогда не манифестировать. При наследственных нейрогенетических заболеваниях равновесие системы и ее устойчивость в G_0 -состоянии обеспечивается не стабильностью частей генома, а их напряжением. Это значит, что «маленький колышек» в виде сверхсильного сигнального межклеточного воздействия или незначительный сдвиг в геноме в результате экзогенных факторов может «привести в движение» всю «конструкцию» генома и стать причиной клинической декомпенсации нервного заболевания. Известно, что в большинстве случаев, начиная от рождения и на всем протяжении жизни, стабильный генетический дефект в различных клетках организма этого больного может дать сбой в форме генетической нестабильности и за-

частую приводит к формированию злокачественных или доброкачественных опухолей разных органов и тканей или наоборот, он может стать причиной дегенеративных дистрофических и атрофических процессов в органах и тканях больного.

Поэтому главной задачей естественных регуляторных механизмов компенсации клеточных функций и клеточного саногенеза организма является приведение ПатНК в G_0 фазу, т.е. к состоянию равновесия и устойчивости. В G_0 фазе геном ПатНК стабилен, функции ее скомпенсированы и соматическая клетка способна выполнять свое специализированное предназначение, даже несмотря на наличие морфогенетических изменений ее ДНК. Любое отклонение соматических клеток от G_0 -состояния есть проявление декомпенсации функций соматической клетки, приводящее к манифестации болезни или повреждения на клеточном уровне. Мы полагаем, что основная задача современной методологии лечения большинства нервных болезней вообще и нейроонкологических заболеваний, в частности, должна заключаться в том, чтобы попытаться вернуть ПатНК в состояние устойчивости (G_0 фазу), как это «задумано» в природных саногенетических механизмах. В технических системах эта трудная задача решается с использованием теории управления систем (ТУС) [17]. В медицине ТУС на организменном и тканевом уровне емко и доказательно объясняет принцип работы центральной нервной системы и гуморальной регуляции, и эта теория хорошо изложена в ведущих зарубежных руководствах по физиологии [18]. Но при этом, пока никто в медицине не пытался объяснить с позиций ТУС регуляторные возможности внутритканевого и клеточного гомеостаза в опухолях мозга.

Мы полагаем, что основную регуляторную функцию стабилизации ПатНК и приведение их в G_0 -состояние выполняют органные (нейральные, мезенхимальные) СК и КП (локальный регуляторный механизм) и гемопоэтические СК и КП гемопоэза, как родоначальники иммунной системы (системный регуляторный механизм) человека и млекопитающего.

Раньше мы, как и большинство исследователей, считали, что главная функция СК и КП — заместительная и регенераторная. Мы утверждали, что эти универсальные «клетки-реставраторы» приходят на место повреждения, асимметричным делением дают потомков, которые затем становятся специализированными органными клетками и замещают тканевый дефект, а сами возвращаются в свои стволовые ниши. Сегодня мы не отрицаем этой роли СК и КП, но утверждаем, что главная их роль не заместительная, не регенераторная и не реставрационная, а регуляторная и управленческая. Они организуют на уровне информационного межклеточного взаимодействия процессы регенерации, включают программы саногенеза в ПатНК, создают биохимические и биофизические условия для регенерации и реставрации поврежденных тканей, а также переводят отдельные ПатНК с нарушенными локальными ЭФ в G_0 -состояние или запускают системную ЭФ в форме апоптоза. Они задают функции биологического стандарта режимов функционирования соматической клетки данного организма и, как камертоны при настройке музыкального инструмента, позволяют подстроиться по ним всем другим клеткам, находящимся в состоянии неустойчивости и нестабильности. Именно поэтому большая часть СК находится в G_0 фазе КЦ. Кроме

того, функции основных управленцев гомеостаза и внутритканевых топ-менеджеров у СК и КП организма человека и млекопитающего позволяет им контролировать и обезвреживать огромное количество поврежденных клеток или клеток с мутациями в геноме и удалять их из функционирующих клеточных систем.

Возникает резонный вопрос: какими же уникальными свойствами обладают СК и КП в организме и почему они наделены такими «полномочиями» управленцев? Какими биологическими механизмами объясняется такая избирательность в регуляторных процессах именно этих клеток, а не других? Ответ на этот вопрос отчасти известен и определен рядом фундаментальных биологических феноменов, присущих только этим клеточным системам. СК и КП всегда «идут» (мигрируют) на градиент концентрации воспаления в органах и тканях независимо от характера повреждающего клетки агента, будь-то опухоль, воспаление, ишемическое повреждение или другая патология. Этот биологический феномен называется патотропизмом, хоумингом или направленной клеточной миграцией. Патотропизм СК и КП или их хоуминг в очаг повреждения описан в конце XX в., но его самые наглядные презентации в мозге были представлены в 2000 г. в научных исследованиях группы профессора E. Snyder. Авторы успешно использовали феномен патотропизма для направленного транспорта химиопрепаратов в глиомы мышей. Наши исследования на крысах с глиомой С6 полностью подтвердили факт патотропизма и миграции гемопоэтических СК и КП из правого здорового полушария в противоположное полушарие крыс с имплантированной в нем опухолью. Но именно E. Snyder подметил очень важный научный факт «молекулярной адгезии» СК к опухолевым клеткам (ОК), оставшийся незамеченным большинством исследователей. Он заключается в том, что СК «прилипают» к метастазирующим опухолевым клеткам и как «наездники» сидят на них, сопровождая их повсеместно, но, к сожалению, что-либо сделать в регуляторном плане они не могут [19]. Мы подтвердили в эксперименте этот биологический феномен и увидели, как гемопоэтические СК «прилипают» к опухолевым клеткам глиомы С6. Феномен клеточной адгезии СК лежит в основе построения ниш СК и является ключевым в регуляторных механизмах информационных межклеточных взаимодействий в ткани мозга.

Другой не менее значимый биологический феномен СК — это эффект «рядом стоящего» (в зарубежной литературе обозначается как «by stander effect»), проявляется в основном в низкоорганизованных живых системах у насекомых (пчелиный улей, осиный рой, муравейник, термитник и т.д.). Как правило, живые существа в этих низко организованных системах подражают действию рядом находящихся особей, дублируют их действия, т.е. существует возможность целенаправленной индукции определенных функций и действий в подобных системах. Например, пчелы начинают жалить непрошенных гостей, заглянувших в их улей, не по какой-то определенной команде, а потому что в результате вторжения в пространство их экосистемы пострадала или имеет возможность пострадать существующая организация живой системы. Пчела нападает на пришельца, спасаясь от угрозы гибели, а ее действия дублируют другие пчелы, находящиеся «рядом» с ней. Именно биологический феномен «рядом стоящего» вызывает эффект якобы организованного целенаправленного

действия пчелиного роя. В нашем случае клеточные системы также можно отнести к низко организованным живым системам и этот феномен индукции ЭФ от СК и КП к ПатНК в них присутствует в полном объеме. Этот феномен является важнейшим для передачи необходимой информации. Нами был смоделирован индуктивный апоптоз в клетках глиомы С6 путем сокультивирования их с гемопоэтическими СК и КП с индуцированным апоптозом, что позволило уменьшить количество опухолевых клеток в культуре на 50%, по сравнению с контролем, путем направленной клеточной индукции.

Таким образом, все вышеизложенное позволяет нам говорить о биологической и экспериментальной обоснованности разработки применения регуляторных механизмов и инструментов в терапии онкологических заболеваний мозга человека и животных, фундаментальной биологической основой которой является ряд доказанных научных фактов:

- 1) патотропизм (направленная миграция или хоуминг) прогениторов (СК и КП) к патологическому очагу в органе;
- 2) эффект «клеточной адгезии» СК и КП к ПатНК, а также их равномерное распределение в ПО;
- 3) эффект «рядом стоящего» («by stander» effect) как базовый механизм передачи информации посредством клеточной индукции требуемых ЭФ в ПатНК;
- 4) клеточная индукция как биологическая основа саногенеза, эмбриогенеза и онтогенеза млекопитающих и человека.

Возникает ряд правомерных и обоснованных вопросов. Почему до настоящего времени регуляторные технологические подходы противоопухолевого лечения не нашли своего применения в нейроонкологической практике? Почему СК не рассматриваются в качестве альтернативы лечения опухолей мозга? В чем же главная стратегическая и методическая причина наших неудач в лечении опухолей головного мозга?

Начнем с последнего вопроса. Мы считаем, что главная методологическая и системная ошибка существующих подходов к терапии злокачественных опухолей мозга заключается в том, что неверно был выбран главный объект терапии и предложены ошибочные алгоритмы и сценарии действий с этим объектом. Основным объектом всех существующих способов лечения ГОГМ являются исключительно ОК злокачественного новообразования в мозге пациента, а правильными и научными считаются алгоритмы действий, связанные с их полным уничтожением и истреблением. Что же на сегодня мы имеем в результате этой традиционной методологии лечения опухолей мозга? Все конвенциональные способы терапии опухолей мозга человека и животных строятся только на стратегиях отрицания и уничтожении ОК:

- 1) цитостатическая терапия — реализуется на остановке клеточного роста и нарушении внутриклеточной структуры ОК,
- 2) циторедукционный подход — на хирургическом удалении ОК или уничтожении их путем лучевой терапии, бор-нейтрон-захватной терапии, фотодинамической терапии и т.д.,
- 3) цитотоксическая терапия — отравлении ОК ядами и токсинами при химиотерапии.

Однако опухолевая глиальная клетка (ОГК) оказалась удивительно «живучей» и практически «не убиваемой» современными методами противоопу-

холевого лечения. Она, как птица Феникс, способна «восстать из пепла» даже после массивной высокодозной химиотерапии и запредельных доз радиационного облучения. Этот феномен в нейроонкологии исследователи стали называть множественной лекарственной и лучевой резистентностью, описали различные варианты молекулярных объяснений этих событий и подтверждающих его научных фактов на уровне генов ОК, не замечая своей главной методологической и системной ошибки. Необыкновенные приспособительные способности соматической клетки, в том числе и ОК, это великое достижение механизмов эволюции, а не лекарственная «резистентность» и негативные свойства клеточных систем эукариот. Если здоровую соматическую клетку подвергнуть тем же испытаниям, что и ОК, то она будет вести себя аналогично ОК и еще не известно, на какие чудеса «молекулярного» перевоплощения и резистентности она будет способна.

Исторически сложилось представление о том, что ОК — это «неискоренимое зло» или что-то «чужеродное» для организма и его надо обязательно удалить или уничтожить. Так ли это на самом деле? И действительно ли ОК нужно удалять или уничтожать всеми доступными способами лечения? Онкология сегодня знает большое количество примеров, когда организм очень «бережно» относится к собственным ОК и создает им «особые условия» для развития и существования. Иллюстрацией этого феномена являются хорошо известные онкологам факты сопровождения фибробластами человека ОК к новым очагам метастазирования. Фибробласт, как «мама утка» прокладывает дорогу через здоровые ткани органов, а за ним «выводком» следуют ОК в зону нового метастатического очага. Главный онколог России, директор Российского онкологического научного центра РАМН им. Н.Н. Блохина академик РАМН и РАН профессор М.И. Давыдов в своих лекциях и научных беседах очень часто называет ОК «элитарными клетками» организма и приводит огромное количество научных примеров этой элитарности и специфического отношения к ним различных тканей и систем организма. Мы не будем детально анализировать эту проблему, а лишь только подчеркнем, что этот научный факт действительно существует и его нужно принять и попытаться объяснить. Элитарность ОК в организме и их огромный потенциал выживания доказывают то, что, по-видимому, методология их уничтожения самыми различными способами ошибочна и этим объясняется низкая эффективность современной противоопухолевой терапии. По-видимому, к элитарным клеткам нужен принципиально другой, «VIP-подход», а не жестокое уничтожение и истребление.

Но, к сожалению, именно истребление ОК в целом и (или) подавление их эффекторных функций (ЭФ) (митоз, дифференцировка, индукция ангиогенеза, инвазия, миграция и т.д.) традиционно являются основной точкой приложения всех агрессивных лечебных стратегий и интервенционных манипуляций врачей при ГОГМ. На текущем этапе развития нейроонкологии прицельное уничтожение ОК — это самая ультрасовременная методология лечения опухолей, называемая таргетной терапией. Целями терапевтического прицельного (таргетного) воздействия являются компартменты ОК (ядро, митохондрии, эндоплазматический ретикулум и т.д.), ее внутриклеточные сигнальные пути и отдельные молекулы,

структурные элементы ДНК и РНК и т.д. Все мишени современной таргетной терапии опухолей мозга расположены преимущественно на путях сигнальной трансдукции ОК, или в механизмах индукции генов КЦ ОК.

Несомненно, таргетная терапия опухолей выглядит очень инновационно, ультрасовременно и научно обоснованно. Она соответствует современным тенденциям развития мировой нейронауки, в которых общепризнано фундаментальное научное положение: лечить надо только патологические клетки и по возможности максимально уменьшить (принцип «не навреди») побочный эффект от действия терапевтического агента на здоровые клеточные системы организма. Сегодня это «золотое» правило современной медицины и его соблюдением является базовым и основополагающим при разработке любого нового метода лечения заболеваний и повреждений у человека и животных и в том числе и при таргетной терапии опухолей мозга. Но является ли это истиной в последней инстанции? Думаем, что нет. Нам представляется, что именно этот биологический консерватизм и не позволяет создать принципиально новый методологический подход к лечению нервных болезней вообще и нейроонкологических заболеваний, в частности. Если в отношении других нервных заболеваний попытка таргетного терапевтического воздействия на патологические клетки мозга хотя бы теоретически может быть оправдана (из-за особенностей регенерации нервной клетки), то при опухолях мозга она явно не правомерна и, как показала практика, вовсе неэффективна.

Пытаясь найти универсальные маркеры ОК, специфичные белки (мишени) их клеточных мембран или путей клеточного сигналинга и определить основные цели для таргетной терапии ОК ГОГМ, ученые и практики каждый раз сталкиваются с индивидуальным многообразием патологических манифестаций болезни и многообразием масок ее проявлений как на макро-уровне (клинический полиморфизм), так и на клеточном и молекулярном уровне (молекулярно-белковый химеризм). В каждом конкретном случае болезни индивидуальность и специфичность патоморфологических дефектов на уровне мембран клетки или ее генома пока не позволяет создать универсальные средства для терапии этих нарушений у всех пациентов. Каждый раз мы вынуждены искать новые цели для поражения ОК, и каждый раз мишени ОК видоизменяются под воздействием нашей терапии и уже найденные мишени становятся неактуальными, а прямое попадание в них малоэффективно. Мы считаем, что именно высокие адаптационно-приспособительные способности ОК, доведенные до совершенства эволюционным процессом, позволяют ей выжить в постоянно меняющихся агрессивных условиях микроокружения и внешней среды, и это и есть главная причина неэффективности медикаментозной таргетной терапии ОК. Мы всегда будем отставать от адаптационных приспособительных трансформаций живой клетки как в пространстве внутриклеточных, так и в меняющихся вариантах межклеточных событий.

Что же делать? Неужели нужно отказаться от такой красивой научной идеи как таргетная терапия? По крайней мере, в отношении ОК, думаем, что да! Конечно, с одной стороны, уже начатую исследовательскую работу необходимо продолжить

и, возможно, она даст неплохие результаты. Но, с другой стороны, очевидно, что это «бег по кругу», и мы всегда будем отставать на несколько шагов от природы живой клетки и ее эволюционных приспособительных механизмов. Нужна новая научная методология и новая философская платформа современной терапии, основанная на иных фундаментальных биологических механизмах и новых научных фактах клеточного функционирования. Быть может нужно отказаться от концепции уничтожения ОК и предложить новые стратегии на ОК. Какими могут быть эти стратегии? Скорее всего, это будут те же таргетные стратегии, но только объектом и мишенями их должны стать хорошо управляемые здоровые клеточные системы, способные регулировать внутритканевые процессы на информационном уровне. Например, ими могут стать аллогенные и (или) перепрограммированные аутогенные прогениторные клеточные системы. Возможно, эти стратегии уже давно работают в организме каждого млекопитающего и человека, но мы пока еще очень мало знаем об их существовании и никогда не думали о них, как о терапевтическом агенте и собственном противоопухолевом лечебном ресурсе организма.

Может ли в здоровом организме быть какое-то количество ОК? Если да, то какое количество ОК допустимо? Как утверждал директор института биохимической медицины РАМН академик РАМН профессор А.И. Арчаков (2010), выступая на заседании генеральных конструкторов при Правительства РФ с Дорожной картой программы «Протеомные технологии в биологии и медицине», у каждого здорового человека в норме имеется до 0,5 млн раковых клеток (10^{-19} М), в состоянии предракового заболевания количество ОК в организме колеблется от 0,5 млн до 0,5 триллиона (10^{-19} – 10^{-13} М), при диагностированном раке их количество превышает более 1 триллиона ($> 10^{-19}$ М). Получается, что диагностика определенной стадии новообразования — это феномен регистрации в организме пациента определенного количества раковых клеток. Если при наличии полумиллиона раковых клеток у обычного человека он считается здоровым и спокойно может дожить до старости, не умрет от раковой интоксикации, то у него явно существуют генетические механизмы противоопухолевой защиты, регуляции и удержания количества раковых клеток в пределах допустимых значений. Значит, совсем не обязательно уничтожать все раковые клетки для восстановления здоровья, а достаточно лишь их уменьшить до необходимого количества (например, менее 0,5 млн или 10^{-19} М), и проблема онкологических болезней будет решена. При этом, пациент будет признан здоровым, несмотря на наличие у него в организме раковых клеток и положительных онкомаркеров на них. Необходимо понять, какими механизмами организм регулирует допустимое количество опухолевых клеток? Какие механизмы противоопухолевой защиты генетически заложены в человеке и где находится субстрат этой противоопухолевой защиты?

На первый взгляд, ответ на поставленные вопросы известен — это клетки иммунной системы, берущие свое начало от мультипотентной гемопоэтической и мезенхимальной СК костного мозга. Но в нервной системе роль иммунных клеток крови практически сведена к минимуму и эти функции выполняют нейроглиальные клетки, берущие свое на-

чало от мультипотентной нейральной СК. Так может нужно вернуться к истокам — гемопоэтическим, мезенхимальным и нейральным мультипотентным СК и попытаться с их помощью объяснить механизмы саногенетической противоопухолевой регуляции и контроля количества раковых клеток в организме.

Если сегодня принять как доказанный научный факт то, что в основе опухолевого роста лежит РСК и ее потомки, а РСК образуются путем мутаций генома здоровых аутогенных мультипотентных СК, то, возможно, фундаментальные закономерности канцерогенеза новообразований можно «подсмотреть» в системах функционирования здоровых мультипотентных НСК и их НКП и на их основе построить новую стратегию лечения ГОГМ. Быть может, именно клеточные и регенеративные технологии, свободные манипулирующие НСК и НКП, позволят разработать инновационные технологии регуляции опухолевого роста и управления эффекторными функциями злокачественных клеток опухолей мозга.

В настоящее время установлены очень важные научные факты о регуляторном действии СК и КП в организме человека и животных. Показано, что собственные нейральные, гемопоэтические и мезенхимальные мультипотентные СК и их КП обладают мощным системным противоопухолевым и саногенетическим регуляторным действием на ткани органов и отдельные клетки в тканях. Подробно с этим вопросом и механизмами регуляторных эффектов СК и КП на биохимическом уровне можно ознакомиться в монографии G. Kemperman «Adult Neurogenesis: Stem Cells and Neuronal Development in the Adult Brain» (2006) в главе «Regulation» [20]. Фундаментальные исследования, выполненные в Берлинском госпитале Шарите, в лаборатории фундаментальной нейробиологии, подтвердили основополагающий научный факт, что нейральные СК и КП являются основными звеньями противоопухолевой регуляторной системы мозга, которая значительно ослабевает с возрастом и с уменьшением количества собственных нейральных СК и КП [21]. Роль СК и КП как «топ-менеджеров» и «управленцев» в регенераторном процессе в спинном мозге также сегодня показана различными исследователями и уже достаточно очевидна [22]. Роль прогениторных клеток в регуляции синаптогенеза поврежденного головного и спинного мозга также не вызывает сомнений и также экспериментально подтверждена [23]. Регуляторные функции СК и КП связывают с выделением ими сигнальных белков и сигнальных молекул, которые и управляют межклеточным взаимодействием [20, 24].

Выделенные лабораторным и промышленным способом белки клеточного сигналинга уже неоднократно пытались применять для химиотерапии опухолей, но они «работают» на уровне микро- и нанодиапазона, вследствие чего пероральное и парентеральное введение этих средств в организм пациента пока имеет больше осложнений от их применения, чем достоинств. При этом доказано, что ОК, в том числе РСК, малочувствительны к отдельным обычным и слабым управляющим сигнальным воздействиям, а здоровые прогениторные клетки (СК и КП) способны быстро реагировать на управляющие команды и легко модифицируют свои ЭФ в нужном направлении. Поэтому терапевтические подходы к лечению заболеваний и повреждений человека и животных с использованием СК и КП дают возможность воз-

действия и управления опухолевым процессом и сегодня представляются достаточно перспективными медицинскими технологиями.

Возникают резонные вопросы. Почему трансплантированные в мозг, кровь и ликворнативные мультипотентные (нейральные, мезенхимальные и гемопоэтические) СК и их КП очень ограниченно исполняют свои регуляторные функции при наличии ОК с генетическими мутациями? Почему трансплантированные в организм СК и КП, имея мощный регуляторный потенциал, не дают тех клинических управляющих эффектов, которые потенциально заложены в их природе? Возможны несколько ответов на эти непростые вопросы. Во-первых, с возрастом и при заболеваниях у человека уменьшается количество истинных регуляторных СК, т.е. снижается естественный (физиологический) регуляторный потенциал организма. Во-вторых, при наличии выраженных мутаций в геноме ОК, зачастую, регуляторные СК оказывают слишком слабое (недостаточное) сигнальное воздействие на ОК. Сила регуляторных и управляющих влияний со стороны здоровых СК и КП на здоровые соматические клетки или соматические клетки с незначительными мутациями происходит на уровне обычного межклеточного взаимодействия. Мутантные соматические клетки (точнее ОК) практически нечувствительны к слабым сигнальным воздействиям со стороны ограниченного количества аутогенных СК и КП и способны ответить только на сверхсильное информационное межклеточное воздействие. В-третьих, мобилизованные в организме пациента или трансплантированные ему СК и КП очень часто имеют разновекторное сигнальное воздействие, так как при мобилизации в организме и (или) при сборе СК и КП в 90% случаев находятся преимущественно в G0 фазе и только 10% на различных стадиях своего КЦ [25] и (или) имеют разную степень дифференцировки и развития. Поэтому их потенциальное межклеточное воздействие на мутантные ОК пациента в большинстве случаев нейтральное, чаще разнонаправленное, а иногда вообще противоположное требуемому. В-четвертых, недостаточная противоопухолевая активность аутогенных СК и КП может быть связана с нарушением или дисбалансом информационных регуляторных отношений между системами аутогенных СК и КП и системами ОК. Под информационными регуляторными отношениями клеток мы понимаем взаимоотношения между биофизическими (частотно-волновыми) процессами в клеточных системах, формирующиеся при их взаимодействии.

Возможно, именно нарушение регуляторных информационных взаимоотношений между управляющими НСК и НКП и управляемыми клеточными системами (РСК и ОК), является ведущим патогенетическим фактором канцерогенеза опухолей головного мозга и важной причиной развития патологического процесса и неэффективности его терапии. Хорошо известно, что главным инструментом управляющих информационных влияний аутогенных СК и КП на управляемые клеточные системы ОК и основным регулятором оптимизации системных управляющих взаимодействий клеточных систем является хорошо известный биологический механизм клеточной индукции, широко используемый эукариотами как в эмбриогенезе для формирования органов и систем человека, так и в онтогенезе для

исправления ошибок и поломок реставрации тканей и органов у взрослого человека. Каков биофизический механизм клеточной индукции СК и КП на соматические клетки? Ответ на этот вопрос с позиций современной биофизики клетки можно описать следующим образом. Аутогенные СК и КП имеют те же биофизические клеточные параметры, что и собственные ОК пациента, но отличаются от них рядом частотно-волновых характеристик, обусловленных генетическими мутациями. Этот феномен хорошо описан в работе профессора А.Б. Гапеева (2006) (Институт биофизики клетки РАН) [26]. Собственные СК и КП, приходя в опухолевый узел, равномерно по нему распределяются и устанавливают информационные взаимоотношения с ОК. Срабатывает принцип синхронизации биологических систем, описанный в свое время основоположником кибернетики Н. Винером: «генераторы, работающие в одном частотном диапазоне, способны синхронизироваться». Синхронизация частотно-волновых характеристик СК и КП в опухоли формирует определенную управляющую частоту, регулируемую клеточные процессы, и проявляется она в виде биологического феномена клеточной индукции. Нарушение информационных взаимоотношений между управляющей и управляемой клеточной системой приводит к неэффективности клеточной индукции как управляющей системы, и из организующей и координирующей она становится основной причиной генетической нестабильности в РСК и ОК и приводит к декомпенсации ОК и нарушениям ее функционирования. Вместо управляющего воздействия клеточная индукция становится причиной неустойчивости генома, дестабилизации и декомпенсации ЭФ ОК. Это также приводит к доминированию промитотических эпигенетических факторов в судьбе этих клеток и, как следствие, развитию неуправляемой пролиферации.

С позиций методологии информационного подхода [23] вся существующая конвенциональная концепция традиционной и таргетной терапии ОК имеет ряд неразрешимых противоречий и существенных недостатков, перечеркивающих все ее достоинства. Неадекватная регуляция ОК посредством собственных СК и КП становится причиной нарушения фундаментальных информационных отношений. Эти недостатки неустранимы непосредственным уничтожением РСК и ОГК (хирургически, радиационно, химиотерапевтически), так как информационное пространство (ИСП) опухоли, созданное информационными процессами в ОК, нигде не исчезает, а остается неизменным даже после физического уничтожения или удаления ОК. Из классической информатиологии [27] известно, что ИСП биологического объекта это волновое резонансное, осциллирующее и колеблющееся относительно своего положения равновесия состояние электронов, созданное соматическими клетками. Поэтому, удаляя ОК из ткани мозга, мы оставляем в ткани информацию о них. Информация о ОК — это фундаментальные отношения (полей, спинов, их следов) ОК, проявляющаяся колебаниями (относящихся) частиц, частотами, электронами, фотонами, резонансами, осцилляциями, мгновенными излучениями и т.д., которые в силу волновой природы не имеют массы. Информация об ОК проявляется электромагнитными, гравитационными и торсионными (спиновыми) полями. Таким образом, эти поля ОК создают отноше-

ния, соотношения, взаимосвязи, взаимозависимости и взаимодействия между безмассовыми и массовыми элементарными, виртуальными, гипотетическими частицами, которые определяются по определенному порядку — информационному коду, обеспечивающему долговременную жизнь этих частиц. Информационно-сотовая структура опухоли является тем шаблоном, по которому опухоль легко восстановит свою клеточную систему, как по чертежу или шаблону, если будет сохранена хотя бы одна РСК. Даже в случае полного отсутствия РСК и ОК в результате проведенного истребительного лечения ОК, ИСП опухоли остается и создает условия для дедифференцировки ПатНК и превращение их в РСК. Более подробно механизм информационных взаимоотношений в мозге описан в нашей монографии «Трансплантация нервных клеток и тканевая инженерия мозга при нервных болезнях» (2003) в главе 2, где мы изложили свою точку зрения на «Информационный подход к учению о мозге» и показали, как формируются информационные структурные взаимоотношения в мозге. Поэтому в данной статье мы не будем останавливаться на этом вопросе, а порекомендуем интересующемуся читателю ознакомиться с этим материалом дополнительно. Однако подчеркнем один важный вывод, вытекающий из вышеизложенного материала: с позиций информационного подхода, управления эффекторными функциями и регуляцию ОК в виде их компенсации и стабилизации генома нельзя добиться нативными аутогенными СК. По-видимому, управляющее воздействие на ОК можно реализовать только путем информационного влияния на них репрограммированных аутологических СК и КП, так как это позволит изменить в них информационные (частотно-волновые) характеристики или использовать аллогенные СК и КП, имеющие заведомо отличные от ОК пациента информационные (частотно-волновые) характеристики. Лучше, если аллогенными будут СК и КП прямого близкого родственника пациента, что позволит практически полностью нивелировать реакцию отторжения этих клеток организмом и предотвратить возможный иммунологический конфликт клеток «трансплантата против хозяина».

В этой связи, нами была сформулирована гипотеза индукционной биорегуляции и на ее основе предложен новый методологический подход и новая концепция терапии злокачественных глиальных опухолей головного мозга. Мы обозначили его по аналогии с существующими методологическими подходами к терапии опухолей (циторедукционный, цитостатический, цитотоксический) как «циторегуляторная» терапия (ЦРТ). Главный принцип гипотезы индукционной биорегуляции и данного подхода заключается в следующем постулате: «если ОК нельзя убить, отравить или удалить, то ими можно управлять и регулировать их количество, чем максимально минимизировать нежелательные последствия их функционирования». Инструментом для реализации ЦРТ нами были предложены здоровые аллогенные или индуцированные аутогенные мультипотентные СК (induced multipotent stem cells, iMSC) и индуцированные прогениторные клетки (induced progenitor cells, iPC). Почему эти клеточные системы, а не другие?

Возможность репрограммирования соматических клеток в последние годы уже реализована в эксперименте на животных и *in vitro*. Рядом исследовательских групп показано, что можно проводить терапию глиальных опухолей с использованием пе-

репрограммированных плюрипотентных СК (induced pluripotent stem cells, iPSC). Эти клеточные системы получают путем репрограммирования эмбриональных плюрипотентных СК с использованием трансфекции генно-инженерными конструкциями, состоящими из вирусов или плазмид и транскрипционных факторов. iPSC — это клетки со специализированными свойствами, имеющие очень серьезные ограничения для клинического применения в связи с высоким риском развития генетических заболеваний. Однако сама идея использовать клеточные системы, способные индуцировать в опухолевых клетках требуемые ЭФ для регуляции, нам показалась настолько красивой, что мы решили не отказываться от принципа клеточной индукции в дальнейших своих исследованиях.

В целях уменьшения риска неопластической трансформации для терапевтических целей мы решили воспользоваться не эмбриональными плюрипотентными СК, а взрослыми мультипотентными нейральными и гемопоэтическими СК, т. е. клетками уже получившими определенный вектор дифференцировки. Мультипотентные СК — это универсальные взрослые клетки организма, получившие органный дифференцировку (нейральную, гемопоэтическую, мезенхимальную), поэтому риск развития из них злокачественных опухолей практически отсутствует. Технологии получения, культивирования, стандартизации и сертификации различных типов мультипотентных СК практически совершенны в любой сертифицированной по GMP-стандарту клеточной лаборатории. Эти клеточные системы также обладают практически всем спектром достоинств и преимуществ, известных у всех типов СК и КП (в том числе и эмбриональных СК), и не вызывают этических, юридических и моральных вопросов их клинического применения. Другим источником аллогенных мультипотентных СК могут стать СК и КП пуповинной крови.

В.И. Цымбалюк и В.В. Медведев (2005), анализируя способности мультипотентных СК зрелого организма, пришли к выводу, что они являются уникальными биологическими объектами. Пребывая в фокусе перманентной борьбы между промитотическими и проапоптотическими факторами, мультипотентные СК являются достаточно уязвимыми к промутационным влияниям, что, по всей видимости, позволяет накапливать адаптивные мутационные изменения генома на протяжении всей жизни индивида. Превалирующее большинство генетически aberrантных мультипотентных СК рано или поздно элиминируются, однако некоторые из них сохраняются и дают начало новым клеточным клонам. Мультипотентные СК относят к ряду клеток с довольно сложным и в большинстве случаев далеко неоднозначным сочетанием внутриклеточных молекулярных реакций апоптоза и премитотического периода КЦ. Большую часть своей жизни мультипотентные СК проводят в колебаниях между фазами G0 и G1 КЦ. Тем не менее они дают начало митотически высокоактивным амплиферам тканевых дифферонов (от англ. to amplify — усиливать; в данном случае имеется в виду увеличение количества дифференцированных клеток ткани).

Мы решили воспользоваться этой уникальной особенностью неустойчивого состояния генома мультипотентных СК зрелого организма в G0 фазе КЦ. Очевидно, что активация проапоптотических факторов

внутри мультипотентной СК приведет к запуску в ней уже существующих в клетке программ клеточной гибели, а активация премитотической активности будет способствовать запуску пролиферативных программ дифференцировки. То есть существует не только теоретическая, но и практическая возможность перепрограммировать функции клетки, не изменяя морфологическую структуру ее генома, путем активации или запуска уже имеющихся в клетке естественных физиологических программ событий КЦ (пролиферацию, дифференцировку, апоптоз), используя специфические белки — индукторы этих системных клеточных процессов. Таким образом, был сделан важный вывод: нейральные, мезенхимальные и гемопоэтические мультипотентные СК могут быть перепрограммированы на определенные события КЦ без модификации их генома, т.е. без технологической генной инженерии. В них может быть индуцирован апоптоз путем использования соответствующих индукторов или в мультипотентных СК могут быть активированы пролиферативные процессы посредством применения факторов роста и стимуляторов премитотических процессов. Наши расчеты относительно терапии нейроонкологических заболеваний были построены на гипотетическом предположении (гипотеза индукционной клеточной регуляции) о том, что сценарий внутриклеточного гомеостаза в опухоли с применением индуцированных клеточных систем будет выглядеть следующим образом. Индуцированные на апоптоз мультипотентные СК по механизму патотропизма самостоятельно мигрируют в опухоль, равномерно в ней распределяются, по механизму «клеточной адгезии» прикрепятся к опухолевым клеткам и индуцируют своей массовой программной клеточной гибелью апоптотическую гибель ОК.

Из техники мы знаем, что нельзя управлять объектом, который не реагирует на управляющие команды и регуляторные воздействия. Поэтому при ЦРТ опухолей мозга мы отказались от локального управляющего воздействия отдельных сигнальных белков или молекул на ОК и попытались использовать системные механизмы информационного межклеточного взаимодействия, основанные на биологических эффектах направленной клеточной индукции. Другими словами, информационное управляющее воздействие на ОК при ЦРТ может быть реализовано не прямым, примитивным биохимическим или биофизическим воздействием на них сигнальными белками или физическими факторами, а опосредованно — межклеточным путем направленной инструктивной клеточной индукции от трансплантированных в опухоль здоровых и хорошо управляемых систем iMSC и iPC. Путем клеточной индукции в здоровых мультипотентных СК можно задать требуемые ЭФ, используя хорошо известные индукторы и ингибиторы клеточных процессов (индукторы апоптоза, факторы роста и дифференцировки и т.д.), на которые мультипотентные СК реагируют абсолютно прогнозируемыми и хорошо известными клеточными реакциями.

В настоящее время клеточные индукторы эффекторных функций хорошо известны и широко представлены на мировом биотехнологическом рынке различными фармакологическими препаратами и рекомбинантными белками, производимыми целым рядом специализированных фирм для культуральных работ и исследований, связанных с клеточными технологиями. Они, как правило, «работают» на

молекулярном уровне и способны запустить любой требуемый внутриклеточный процесс (апоптоз, пролиферацию) в управляемой здоровой мультипотентной СК и КП, т.е. индуцировать ее программы КЦ на выполнение определенных действий. Результатом воздействия клеточных индукторов на здоровую СК и КП станет программируемый многофакторный эффекторный ответ этой клетки. Этот клеточный ответ iMSC или iPC проявится на биохимическом уровне выбросом каскада определенных цитокинов и регуляторных белков (регуляторным секретомом) и формированием сложного информационного управляющего межклеточного сигнала (иУМКС) на биофизическом уровне. Формирование иУМКС от определенного количества трансплантированных iMSC и iPC в патологическом очаге ткани может происходить различными путями: иУМКС от клеток накладываются друг на друга, интерферируют и синхронизируются, формируют общий суммарный иУМКС. С позиций современной информатиологии, формирование иУМКС является базовым и системообразующим фактором управления iMSC или iPC. Биологическим проявлением действия иУМКС является феномен направленной инструктивной клеточной индукции. Большой объем информации заданного направления (мощный векторный иУМКС) в патологическом очаге опухолевой ткани от iMSC или iPC способен изменить направление развития ОК и осуществить регуляторное управляющее воздействие на них. Поэтому, управляя доступными к регуляции клеточными системами здоровых индуцированных СК и КП, отвечающими на обычное сигнальное воздействие, мы способны создать поток управляющей доминантной информации для ОК и регулировать эффекторные функции дополнительным введением iMSC или iPC.

При ЦРТ опухолей мозга управление ОК осуществляется путем информационного регулирования мощности ЭФ iMSC или iPC на ОК, манипулируя их количеством и вектором их направленности. Мы рассматриваем два основных вектора иУМКС от здоровых и хорошо управляемых iMSC и iPC: вектор индукции ОК в сторону апоптоза и вектор индукции ОК в сторону пролиферации. То есть главным объектом управления становится не ОК, а генетически здоровая прогенераторная клеточная система из iMSC или iPC. Индуцируя во всех клеточных элементах этой системы определенную ЭФ (апоптоз, пролиферацию, дифференцировку), мы синхронизируем работу всех элементов системы и программируем ее функционирование на определенной фазе КЦ. Тем самым, создается мощный суммарный иУМКС. iMSC и iPC становятся не только клетками, индуцированными на развитие требуемых ЭФ (например, апоптоза) в мультипотентных СК, но регуляторными информационными системами (апоптоз — индуцирующие системы СК и КП), индуцирующими ЭФ ОК в нужном направлении.

Подчеркнем ряд принципиальных особенностей, которыми ЦРТ ГОГМ отличается от других существующих технологий лечения опухолей: во-первых, ЦРТ характеризуется тем, что главным объектом, основной целью и мишенью ее становятся трансплантированные или мобилизованные здоровые мультипотентные СК или прогениторные клеточные системы (iMSC или iPC), в которых различными биохимическими или биофизическими методами индуцируются требуемые системные эффекторные клеточные

функции. Во-вторых, при ЦРТ патоморфологическая и морфогенетическая диагностика РСК и ОК не является обязательной, а служит важным диагностическим фоном для проведения оценки и анализа внутренних и внешних информационных отношений между iMSC и iPC и ОК и РСК. Например, результаты сравнительного транскриптомно-протеомного анализа экспрессии генов аутогенной ГСК и РСК из опухоли и выявление генов с более низкой экспрессией будут более значимы в информационном плане для последующей разработки индивидуализированной терапии опухоли, чем констатация гистологической и цитологической метаморфозы собственных нервных клеток в ОК. Это принципиальное отличие ЦРТ от конвенционального лечения, при разработке и планировании которого основополагающей является морфология опухоли (гистология, цитология, иммуногистохимия), без которой в настоящее время не корректно назначать и проводить противоопухолевое лечение. В-третьих, при ЦРТ необходимо оценить наличие и степень фундаментальных отношений пролиферации и апоптоза в структуре существующей опухоли. Как правило, эти характеристики можно будет исследовать при первичном культивировании ОК. Это позволит также изучить соотношения, взаимосвязи, взаимозависимости и взаимодействия между безмассовыми параметрами информации от ОК и информационным кодом ОК, обеспечивающим длительную жизнь ОК. Необходимо понять, какой стратегический терапевтический вектор (апоптоза или пролиферации с исходом в дифференцировку) необходимо выбрать для перепрограммирования iMSC и iPC. В-четвертых, при ЦРТ необходимо исследовать топографическую доступность опухоли к клеточному информационному воздействию и наличие возможных и оптимальных путей для этого воздействия на ОК (трансфузии iMSC и iPC в ликвор, желудочковую систему мозга или в кровь, прямые трансплантации iMSC и iPC в опухоль или интрацеребрально, физиотерапевтическая передача информации и т.д.). Необходимо рассчитать объем и скорость доставки информации от регуляторных клеточных систем в опухоль вообще и к ОК, в частности, и т.д. В-пятых, результатом ЦРТ при ГОГМ является не истребление ОК, а дифференцировка ОК в астроциты или олигодендроциты или приведение ОК в устойчивое G_0 -состояние, а при необходимости также возможная индукция инструктивного апоптоза в ОК глиомного узла.

Нам представляется, что методология ЦРТ может скорректировать все существующие проблемы и недостатки конвенциональной терапии, а также нивелировать слабые стороны применения нативных СК и КП. Он представляется нам достаточно универсальным и может быть использован для терапии целого ряда онкологических болезней, дегенеративно-атрофических заболеваний и травм мозга. Возможно, что ЦРТ позволит добиться определенного клинического терапевтического эффекта у больных со злокачественными опухолями мозга на самых поздних стадиях болезни. Итогом ЦРТ не обязательно является полное излечение пациента от опухоли, хотя такой исход желателен. ЦРТ ставит задачу не излечить пациента, а продлить срок и качество его жизни, увеличить реальную выживаемость пациента с ГОГМ, скомпенсировать его функциональное состояние и уменьшить неврологический дефицит.

Обобщая вышеизложенное, хочется еще раз отметить, что методологически ЦРТ отличается от всех существующих в медицине подходов к лечению различных патологических состояний и заболеваний тем, что она не пытается уничтожить ПатНК или наоборот активировать их. Она ставит задачу информационной регуляции и управления локальными внутритканевыми процессами и системными процессами тканевого и органного гомеостаза через процессы регуляции и управления мобилизованными и (или) трансплантированными в организм пациенту МСК и КП.

Биологический механизм действия ЦРТ основан на принципе инструктивной индукции требуемых СЭФ в ПатНК путем регуляторного воздействия на них здоровых СК и КП, повышения их количества в патологическом очаге, а также управляющего воздействия на ПатНК. Сущность ЦРТ заключается в повышении концентрации iMSC и iPC в патологическом очаге и (или) в регуляции и поддержании определенной фазы КЦ (M, G_1, S, G_2) в мобилизованных или (и) трансплантированных пациенту здоровых СК и КП. iMSC и iPC становятся так называемыми клеточными индукторами (КИ), для целенаправленной индукции в ПатНК органов и тканей требуемых СЭФ в форме пролиферации, дифференцировки, апоптоза. В результате контакта КИ с ПатНК в последних может развиваться торможение собственных СЭФ (отрицательная индукция), активация имеющихся СЭФ (положительная индукция) или полное изменение вектора развития СЭФ (противоположная индукция). Результатом регуляции КИ на ПатНК является возвращение их в генетически стабильное G_0 -состояние или кардинальное изменение вектора развития СЭФ (например, с пролиферации на апоптоз или наоборот) в требуемом терапевтическом направлении.

Получение требуемых КИ в виде iMSC и iPC осуществляется путем биохимического, биофизического или иммунного воздействия на здоровые алогенные или аутологичные СК и КП *in vitro* и (или) *in vivo*. Биохимическое воздействие на СК и КП с целью получения iMSC и iPC может осуществляться несколькими путями:

- 1) предобработка и культивирование их с индукторами или ингибиторами клеточного сигналинга,
- 2) инкапсуляция белков клеточного сигналинга в биodeградируемые наноконтейнеры с последующей имплантацией их в трансплантируемые СК и КП (перепрограммированные клеточные системы),
- 3) создание иммунолипосомальных целенаводящих наноконструкций для их направленного транспорта к здоровым мультипотентным СК и КП [28].

Биофизическое воздействие на клеточные системы СК и КП для создания iMSC и iPC может быть реализовано с использованием электромагнитных волн КВЧ-, СВЧ-, ультразвукового или акустического диапазона. В каждом конкретном случае подбор параметров электромагнитного облучения должен производиться индивидуально на культуре СК и КП пациента, а воздействие электромагнитного излучения — на культуру здоровых или патологических СК, выделенных из опухоли.

Иммунное воздействие на мультипотентные СК с целью получения iMSC и iPC возможно путем трансплантации пациенту МСК и КП близкородственного донора. Собственная иммунная система пациента, реагируя на данный трансплантат здоровых мультипотентных СК и КП как на чужеродный, модифицирует

трансплантированные аллогенные клеточные системы в нужном направлении, а они, в свою очередь, активно взаимодействуют против ПатНК, регулируя их функциональное состояние. Примером может служить формирование известного иммунологического феномена — реакции «трансплантат против опухоли».

Независимо от природы, технологий и характера (прямого или дистанционного воздействия на СК и КП для получения из них iMSC и iPC, способных регулировать СЭФ ПатНК), клеточные элементы терапевтической системы СК и КП должны быть синхронизированы по требуемой фазе КЦ и иметь более медленный временной интервал формирования своих предшественников первого и второго поколения, чем в ПатНК.

Таким образом, мобилизованные или трансплантированные здоровые iMSC и iPC, обладая специфическими биологическими особенностями миграции и хоуминга, всегда «придут» в патологический очаг органов и тканей, равномерно распределятся по нему в течение 1–2 нед. и будут находиться там достаточно длительное время (согласно экспериментальным данным около 2-х лет). В патологическом очаге мы имеем две непосредственно взаимодействующие между собой клеточные системы: низкоорганизованную и малоуправляемую систему ОК и низкоорганизованную, но управляемую и отвечающую на сигнальные воздействия клеточную систему мобилизованных iMSC и iPC, которые по механизму «эффекта рядом стоящего» способны индуцировать в ОК различные варианты СЭФ. Количество трансплантированных iMSC и iPC в ПО может быть изменено (увеличено или уменьшено) в зависимости от задач индивидуальной регуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosma I., Reijneveld J.C., Douw L. et al. Health-related quality of life of long-term high-grade glioma survivors. *Neuro. Oncol.* 2009; 11(1): 51–8.
2. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. М.: Триада-Х; 2002.
3. Brown M.C., Staniszewska I., Lazarovici P. et al. Regulatory effect of nerve growth factor in 69v1 integrin-dependent progression of glioblastoma. *Neuro. Oncol.* 2008; 10(6): 968–80.
4. Брюховецкий А.С., Чехонин В.П., Менткевич Г.Л. Стволовые клетки в нейроонкологии: здоровые и раковые стволовые клетки, их возможная роль и место в канцерогенезе и современных высокотехнологичных сценариях лечения опухолей мозга. Материалы научно-практической конференции «Высокие технологии в терапии и реабилитации заболеваний нервной системы»; М.; 2008.
5. Долгих В.Т. Опухолевый рост. Избранные лекции. М.: Медицинская книга; 2001.
6. Брюховецкий А.С., Чехонин В.П., Семенова А.В. и соавт., изобретатели. Противоопухолевое средство на основе иммунолипосомальной биологической конструкции, способ его получения и векторной доставки в центральную нервную систему при опухолевом процессе. Патент РФ 2336901. 2008 Окт 27.
7. Uhm J.H. Principles of Neuro-Oncology. Shiff D., O' Neill B.P., editors. 2005
8. Гродинз Ф. Теория регулирования и биологические системы. М.: Мир; 1966.
9. Фомин С.В., Беркинблит М.Б. Математические проблемы в биологии. М.: Наука; 1973.
10. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. М.: БЭБиМ; 1998.
11. Брюховецкий А.С. Трансплантация нервных клеток и тканевая инженерия мозга при нервных болезнях. М.: ЗАО Клиника «Нейровита»; 2003.
12. Nacusi L., Sheaff R. Stem Cells and Regenerative Medicine. Edditor Low.2008
13. Sherr C.J. Cancer cell cycles. *Science* 1996; 274: 1672–7.

Таким образом, здоровые iMSC и iPC могут быть той «точкой опоры», «штурвалом» или «рулем», которым можно управлять патологической клеточной системой РСК и ОК внутри патологического очага. Внутритканевая регуляция в нем представляется нам в форме управления количеством iMSC и iPC и их векторностью в сторону определенных СЭФ. Зная основной вектор системного развития ПатНК в патологическом очаге, можно с помощью iMSC и iPC регулировать внутритканевой гомеостаз как в сторону апоптоза, так и в сторону пролиферации. Важно помнить, что основным направлением регуляции в патологическом очаге является приведение ПатНК в G₀-дифференцированное состояние системой iMSC и iPC путем индукции в них апоптоза или наоборот усиления их пролиферации. Именно эта гипотеза индуцированной биорегуляции ОК посредством iMSC и iPC и легла в основу ЦРТ опухолей головного мозга.

ЦРТ позволяет принципиально по-новому на уровне информационных технологий регулировать межклеточные взаимодействия, управлять гомеостазом в патологическом очаге и расширяет существующий арсенал средств для лечения опухолей человека и животных. В последующих статьях мы представим экспериментальные доказательства обоснованности и правомерности этого методологического подхода как in vitro, так и in vivo, более детально и подробно попытаемся раскрыть идеологию, сущность и техническую реализацию предложенного методологического подхода ЦРТ и надеемся, что для читателя представленные нами аргументы и экспериментальные научные факты будут также убедительны и очевидны, как и для нас.

14. Sherr C.J., Roberts J.M. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev.* 1999; 13: 1501–12.
15. Sherr C.J. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer Res.* 2000; 60: 3689–95.
16. Kobayashi N., Navarro-Alvarez N., Soto-Gutierrez A. et al. Cancer stem cell research: current situation and problems. *Cell Transpl.* 2008; 17: 19–25.
17. Неймарк Ю.И., Коган Р.Я., Савельев В.П. Динамические модели теории управления. М.: Наука; 1985.
18. Циммерман М. Нервная система с точки зрения теории информации. В: Шмидт З., Тевс Г., редакторы. Физиология человека. М.: Мир; 1996. с. 171–7.
19. Aboody K.S., Brown A., Rainov N.G. et al. Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas. *PNAS USA* 2000; 97(23): 12846–51.
20. Kemperman G. Adult neurogenesis: stem cells and neuronal development in the adult brain. New York: Oxford University Press; 2006.
21. Walzlein J.H., Synowitz M., Engels B. et al. The antitumorigenic response of neural precursors depends on subventricular proliferation and age. *Stem Cells* 2008; 26(11): 2945–54.
22. Брюховецкий А.С. Травма спинного мозга: клеточные технологии влечении и реабилитации. М.: Практическая медицина; 2010.
23. Брюховецкий А.С. Трансплантация нервных клеток и тканевая инженерия мозга при нервных болезнях. М.: ЗАО Клиника «Нейровита»; 2003.
24. Пальцева М.А., редактор. Введение в молекулярную медицину. М.: Медицина; 2006.
25. Цымбалюк В.И., Медведев В.В. Нейрогенные стволовые клетки: Монография. К.: Коваль; 2005.
26. Гапеев А.Б. Физико-химические механизмы действия электромагнитного излучения крайне высоких частот на клеточном и организменном уровнях (диссертация). Пущино: Институт биофизики клетки РАН; 2006.
27. Евреинов Э.В. Информациология. М.: Наука; 1988.
28. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М.: Медицина; 1999.

Поступила 22.10.2010