

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОЦЕССА ГЕНЕРАЦИИ, ОСУЩЕСТВЛЯЕМОЙ ПОСРЕДСТВОМ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

© А. В. Печерский,¹ В. И. Печерский,² М. В. Асеев,³ А. В. Дробленков,⁴ В. Ф. Семизлазов⁵

¹ С.-Петербургская медицинская академия последипломного образования,

² Государственная академия физической культуры им. П. Ф. Лесгафта,

³ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,

⁴ Главное управление здравоохранения Санкт-Петербурга «Бюро судебно-медицинской экспертизы» и

⁵ НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург;

¹ электронный адрес: a_pechersky@msn.com

Работа посвящена актуальной теме — изучению процесса регенерации, осуществляемого посредством мультипотентных стволовых клеток. Коммитированные клетки-предшественники и дифференцированные клетки могут делиться ограниченное число раз (Alberts et al., 1994) и не в состоянии обеспечить регенерацию тканей на протяжении всего онтогенеза. Обновление тканей на протяжении такого длительного периода невозможно без участия специализированной системы, ответственной за регенерацию. Данная система представлена стволовыми клетками, которые способны дифференцироваться во все типы соматических клеток, а также обладают способностью к самообновлению на протяжении всей жизни организма. Результаты исследования позволяют считать, что стволовые клетки являются универсальным механизмом регенерации, сформированным в процессе эволюции.

Ключевые слова: мультипотентные стволовые клетки, регенерация, тестостерон, bcl-2.

Принятые сокращения: AR — рецепторы андрогенов, bFGF — основной фактор роста фибробластов, EGF — эпидермальный фактор роста, IGF-I и IGF-II — инсулиноподобные факторы роста I и II, IL-1 α -интерлейкин 1 α , IL-1 β — интерлейкин 1 β , IL-7 — интерлейкин 7, INF- γ — интерферон γ , PADAM — partial androgen deficiency of aging men (частичный возрастной андрогенный дефицит), Th-хелперы, TNF α — фактор некроза опухолей α .

Вероятность развития онкологической патологии значительно повышается после 40 лет (Напалков, 1989); с этого же периода у людей наблюдается снижение пула стволовых клеток, а также уменьшение циркулирующего в крови у мужчин тестостерона, получившее название частичного возрастного андрогенного дефицита (partial androgen deficiency of aging men — PADAM) (Gray et al., 1991; Тепляшин и др., 2005).

PADAM нарушает развитие андрогензависимых клеток. Компенсаторно увеличиваются уровни 5 α -дигидротестостерона, 17 β -эстрадиола и других факторов, повышающих митотическую активность (Берштейн, 2000; Pechersky et al., 2002; Печерский и др., 2003).

Однако причины нарушения процессов обновления тканей у людей старших возрастных групп (в частности, возрастных изменений в яичках, приводящих к снижению продукции тестостерона) остаются неясными и представляют значительный интерес для изучения.

Материал и методика

Пациенты. Первую группу исследования составили 7 больных, которым проводили трансплантацию донорских стволовых клеток периферической крови в связи с острым миелобластным лейкозом, хроническим миело-

лейкозом и миелодиспластическим синдромом. Предварительно всем больным проводили кондиционирование. Подбор доноров осуществляли на основании системы гистосовместимости HLA. Возраст больных составил от 8 до 28 лет. Исследование проводили через 1 год после трансплантации. У пациентов и их ближайших родственников (матери) производили забор венозной крови, а также дополнительно у пациентов брали соскоб буккального эпителия. У пациентов проводили определение группы крови и резус-фактора, осуществляли сравнительное исследование крови и клеток буккального эпителия пациентов и крови ближайшего родственника (матери) на предмет подтверждения кровного родства. Определяли экспрессию рецепторов андрогенов (AR) в 5 образцах стволовых клеток периферической крови доноров-мужчин.

Вторую группу исследования составили 5 лиц мужского пола основной подгруппы и 5 лиц мужского пола контрольной подгруппы. Возраст обследованных основной подгруппы составил от 50 до 75 лет. Критериями включения в основную подгруппу служили возраст старше 50 лет и принадлежность к мужскому полу. Контрольную группу составили 5 лиц мужского пола в возрасте от 17 до 25 лет. Критериями включения в контрольную подгруппу были возраст от 16 до 29 лет и принадлежность к мужскому полу. Все лица, составившие основную и конт-

рольную подгруппы исследования, умерли вследствие травматических повреждений. Все представители данных подгрупп имели правильное телосложение и нормальное развитие вторичных половых признаков. У лиц основной и контрольной подгрупп было получено по 1 образцу кожи теменной части головы. Образцы тканей фиксировали в 9%-ном растворе формалина. Забор материала проводили в период, составлявший менее 1 сут после наступления смерти. В гистологических срезах кожи лиц молодого возраста и лиц старших возрастных групп методом микроскопического описания оценивали общую структуру, степень развития коллагеновых и эластических волокон. В 10 произвольно выбранных участках кожи каждого из обследованных лиц определяли среднюю толщину сосочкового и сетчатого слоев дермы, толщину коллагеновых и эластических волокон, а также количество поперечных и косопоперечных сечений коллагеновых и эластических волокон на площади 100 мкм². У всех обследованных лиц в каждом из 10 измерений на площади 1000 мкм² (1 мм²) в волосяных фолликулах (при срезе через среднюю часть основания сосочков) подсчитывали количество эндотелиальных клеток кровеносных капилляров и фибробластов сосочка волоса, а также количество камбиальных эпителиальных клеток матрикса волосяной луковицы. В эпидермисе, дерме, волосяном фолликуле и в потовых железах определяли экспрессию.

Генетическая идентификация выделенных ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР проводили на программируемом термоциклере Perkin Elmer (Cetus, США), используя стандартные олигопраймеры, синтезированные твердофазным методом на объединении «Литех» (Москва), а также тест-системы F13A01, LPL, CSF1PO и TROX (Promega, США).

Морфологическое исследование. Кусочки кожи фиксировали в 9%-ном растворе нейтрального формалина, проводили через спирты и заливали в парафин по стандартной методике приготовления гистологических препаратов (Меркулов, 1961). Срезы толщиной 5 мкм окрашивали обзорными красителями (гематоксилином и эозином), а также для выявления коллагеновых и эластических волокон проводили окраску соответственно по Ван-Гизону и фукселином. Производили съемку гистологических препаратов с использованием камеры 320 KPIXel и микроскопа Laboval.

Иммуногистохимические исследования. Определение рецепторов андрогенов (AR) проводили одноэтапным методом с демаскировкой антигена (методом высокотемпературной обработки ткани) на парафиновых срезах с использованием диагностических наборов фирмы Novocastra Laboratories Ltd (Великобритания). Результаты идентификации AR оценивали полуколичественным методом Histochemical score (Jonat et al., 1986).

Статистический анализ. Статистический анализ проводили методом сравнения двух групп с использованием *t*-критерия Стьюдента. Все данные в тексте и таблицах представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Указаны также сами значения *t* (Glantz, 1999).

Результаты

Через 1 год после трансплантации стволовых клеток периферической крови при сравнении образцов крови реципиента и его ближайшего родственника (матери) мате-

риал был признан неродственным (табл. 1). При трансплантации стволовых клеток периферической крови от доноров, имеющих отличную от реципиентов группу крови, через 1 год у всех реципиентов определяли группу крови донора. У реципиентов через 1 год после трансплантации стволовых клеток периферической крови в 6 случаях в составе буккального эпителия были выявлены два вида клеток, имеющих различный генотип. У данных больных доля клеток буккального эпителия, принадлежащих противоположному реципиенту полу (полу донора), составила от 50 до 80 %. В одном случае 100 % клеток буккального эпителия имели генотип индивидуума, не являющегося родственником матери реципиента. Исключение составил случай с развившейся у пациента (женщины) реакцией «трансплантат против хозяина», в котором доля клеток буккального эпителия с мужским генотипом (полом донора) составила только 20 %.

При гистохимическом исследовании стволовых клеток периферической крови доноров-мужчин выявлена экспрессия андрогенных рецепторов.

Средние размеры сосочкового и сетчатого слоев дермы у мужчин старших возрастных групп (основная подгруппа второй группы исследования) были меньше по сравнению с аналогичными показателями у лиц молодого возраста (контрольная подгруппа второй группы исследования) соответственно в 3.1 и в 2.0 раза (табл. 2). Толщина коллагеновых и эластических волокон дермы у мужчин старших возрастных групп отличалась высокой вариабельностью — коллагеновые и эластические волокна у них имели более тонкий и разветвленный вид (в отличие от молодых мужчин, у которых данные волокна выглядели одинаково широкими). У мужчин старших возрастных групп средняя толщина коллагеновых и эластических волокон была в 1.5 и 2.1 раза меньше по сравнению с мужчинами молодого возраста, а среднее количество их косых и косопоперечных сечений на 100 мкм² — в 1.5 и 2.5 раза больше.

У мужчин старших возрастных групп на площади 1000 мкм² (1 мм²) в волосяных фолликулах по сравнению с мужчинами молодого возраста количество эндотелиальных клеток кровеносных капилляров сосочка волоса было меньше в 2.3, а фибробластов, наоборот, больше в 1.3 раза. У лиц старших возрастных групп волосяные фолликулы были меньше, некоторые из них были замещены «рубцовой» тканью, большая часть фибробластов сосочка волоса была также меньше, имела деформированные и гиперхромные ядра (как проявление дегенеративных изменений клеток).

Среднее количество камбиальных эпителиальных клеток матрикса волосяной луковицы, представленных базальным слоем эпителия (связанного основанием с сосочком) и промежуточным слоем (расположенным над ним), у мужчин старших возрастных групп в коже теменной области было меньше в 1.5 раза по сравнению с контрольной подгруппой. У мужчин старших возрастных групп также было меньше включений меланина в клетках базального слоя.

Значения Histochemical score AR кожи теменной области у мужчин старших возрастных групп превышали аналогичные показатели молодых мужчин контрольной подгруппы: эпидермиса в 2.7 раза, дермы (фибробласты) в 1.3, волосяного фолликула в 2.1 и потовых желез в 2.0 раза (табл. 3).

Таблица 1

Результаты исследования у пациентов через 1 год после трансплантации стволовых клеток периферической крови, осуществленной после предварительно проведенного кондиционирования

Пациенты	Диагноз	Вид трансплантации	Группа крови донора	Группа крови реципиента до трансплантации	Группа крови реципиента после трансплантации	Сравнение крови пациента и крови его матери по генетическим показателям	Генетическое исследование буккального соскоба пациента	Течение послетрансплантационного периода
Б., женщина	Хронический миелолейкоз	Стволовые клетки периферической крови	A (II) Rh (+)	B (III) Rh (+)	A (II) Rh (+)	Родство исключено	Смесь образцов: 50 % мужского и 50 % женского	Осложнений нет
Х., мужчина	То же	То же	0 (I) Rh (+)	AB (IV) Rh (+)	0 (I) Rh (+)	То же	Образец: 100 % мужского; при сравнении с кровью матери родство исключено	То же
Б., мужчина	Острый миелобластный лейкоз	» »	A (II) Rh (+)	B (III) Rh (+)	A (II) Rh (+)	» »	Смесь образцов: 75 % женского и 25 % мужского	» »
М., женщина	То же	» »	AB (IV) Rh (+)	AB (IV) Rh (+)	AB (IV) Rh (+)	» »	Смесь образцов: 80 % женского и 20 % мужского	Реакция «трансплантат против хостя»
Б., женщина	» »	» »	0 (I) Rh (+)	0 (I) Rh (-)	0 (I) Rh (+)	» »	Смесь образцов: 80 % мужского и 20 % женского	Осложнений нет
М., женщина	Миелодиспластический синдром	» »	A (II) Rh (+)	0 (I) Rh (+)	A (II) Rh (+)	» »	Смесь образцов: 50 % мужского и 50 % женского	То же
Ш., женщина	Хронический миелолейкоз	» »	То же	A (II) Rh (+)	То же	» »	То же	» »

Таблица 2

Гистологические показатели кожи теменной части головы у мужчин старших возрастных групп и мужчин молодого возраста

Группы пациентов	Толщина сосочкового слоя дермы, мм	Толщина сетчатого слоя дермы, мм	Количество камбиальных эпителиальных клеток волосяных луковиц в 1000 мкм ²	Количество эндотелиальных клеток волосяных сосочков в 1000 мкм ²	Количество фибробластов волосяных сосочков в 1000 мкм ²	Количество сечений коллагеновых волокон кожи в 100 мкм ²	Количество сечений эластических волокон кожи в 100 мкм ²	Толщина коллагеновых волокон кожи, мкм	Толщина эластических волокон кожи, мкм
Мужчины старших возрастных групп	0.114±0.030	1.74±0.16	196.4±28.2	13.0±3.7	62.2±2.0	24.2±4.3	61.8±5.0	4.84±0.30	0.92±0.04
Мужчины молодого возраста	0.358±0.030	3.58±0.19	290.2±14.9	29.2±11.6	47.0±3.5	16.0±1.5	24.4±2.4	7.46±0.30	2.06±0.05
<i>t</i> -критерий	11.632	16.263	6.575	2.980	8.454	4.083	15.068	12.142	40.305
<i>P</i>	<0.050	<0.001	<0.001	<0.050	<0.001	<0.005	<0.001	<0.001	<0.001

Примечание. Здесь и в табл. 3 даны средние арифметические величины и их стандартные ошибки ($\bar{x} \pm s_x$) для 5 случаев каждой из подгрупп.

Таблица 3

**Экспрессия андрогенных рецепторов кожи теменной части головы
у мужчин старших возрастных групп
и мужчин молодого возраста (Histochemical score)**

Группы пациентов	AR эпидермиса	AR дермы (фибробласты)	AR волосяного фолликула	AR потовых желез
Мужчины старших возрастных групп	170.0±54.1	231.0±30.7	150.0±39.5	157.0±25.6
Мужчины молодого возраста	62.0±54.3	185±36	71.0±57.3	76.0±61.1
<i>t</i> -критерий	3.150	2.171	2.538	2.734
<i>P</i>	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

Обсуждение

У позвоночных большинство популяций дифференцированных клеток подвержено обновлению — они все время погибают и замещаются новыми. Коммитированные клетки-предшественники и дифференцированные клетки, вступив на путь дифференцировки или завершив его, могут делиться ограниченное число раз (Alberts et al., 1994) и не в состоянии обеспечить регенерацию ткани на протяжении всего онтогенеза. Обновление тканей на протяжении такого длительного периода невозможно без участия специализированной системы, ответственной за регенерацию. Данная система представлена стволовыми клетками, которые способны дифференцироваться во все типы соматических клеток, а также обладают способностью к самообновлению на протяжении всей жизни организма.

Универсальность механизма регенерации, осуществляемого посредством стволовых клеток, подтверждается постепенным замещением клеток реципиента клетками донора при трансплантации стволовых клеток периферической крови у наблюдавшихся больных (табл. 1).

С учетом того, что в эксперименте диссоциированные клетки легче агрегируются с подобными клетками, стволовые клетки, по-видимому, в большей степени будут агрегироваться с низкодифференцированными клетками-предшественниками камбиальной зоны, пополняя их состав. Последующая дифференцировка клеток камбиальной зоны будет способствовать замене старых клеток.

Формирование и регенерация тканей, осуществляемые путем миграции клеток, представляют собой более сложный механизм по сравнению с делением и удержанием в эпителиальном слое потомков клеток-основательниц (Alberts et al., 1994).

Некроз или апоптоз и последующий лизис клетки сопровождаются развитием демаркационного воспаления. Некротические процессы (некроз и апоптоз) происходят на протяжении всего онтогенеза как проявление нормальной жизнедеятельности организма (Струков, Серов, 1993; Ярилин, 1999).

Продукты инкреции макрофагов, активированных Т-клеток, а также эпителиальных и эндотелиальных клеток, клеток стромы кровеносных и лимфоидных органов очень важны для регуляции развития воспаления. Особое значение имеет инкреция клеточных факторов роста, колониестимулирующих и хемотаксических факторов, а также интерлейкинов (Ярилин, 1999).

При некрозе (или апоптозе) специфическая комбинация клеточных ростовых факторов способствует пролиферации и дифференцировке низкодифференцированных клеток-предшественниц, пролиферации фибробластов, а также поступающих стволовых клеток, способствующих восстановлению дефекта ткани (Ярилин, 1999). Специфичность регуляции дифференцировки, осуществляемой клеточным окружением, заключается в строгой последовательности местного образования клеточных ростовых факторов и такой же строгой регламентации последовательности экспрессии их рецепторов, определенных соответствующей частью программы развития. Инкреция клеточных ростовых факторов продолжается до полного восстановления поврежденной ткани.

Колониестимулирующие факторы служат мощными стимуляторами кроветворения, в том числе повышающими пролиферацию стволовых клеток костного мозга с их ускоренным переходом в кровяной ток, а хемотаксические факторы обеспечивают их направленную миграцию для регенерации поврежденного участка ткани.

Активированные макрофаги и моноциты в области воспаления выделяют ИЛ-1 (α - и β -формы), фактор некроза опухолей α (TNF α). В условиях воспаления эндотелиальные клетки выделяют ИЛ-7, вызывающий экспрессию гена *bcl-2*. Экспрессия генов, повышающих устойчивость клеток к гибели по механизму апоптоза, позволяет клеткам сохраниться в условиях воздействия высокоактивных продуктов, образующихся при воспалении (Ярилин, 1999).

Из презентуемых пептидов — молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex) — МНС I класса 90 % являются общими для большинства различных клеток организма и 10 % различаются между ними (Ярилин, 1999). Доля в их составе чужеродных пептидов, определяющих работу клеточного звена иммунной защиты, очень незначительна (около 1 %). Закономерно, что ряд хемоаттрактантов, являющихся молекулами МНС I класса и обладающих ткане- и клеточноспецифичными свойствами, обеспечивает направленную миграцию стволовых клеток в строго определенных ткани, например в тимус (Roitt et al., 2000).

Направленная миграция стволовых клеток невозможна без образования специфических хеморецепторов. Их появлению должен предшествовать ряд промежуточных этапов. Первоначально необходимы связывание и доставка антигенов в лимфатические узлы или иные лимфоидные органы антигенпредставляющими клетками. Данный

этап обусловлен появлением гликопротеинов, содержащих концевую маннозу, при десИАлировании у старых и интенсивно пролиферирующих клеток. Антигенпредставляющие клетки осуществляют эндоцитоз антигена. В составе мембран эндосом формируются и выносятся на поверхность клеток тримерные комплексы молекул МНС II класса и антигенных пептидов (Ярилин, 1999).

Во вторичных лимфоидных органах лимфоциты прикрепляются к эндотелиальным клеткам посткапиллярных венул, протискиваются между эндотелиальными клетками и попадают через лимфатический узел в лимфатические сосуды (Alberts et al., 1994). Такая постоянная циркуляция обеспечивает встречу лимфоцитов с антигенпредставляющими клетками, а также при их посредничестве позволяет обеспечить контакты Т-хелперов с Т-киллерами и со стволовыми клетками с формированием у них соответствующих рецепторов.

Примечательно, что молекулы МНС II класса преимущественно образуют комплексы с аутологичными пептидами (продуктами МНС I класса и другими белками): 90 % из них являются общими для большинства различных клеток организма, 10 % различаются между собой и только 1 % из числа последних составляют чужеродные антигены. Презентация 99 % аутологичных пептидов молекулами МНС II класса (Alberts et al., 1994) свидетельствует о последующем формировании значительной доли комплементарных рецепторов именно к аутоантигенам.

Связывание Т-хелпера с комплексом антиген—молекула МНС II класса антигенпредставляющей клетки при участии вспомогательных молекул приводит к активации Т-хелпера. Преобладание аутоантигенов при образовании комплексов с молекулами МНС II класса свидетельствует о том, что Т-клеткам чаще приходится заниматься распознаванием «измененного своего» и значительно реже — распознаванием «чужого» (Ярилин, 1999). По-видимому, распознавание Т-хелперами «измененного своего» может приводить к активированию не только Т-киллеров, но и стволовых клеток с образованием у них специфических рецепторов, и уничтожение измененных клеток происходит одновременно с репарацией поврежденного участка ткани. Появление тканеспецифичных «хоминг-рецепторов» определяет пути миграции лимфоцитов (Ярилин, 1999) и, возможно, стволовых клеток к местам воспаления, включая места гибели старых клеток. Активирование Т-хелперами (Th1) (при посредничестве антигенпредставляющих клеток) цитотоксических Т-клеток сопровождается паракринным и аутокринным образованием ИЛ-2. Среди прочих функций ИЛ-2 способен предохранять активированные клетки от апоптоза. Соответственно у активированных Т-киллеров появляется экспрессия гена *bcl-2* и некоторых других аналогичных генов.

По-видимому, экспрессия гена *bcl-2* также позволяет предотвратить развитие апоптоза у мигрирующих в область регенерации стволовых клеток после опосредованного антигенпредставляющими клетками контакта с Т-хелперами. Дополнительное усиление экспрессии гена *bcl-2* у коммитированных стволовых клеток происходит при их миграции между эндотелиальными клетками, продуцирующими ИЛ-7, в межклеточное пространство. Экспрессия гена *bcl-2* позволяет высокочувствительным к неблагоприятным условиям среды стволовым клеткам выжить в условиях воздействия высокоактивных продуктов (активных форм азота и кислорода, TNF α , INF- γ и др.), образующихся, в частности, при гибели старых клеток и развитии сопутствующего воспаления.

В соответствии с теорией клональной селекции каждая стволовая клетка, коммитированная к выработке одного определенного антиген-специфического хеморецептора, должна образовывать семейство или клон клеток, имеющих одинаковую антигенную специфичность, аналогично клеткам иммунологической памяти (Alberts et al., 1994). Для стволовых клеток — это шаг к унипотенции.

По-видимому, при применении препаратов, приготовленных из различных тканей животных, у человека присутствует хотя бы несколько клонов стволовых клеток, несущих комплементарные рецепторы к общим фрагментам тканеспецифичных пептидов ксеногенных препаратов. Связывание антигена с рецепторами приводит к интенсивной пролиферации соответствующего клона стволовых клеток. Направленная миграция стволовых клеток в ткани, клетки которых содержат комплементарные их рецепторам тканеспецифичные пептиды в комплексе с молекулами МНС I класса, будет способствовать стимуляции регенерации данных тканей. Так, в опыте на крысах с перекрестным кровообращением повреждение печени у одной из них приводит к стимуляции процессов регенерации печени у обоих животных (Alberts et al., 1994). Целый ряд широко применяемых препаратов из различных тканей животных (печени, предстательной железы, хряща, роговицы и др.) стимулирует регенерацию соответствующих тканей у человека (Машковский, 2002).

Участие стволовых клеток и возможное посредничество антигенпредставляющих клеток и Т-хелперов/Т-супрессоров в комплексе с молекулами МНС I класса/II класса позволяют предполагать, что именно иммунная система ответственна за регенерацию тканей организма. Значительное преобладание аутоантигенов (99 %) среди пептидов, представляемых молекулами МНС II класса, а также существенное преобладание субпопуляции CD4⁺-лимфоцитов (хелперов) над CD8⁺-киллерами в крови и лимфе показывает, что участие в процессах регенерации является важнейшей (а может быть, и ведущей) функцией иммунной системы.

Заселение тимуса стволовыми клетками необходимо не только для последующего образования Т-клеток, но и для поддержания нормального функционального состояния эпителия тимуса — для формирования эпителиального ретикулума и кортико-медуллярной структуры тимуса в онтогенезе (Ярилин, 1999).

Постоянное обновление собственных клеток тимуса за счет стволовых клеток с последующей передачей информации от новообразованных клеток микроокружения тимуса Т-лимфоцитам и их последующая селекция позволяют постоянно обновлять данные о собственных антигенах у Т-лимфоцитов.

При трансплантации аллогенных плюрипотентных стволовых клеток эпителиальные клетки микроокружения тимуса будут формироваться в том числе и из трансплантируемых клеток. Соответственно в процессе обучения Т-лимфоциты дополнительно начнут воспринимать в качестве «своих» антигены донора. Данная закономерность, по-видимому, определяет развитие иммунологической толерантности, развивающейся, по данным ряда авторов (Alberts et al., 1994), при трансплантации тканей или органов после предварительного переливания крови (или трансплантации стволовых клеток/костного мозга/клеток зародыша) от одного донора.

Переливание крови (или трансплантация стволовых клеток/костного мозга или клеток зародыша), по-видимо-

му, приводит к формированию химерной особи. Данная особь, в частности, будет обладать двумя типами стволовых клеток с двумя различными генотипами. Последующая миграция стволовых клеток донора в тимус и обновление собственных клеток микроокружения тимуса приведут к формированию Т-лимфоцитов, воспринимающих антигены собственного организма и антигены донора как «свои». Теоретически химерному реципиенту могут быть пересажены от исходного донора любые ткани или органы без риска последующего отторжения.

Представление о бессмертии стволовой клетки — ее способности к неограниченному числу делений — является в определенной степени условным. Пролиферативное поведение клеток на протяжении онтогенеза управляется долговременными внутриклеточными программами. Взаимоотношения между долговременными и кратковременными механизмами контроля определяются, по-видимому, программой развития, реализуемой через клеточные факторы роста, колониестимулирующие факторы, продукты, образованные при экспрессии протоонкогенов, и другие факторы. Так, различное сочетание колониестимулирующих факторов определяет скорость клеточного деления и число делений стволовой клетки перед началом дифференцировки. Вероятность перехода в состояние покоя (G_0) увеличивается с числом клеточных делений. У многоклеточных организмов многие типы клеток переходят в состояние G_0 в результате окончательной дифференцировки и теряют способность делиться, причем независимо от действия внешних стимулов (Alberts et al., 1994). С возрастом количество клеток, которые по данным маркирования могут быть отнесены к стволовым клеткам, постепенно уменьшается (Тепляшин и др., 2005). Наличие долговременных внутриклеточных программ свидетельствует в пользу того, что программа развития не только приводит к формированию взрослой особи, но и определяет ее существование на протяжении всего онтогенеза.

Для поддержания нормального состояния в организме каждую секунду должно образовываться несколько миллионов новых клеток (Alberts et al., 1994). Одновременно каждую секунду происходит некроз (или апоптоз) такого же количества старых клеток, приводящий к множеству локальных участков воспаления. У лиц старших возрастных групп некротизированные старые клетки не возмещаются адекватным количеством низкодифференцированных клеток-предшественниц (или стволовых клеток), что делает невозможным завершение процесса регенерации. С учетом того, что плотность клеточной популяции прямо пропорциональна концентрации факторов роста в среде, у данной категории лиц компенсаторно увеличивается образование клеточных ростовых факторов (для стимуляции пролиферации низкодифференцированных клеток камбиальных зон) и увеличивается образование колониестимулирующих факторов (для стимуляции пролиферации стволовых клеток). Соответственно у лиц старших возрастных групп отмечается повышение экспрессии факторов пролиферации (Ki67 и др.) в большинстве тканей (Печерский и др., 2005), а также повышение доли коммитированных форм стволовых клеток костного мозга (Тепляшин и др., 2005).

Повышенная продукция ростовых факторов у людей старших возрастных групп не приводит к образованию адекватного количества клеток-предшественниц, обеспечивающих замену погибших старых клеток. Более того, с возрастом количество клеток камбиальных зон только

уменьшается. Соответственно данная стимуляция с увеличением возраста усиливается и становится постоянной.

Данные изменения закономерно сопровождаются развитием постоянно повышенной экспрессией генов соответствующих ростовых факторов и их рецепторов, происходит трансформация протоонкогенов, ответственных в нормальных условиях за деление клеток в ответ на действие ростовых факторов, в онкогены. Например, онкоген *erb B* начинает кодировать урезанный вариант рецептора эпидермального фактора роста (EGF). Данный рецептор теряет EGF-связывающий наружный домен, но сохраняет внутриклеточный домен с тирозин-специфической протеинкиназной активностью. Клетки с такими дефектными рецепторами ведут себя так, как будто на них постоянно действует сигнал эпидермального фактора роста к пролиферации (Alberts et al., 1994).

EGF, фактор роста фибробластов, инсулиноподобные факторы роста I и II (IGF-I и IGF-II), а также ряд других факторов обладают выраженной митотической активностью и являются промоторными факторами канцерогенеза (Берштейн, 2000). Постоянно повышенные уровни клеточных ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию камбиальных клеток, блокирование развития апоптоза (обусловленное экспрессией гена *bcl-2* у стволовых клеток и у образующихся в процессе их дифференцировки клеток камбиальных зон), трансформация протоонкогенов в онкогены могут приводить к метаплазии (а в последующем и к малигнизации). Метаплазия носит непрямой характер и начинается с размножения измененных под действием вышеуказанных факторов камбиальных клеток, дифференцирующихся в новый тип эпителия (например, в ороговевающий плоский вместо призматического) (Струков, Серов, 1993).

Увеличение дефицита стволовых клеток и соответствующее уменьшение числа камбиальных клеток тканей у лиц старших возрастных групп сопровождаются повышением интенсивности образования клеточных ростовых факторов и развитием экспрессии все большего числа онкогенов, приводящих к появлению новых, в большей степени измененных, недифференцированных камбиальных клеток. Ввиду масштабности вышеуказанных изменений, развивающихся в подавляющем числе тканей, с возрастом риск канцерогенеза повышается. В данных условиях развитие злокачественной опухоли — предопределенный процесс. Конкретная локализация опухоли и время ее появления будут определяться отдельными иницирующими факторами и индивидуальными особенностями индивидуума. Представленное заключение подтверждается данными о возможности возникновения опухоли в любой ткани и в любом органе (Струков, Серов, 1993).

Таким образом, злокачественный рост эпителия обусловлен длительной повышенной стимуляцией митотической активности недифференцированных клеток камбиальных зон вследствие недостаточности количества последних. Несмотря на увеличение компенсаторной стимуляции, недостаточность камбиальных клеток с увеличением возраста прогрессирует.

Злокачественная трансформация камбиальных клеток, повышающая число их делений, направлена на компенсацию хронической недостаточности стволовых и камбиальных клеток у лиц старших возрастных групп. Подтверждает данное заключение появление сходства злокачественных клеток со стволовыми клетками, например появление у них эмбриональных антигенов (Струков, Серов, 1993).

Рассмотренные факторы, образующиеся при гибели старых клеток и развивающемся при этом воспалении, по-видимому, не только приводят к злокачественной трансформации клеток, но и определяют дальнейший рост опухоли. Так, по периферии опухоли сохраняется зона перифокального (демаркационного) воспаления. В числе прочих клеток в этой зоне располагаются макрофаги, выполняющие роль местных регуляторов воспаления (Струков, Серов, 1993; Серов, Пауков, 1995). Аналогично остеокластам (образующимся из моноцитов и являющимся разновидностью макрофагов), разрушающим костный матрикс при обновлении костной ткани (Alberts et al., 1994), макрофаги зоны перифокального воспаления, выделяя гидролитические ферменты, лизируют окружающие ткани (разрушают эндотелий, базальные мембраны, фибронектин, коллаген, эластин, костный матрикс и другие структуры), освобождая место для опухолевых клеток. Образование цитокинов, обладающих ростовой активностью в отношении клеток эндотелия (сосудистый ростовой фактор и другие, выделяемые макрофагами), обуславливает их пролиферацию и формирование новых сосудов — ангиогенез. В свою очередь эндотелий в условиях воспаления продуцирует IL-1, фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста, усиливающие пролиферацию (Ярилин, 1999).

Направленность метастазирования злокачественных клеток (Струков, Серов, 1993) определяется соответствующими тканеспецифическими рецепторами на их поверхности. Данное положение свидетельствует в пользу того, что злокачественные клетки, восполняя дефицит стволовых и камбиальных клеток, приобретая сходство со стволовыми клетками, при метастазировании повторяют путь и механизмы миграции стволовых клеток. Образованию специфических рецепторов на поверхности опухолевых клеток должны предшествовать связывание Т-хелперов с комплексами антиген (молекулы МНС I класса старых и погибших клеток)—молекула МНС II класса на поверхности антигенпредставляющих клеток во вторичных лимфоидных органах, активация Т-хелперов и последующее (при посредничестве антигенпредставляющих клеток) взаимодействие Т-хелперов с опухолевыми клетками.

По-видимому, активирование Т-хелперами злокачественных клеток с образованием тканеспецифичных рецепторов на их поверхности (комплементарных специфичным антигенам старых и погибших клеток) сопровождается началом распознавания их как «своих» при одновременном (с помощью Т-супрессоров) подавлении ответа цитотоксических клеток на опухолевые антигены. Данные процессы могут приводить к развитию несостоятельности иммунного ответа при опухолях. Появление «хоминг-рецепторов» определяет пути миграции злокачественных клеток в определенную зону воспаления на месте гибели старых клеток. Преобладание гибели старых клеток над процессами регенерации в большинстве тканей лиц старших возрастных групп и соответствующее появление тканеспецифичных хемоаттрактантов (в качестве которых выступают молекулы МНС I класса) определяют потенциальные области метастазирования.

Для контакта злокачественных клеток с Т-хелперами необходима их постоянная циркуляция через вторичные лимфоидные органы. Опухолевые клетки прикрепляются к эндотелиальным клеткам посткапиллярных венул, протискиваются между ними и попадают через лимфатический узел в лимфатические сосуды и далее через соответствующие группы лимфатических узлов и сосудов — в

грудной проток, по которому возвращаются в кровь. По-видимому, данная циркуляция происходит постоянно, приводя к диссеминации опухоли.

Аналогичным образом длительно протекающий воспалительный процесс может привести к злокачественной трансформации тканей. Длительное действие факторов альтерации, гибель большого числа клеток, ответная стимуляция пролиферации камбиальных клеток за счет повышения образования клеточных ростовых факторов, а также блокирование развития апоптоза становятся основными патогенетическими факторами злокачественной трансформации. Злокачественное перерождение хронических язв желудка, слизистой полости рта (при хроническом прикусе) и другие примеры (Напалков, 1989) подтверждают данное заключение.

При повреждении клеточные факторы роста, действуя в различных комбинациях, избирательно регулируют пролиферацию и дифференцировку каждого из многочисленных типов клеток высших животных (Alberts et al., 1994). В условиях недостаточности количества стволовых клеток и соответственно камбиальных клеток в области некроза (или апоптоза) и невозможности завершения регенерации данного участка ткани уровни клеточных ростовых факторов будут возрастать, вызывая интенсивную пролиферацию фибробластов. Соотношение камбиальных клеток и фибробластов определяет выраженность образования рубцовой ткани. При миграции адекватного числа стволовых клеток и формировании достаточного количества камбиальных клеток, по-видимому, участок некроза (или апоптоза) может полностью восстановиться без развития фиброзной ткани.

Данное заключение подтверждают полученные данные. У лиц старших возрастных групп вследствие нарушения процесса регенерации наблюдались достоверное снижение толщины сосочкового и сетчатого слоев дермы, уменьшение размеров волосяных фолликулов, среднего количества камбиальных эпителиальных клеток матрикса волосяной луковицы и эндотелиальных клеток кровеносных капилляров. Ввиду интенсивной стимуляции клеточными ростовыми факторами среднее количество фибробластов у лиц старших возрастных групп было повышенным, а часть волосяных фолликулов была замещена рубцовой тканью (табл. 2).

Системность изменений, происходящих у лиц старших возрастных групп, подтверждается развитием атрофии и фиброзных изменений в других тканях и органах. В частности, у мужчин отмечается атрофия яичек, проявляющаяся в развитии фиброза базальной мембраны канальцев яичек, уменьшении количества клеток Лейдига и других изменениях (Дедов, Калинин, 2006). Уменьшение интенсивности процессов обновления тканей эндокринных органов негативно отражается на их функции. По данным Дедова и Калинин (2006), наблюдается снижение уровня ряда инкретируемых гормонов (тестостерона и др.). Снижение продукции тестостерона приводит к появлению так называемого частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM) и в значительной степени инициирует развитие метаболического синдрома (Х-синдрома) (Печерский и др., 2003, 2006).

При частичном возрастном андрогенном дефиците нарушения развития андрогензависимых клеток морфологически проявляются атрофией данных клеток (Лопаткин, 1998; Печерский и др., 2005). Проведенное исследование выявило андрогенные рецепторы в коже теменной области у мужчин, в эпидермисе, дерме (у фибробластов),

в волосяном фолликуле и потовых железах (табл. 3). Соответственно у обследованных лиц старших возрастных групп были выявлены следующие изменения в развитии исследованных андрогензависимых тканей и отдельных клеток: уменьшение толщины сосочкового и сетчатого слоев дермы, среднего количества камбиальных эпителиальных клеток матрикса волосяной луковицы, размеров волосяных фолликулов и большей части фибробластов сосочка волоса, появление деформированных и гиперхромных ядер у фибробластов, свидетельствующие о дегенеративных изменениях клеток (табл. 2). У мужчин старших возрастных групп также было меньше включений меланина в андрогензависимых клетках базального слоя. Полученные данные позволяют утверждать, что возрастное уменьшение пула стволовых клеток и последующее снижение образования половых гормонов являются основными причинами развития возрастных изменений кожи, а также алопеции и седины.

Как показало проведенное исследование, стволовые клетки периферической крови у мужчин имеют андрогенные рецепторы и соответственно являются андрогензависимыми. Возрастное снижение продукции половых гормонов негативно сказывается на развитии и пролиферации зависимых от их уровня стволовых клеток, что является дополнительным негативным фактором, способствующим уменьшению их количества. Формируется порочный круг с феноменом взаимного отягощения.

Рецепторный аппарат, воспринимающий сигнал, и инкретирующие клетки и ткани представляют собой единую взаимозависимую систему (Kettyle, Arky, 2001). Распад рецепторов и замена их новыми происходят непрерывно. При отсутствии лиганда или при снижении его содержания время полужизни соответствующего рецептора увеличивается (Alberts et al., 1994). Закономерно, что у лиц старших возрастных групп по сравнению с контрольной группой было выявлено увеличение экспрессии андрогенных рецепторов эпидермиса, дермы (фибробластов), волосяных фолликулов и потовых желез, характерное для андрогенного дефицита (табл. 3). Повышение экспрессии андрогенных рецепторов дополняет эффект компенсаторного увеличения 5α -редуктазной и ароматазной активности, наблюдаемый при снижении уровня тестостерона (Pechersky et al., 2002; Печерский и др., 2003).

Фибробласты принимают участие в формировании специализированной архитектоники соединительной ткани, соответствующей ее локальным функциям. За счет деятельности фибробластов образуется межклеточный матрикс, содержащий коллаген I и III типов. Из этих типов коллагена состоит большинство видов соединительной ткани. По мере созревания соединительной ткани соотношение меняется в сторону I типа. Основу незрелых аргирофильных коллагеновых волокон составляет коллаген III типа (Серов, Пауков, 1995). Таким образом, у лиц старших возрастных групп при увеличении уровня клеточных ростовых факторов и соответственно повышении стимуляции пролиферации фибробластов в большинстве видов соединительной ткани начинает преобладать коллаген III типа.

Повышение уровней TNF α , продуктов дыхательного взрыва и перекисления липидов, нарушение обновления фибробластов за счет миграции недостаточного количества стволовых клеток, а также снижение продукции тестостерона, негативно влияющие на развитие андрогензависимых фибробластов, приводят к нарушению структуры соединительной ткани и процессов обновления ее компо-

нентов у лиц старших возрастных групп. Соответственно у обследованных лиц старших возрастных групп по сравнению с контрольной группой коллагеновые и эластические волокна имели более тонкий и разветвленный вид; наблюдалось уменьшение толщины и увеличение количества их косых и косопоперечных сечений (табл. 2). Снижение прочностных характеристик соединительной ткани способствует развитию грыж различных локализаций, аневризм сосудов и других заболеваний. Изменение структуры межклеточного матрикса нарушает процессы передачи сигнала и условий для миграции клеток.

Сделанные выводы подтверждаются течением ряда известных заболеваний. Сокращение числа делений клеток у больных с синдромом преждевременного старения (синдром Вернера), выявляемое при культивировании, по-видимому, приводит к недостаточности камбиальных и стволовых клеток. Соответственно у больных с синдромом Вернера нарушения регенерации тканей носят системный характер. Атрофические изменения ряда эндокринных желез сопровождаются развитием их недостаточности (гипогонадизмом и другой патологией). Гипогонадизм способствует развитию остеопороза (Печерский и др., 2006), а атрофия хрящевой ткани приводит к развитию артритов. В результате у больных наблюдается ограничение подвижности суставов. Повышение промоторных факторов канцерогенеза и гормональный дисбаланс сопровождаются высоким риском развития онкологических заболеваний. Снижение количества камбиальных клеток — волосяных фолликулов — усугубляется гипогонадизмом. Нарушается синтез пигмента клетками волосяной луковицы. У больных появляются преждевременное поседение и диффузная алопеция. Недостаточность стероидных гормонов сопровождается повышением образования их предшественника — холестерина. Активизация факторов клеточного иммунитета в ответ на повышение митотической активности способствует прогрессированию атеросклероза (Печерский и др., 2006). Данные патологические процессы характерны для клинического течения синдрома Вернера (Кряжева, 1976).

Поражение Т-хелперов при СПИДе, по-видимому, препятствует образованию специфических рецепторов у стволовых клеток. Аналогично лицам старших возрастных групп у больных СПИДом нарушается процесс пополнения клеточного состава камбиальных зон, что вносит дополнительный негативный вклад в развитие истощения, деменции и опухолей.

Восстановление пула стволовых клеток у лиц старших возрастных групп будет способствовать достаточному их поступлению в камбиальные зоны с последующим возмещением старых некротизированных клеток адекватным количеством коммитированных клеток. По-видимому, за этим последует обратное развитие описанных выше патологических процессов.

Потенциальная возможность обновления эпителиальных клеток тимуса (осуществляющих обучение Т-лимфоцитов) за счет трансплантации аллогенных стволовых клеток с последующим восприятием их тканеспецифичных антигенов иммунной системой реципиента как «свое» позволяет считать трансплантацию аллогенных стволовых клеток наиболее перспективным способом поддержания нормальной численности пула стволовых клеток у лиц старших возрастных групп.

Для трансплантации стволовых клеток, по-видимому, может использоваться костный мозг, стволовые клетки

периферической крови или цельная кровь (в которой всегда находится определенное количество стволовых клеток). С учетом в последующем развития иммунологической толерантности трансплантация данных сред может быть выполнена многократно до получения нормализации численности пула стволовых клеток.

Наличие долгосрочных внутриклеточных программ стволовых клеток, определяющих их пролиферативный потенциал (их способность поддерживать необходимую численность собственного пула), существенно отличает стволовые клетки лиц молодого возраста от соответствующих клеток лиц старших возрастных групп. При значимой разнице в возрасте между донором и реципиентом пролиферативный потенциал стволовых клеток донора будет существенно превосходить аналогичный показатель реципиента. Это приведет к доминированию пула стволовых клеток донора в ответ на образование колониестимулирующих факторов реципиента, а также к постепенному обновлению за счет него подавляющего числа клеток тканей реципиента. Соответственно в данных условиях для трансплантации оптимальным является использование стволовых клеток от одного донора (или, что менее желательно, от ограниченного числа доноров).

Необходимо учитывать, что трансплантация костного мозга или стволовых клеток периферической крови или цельной крови от донора одного пола реципиенту другого пола может оказать негативное влияние на регуляцию половых гормонов. Соседство клеток от индивидуумов разного пола в одной ткани, вероятно, также будет сопровождаться различными реакциями несовместимости. Аналогичные реакции несовместимости, по-видимому, могут возникнуть при трансплантации костного мозга или стволовых клеток периферической крови от донора реципиенту с разными группами крови.

Различия, связанные с полом и группами крови, появились на ранних этапах эволюции. Формирование всех регуляторных систем организма человека в процессе филогенеза происходило с учетом данных факторов. Так, антигены системы OAB присутствуют не только на эритроцитах, но и на многих других клетках человека, а также экспрессируются большим числом микроорганизмов (Rott et al., 2000). По этой причине трансплантация стволовых клеток (стволовых клеток периферической крови, или костного мозга, или цельной крови) должна осуществляться от донора реципиенту одного пола с одинаковой группой крови.

При повреждении ткани, по-видимому, одного прекращения действия повреждающего агента и удаления некритизированных клеток недостаточно. Существенно улучшить регенерацию и уменьшить выраженность фиброобразования поврежденной ткани можно за счет стимуляции образования дополнительного количества стволовых клеток при использовании колониестимулирующих факторов или применении препаратов, инициирующих образование колониестимулирующих факторов макрофагами (лекарственные средства, содержащие микробные липополисахариды, аутогемотерапия — применение банок). Данный эффект может быть дополнен использованием препаратов, обеспечивающих направленную миграцию стволовых клеток в область повреждения (препаратов, содержащих ксеногенные хемоаттрактанты поврежденного органа или ткани), а также назначением гиалуроновой кислоты, улучшающей миграцию стволовых клеток по межклеточному пространству (Alberts et al., 1994).

По-видимому, перспективным способом лечения больных с различными наследственными заболеваниями, включая синдром Вернера, могла бы стать трансплантация им костного мозга, или стволовых клеток периферической крови, или цельной крови от здоровых доноров одного с реципиентами пола, имеющих одинаковую с ними группу крови, после предварительно проведенного кондиционирования.

Тропность возбудителей инфекционных болезней в значительной степени определяется наличием у клеток-мишеней соответствующих рецепторов. Мутации данных рецепторов, наблюдающиеся у определенной части популяции, определяют устойчивость к инфицированию. Так, мутация гена, кодирующего рецептор CCR5, обозначаемая как $\Delta 32$, приводит у гомозигот к устойчивости к инфицированию вирусом иммунодефицита человека (HIV) (Белозеров, Буланьков, 2006). Трансплантация стволовых клеток от устойчивых к инфицированию лиц больным людям приведет к появлению у них клеток и тканей, невосприимчивых к соответствующему возбудителю.

Таким образом, стволовые клетки являются универсальным механизмом регенерации, сформированным в процессе эволюции. Возрастное снижение количества стволовых клеток нарушает процессы обновления тканей, включая ткани эндокринных органов. Развивающийся гормональный дисбаланс усугубляет происходящие изменения. Взаимное отягощение развивающихся патологических процессов приводит к формированию порочного круга. Соответственно у людей старших возрастных групп повышается риск развития онкологических заболеваний, прогрессируют атрофические и склеротические процессы в подавляющем числе тканей, нарастают деструктивные изменения соединительной ткани (с уменьшением ее прочностных характеристик). Перспективным способом обратного развития данных патологических процессов может стать трансплантация аллогенных стволовых клеток.

Список литературы

- Белозеров Е. С., Буланьков Ю. И. 2006. ВИЧ инфекция. Элиста: АПП «Джангар». 224 с.
- Берштейн Л. М. 2000. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука. 200 с.
- Дедов И. И., Калинин С. Ю. 2006. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина. 240 с.
- Кряжева С. С. 1976. Вернера синдром. Большая медицинская энциклопедия. 4 : 576.
- Лопаткин Н. А. 1998. Руководство по урологии. М.: Медицина. 3 : 672 с.
- Машковский М. Д. 2002. Лекарственные средства. М.: Новая волна. 2 : 608 с.
- Меркулов Г. А. 1961. Курс патологогистологической техники. Л.: Медгиз. 346 с.
- Напалков Н. П. 1989. Общая онкология. Л.: Медицина. 647 с.
- Печерский А. В., Семиглазов В. Ф., Комяков Б. К., Гулиев Б. Г., Горелов А. И., Новиков А. И., Печерский В. И., Симонов Н. Н., Гуляев А. В., Самусенко И. А., Вонский М. С., Миттенберг А. Г., Лоран О. Б. 2005. Изменение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при развитии частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM). Цитология. 47 (4) : 311—317.
- Печерский А. В., Семиглазов В. Ф., Лоран В. Ф., Мазуров В. И., Карпищенко А. И., Никифоров А. М., Калинина Н. М., Дрыгина Л. Б., Давыдова Н. И., Скоробогатых М. Г. 2003. Из-

менение уровня цитокинов у пациентов с раком предстательной железы после орхидэктомии. *TERRA MEDICA nova*, специальный выпуск «Лабораторная диагностика». 2 : 26—30.

Печерский А. В., Семиглазов В. Ф., Мазуров В. И., Карпищенко А. И., Печерский В. И., Зыбина Н. Н., Давыдова Н. И., Кравцов В. Ю., Прошин С. Н., Скоробогатых М. Г., Лоран О. Б. 2006. Влияние частичного возрастного андрогенного дефицита на развитие метаболического синдрома. *Лабораторная диагностика*. 4 : 12—19.

Серов В. В., Пауков В. С. 1995. Воспаление. М.: Медицина. 640 с.

Струков А. И., Серов В. В. 1993. Патологическая анатомия. М.: Медицина. 688 с.

Тепляшин А. С., Коржикова С. В., Шарифуллина С. З., Чуликова Н. И., Ростовская М. С., Савченко И. П. 2005. Характеристика мезенхимальных стволовых клеток человека, выделенных из костного мозга и жировой ткани. *Цитология*. 47 (2) : 130—135.

Ярилин А. А. 1999. Основы иммунологии. М.: Медицина. 608 с.

Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J. D. 1994. *Molecular biology of the cell*. 1 : 517; 2 : 539; 3 : 504.

Glantz S. A. 1999. *Primer of biostatistics*. Moscow: Practica. 459 p.

Gray A., Feldman H. A., McKinlay J. B., Longcope C. 1991. Age, disease, and changing sex-hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study. *Clin. Endocrinol.* 73 : 1016—1025.

Jonat W., Maass H., Stegner H. E. 1986. Immunohistochemical measurement of estrogen receptors in breast cancer tissue samples. *Cancer Res.* 46 : 4296—4298.

Kettyle W. M., Arky R. A. 2001. *Endocrine pathophysiology*. St. Petersburg: Nevsky Dialect. 336 p.

Pechersky A. V., Semiglazov V. F., Mazurov V. I., Karpischenko A. I., Mikhailichenko V. V., Udintsev A. V. 2002. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, estradiol and prostate volume. *Int. J. Androl.* 25 : 119—125.

Roitt I., Brostoff J., Male D. 2000. *Immunology*. Moscow: Mir. 582 p.

Поступила 6 VII 2007

SOME ASPECTS OF THE REGENERATION PROCESS CARRIED OUT BY MEANS OF PLURIPOTENT STEM CELLS

A. V. Pechersky,¹ V. I. Pechersky,² M. V. Aseev,³ A. V. Droblenkov,⁴ V. F. Semiglazov⁵

¹ Medical Academy of Post-Graduate Studies, ² P. F. Lesgaft State Academy of Physical Education.

³ D. O. Ott Research Institute of Obstetric and Gynecology,

⁴ Central Administration Board of Public Health Services «Bureau of Judicial-Medical Examination of St. Petersburg» and ⁵ N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg;

e-mail: a_pechersky@msn.com

This work is devoted to the vital topic of regeneration by stem cells. Cells-predecessors and differentiated cells can divide a limited number of times (Alberts et al., 1994) and are not capable of providing tissue regeneration throughout the ontogenesis. The tissue renewal during such a long period is impossible without participation of a specialized system responsible for regeneration. The given system is submitted by stem cells which are capable of being differentiated in all types of somatic cells and in a line of germ cells, and also have ability to self-renew during the whole life of an organism. Results of our research suggest that stem cells make up a universal mechanism of regeneration which has been formed during evolution.

Key words: stem cells, regeneration, testosterone, bcl-2.