

## СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Пронина Е.А.<sup>1,2</sup>, Попыхова Э.Б.<sup>1</sup>, Степанова Т.В.<sup>1</sup>, Иванов А.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Саратов, e-mail: ea.pronina@gmail.com;

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.», Саратов

Открытия, сделанные современной медико-биологической наукой за последние тридцать лет, и бурное развитие технологий способствовали прорыву в области регенеративной медицины, уже несколько лет занимающей лидирующие позиции в науке. Представляя собой комплексную систему научно-исследовательских, практических и биоэтических мероприятий, используя существующие в организме человека механизмы обновления тканей, регенерации и морфогенеза, регенеративная медицина способна адекватно восстанавливать структуры и функции поврежденного органа или ткани. Таким образом, регенеративная медицина может повысить качество жизни, продлить трудоспособный возраст, снизить затраты на длительное лечение пациентов с хроническими заболеваниями. Поскольку это направление биомедицины довольно молодое, перед ним стоит много задач, над которыми предстоит работать. Прежде всего, это создание фундаментальной научной базы и форсирование исследований в наиболее актуальных векторных направлениях. В статье представлен обзор современных направлений регенеративной медицины в России. Подчеркивается, что дальнейшее развитие регенеративной медицины в нашей стране невозможно без пересмотра и переосмысления подходов и методов в этой области, их актуальности и целесообразности. Необходимо выбрать и развивать наиболее перспективные из этих направлений, которые смогут обеспечить доступность результатов регенеративной медицины.

Ключевые слова: регенеративная медицина, направления, перспективы.

## MODERN DIRECTIONS AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF REGENERATIVE MEDICINE

Pronina E.A.<sup>1,2</sup>, Popyhova E.B.<sup>1</sup>, Stepanova T.V.<sup>1</sup>, Ivanov A.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Central Research Laboratory, Saratov, e-mail: ea.pronina@gmail.com;

<sup>2</sup>Federal state-funded educational institution of the higher education Saratov State Technical University named after Gagarin Yu. A., Saratov

The discoveries made by modern biomedical science over the past thirty years, and the rapid development of technology have contributed to a breakthrough in the field of regenerative medicine, which for several years has occupied a leading position in science. Representing a complex system of research, practical and bioethical measures, using the mechanisms of tissue renewal, regeneration and morphogenesis existing in the human body, regenerative medicine is able to adequately restore the structure and function of a damaged organ or tissue. Thus, regenerative medicine can improve the quality of life, prolong the working age, reduce the cost of long-term treatment of patients with chronic diseases. Since this area of biomedicine is quite young, it faces many tasks to work on. First of all, it is the creation of a fundamental scientific base and the acceleration of research in the most relevant vector directions. The review of the modern directions of regenerative medicine in Russia is presented in article. It is emphasized that further development of regenerative medicine in our country is impossible without revision and reconsideration of approaches and methods in this area, their relevance and expediency. It is necessary to choose and develop the most perspective of these directions. Those which will be able to provide availability of results of regenerative medicine.

Keywords: regenerative medicine, directions, prospects.

Открытия, сделанные современной медико-биологической наукой за последние тридцать лет, и бурное развитие технологий способствовали прорыву в области регенеративной медицины, уже несколько лет занимающей лидирующие позиции в науке.

Представляя собой комплексную систему научно-исследовательских, практических и биоэтических мероприятий, используя существующие в организме человека механизмы обновления тканей, регенерации и морфогенеза, регенеративная медицина способна адекватно восстанавливать структуры и функции поврежденного органа или ткани. Таким образом, регенеративная медицина может повысить качество жизни, продлить трудоспособный возраст, снизить затраты на длительное лечение пациентов с хроническими заболеваниями.

Поскольку это направление биомедицины довольно молодое, перед ним стоит много задач, над которыми предстоит работать. Прежде всего, это создание фундаментальной научной базы и форсирование исследований в наиболее актуальных векторных направлениях.

Целью настоящего обзора является освещение задач и проблем одного из направлений биомедицины, а именно регенеративной медицины.

Как одно из направлений биомедицины, регенеративная медицина сформировалась в конце прошлого века. Термин «регенеративная медицина» впервые был использован в 1992 году профессором Ларри Р. Кайзером в научной статье «Будущее многопрофильных систем». Немного позже, в 1999 году, американский биолог Уильямом Хаселтайн предложил этот термин уже в современном понимании, обосновав его как перспективное направление в области биомедицинских исследований. С этого момента начинается почти двадцатилетняя история развития этого направления, ставшего на сегодня одним из приоритетных [1].

На III Национальном конгрессе по регенеративной медицине, прошедшем в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова в 2017 году, было отмечено, что «в Европе, США и Японии в настоящее время на различных стадиях разработки находится более 1000 продуктов или препаратов, предназначенных для стимуляции регенерации или замены тканей и органов человека [2]. За последние годы количество клинических исследований таких препаратов увеличилось в 4 раза, что говорит о "взрывном" этапе развития регенеративной медицины».

Концептуально регенеративная медицина основана на использовании для восстановления организма его собственных ресурсов.

Регенеративная медицина сформировалась из молекулярно-биологических, клеточных и тканеинженерных разделов, каждый из которых базируется на нескольких научных дисциплинах. Например, тканевая инженерия невозможна без исследований в молекулярно-биологической и клеточной областях, развития биотехнологий, медицинского инжиниринга и т.д. [3].

Перспективными направлениями развития регенеративной медицины считают протеомные исследования, исследования с использованием клеточных технологий, тканевую инженерию, технологии создания биоматериалов, 3D-биопринтинг. Кроме того, периодически появляются новые направления [1; 4].

Сегодня во всем мире основным направлением получения знаний в регенеративной медицине является исследование протеома - изучение молекулярных механизмов регуляции дифференцировки, миграции и пролиферации клеток, поиск молекул-регуляторов и определение молекулярных мишеней для стимуляции эндогенного регенераторного потенциала организма [5; 6].

Актуальными были и остаются подходы к лечению различных заболеваний с помощью методов клеточной терапии, направленных на процесс производства организмом новых клеток для замещения старых и нормализации работы имеющихся. Благодаря клеточным технологиям сейчас можно с успехом лечить серьезные заболевания, которые ещё недавно считались безнадежными, а исследования и медицинские разработки ведутся по самому широкому спектру проблем – от онкологии до косметологии [7-9].

Клеточные технологии - это, прежде всего, стволовые клетки и клетки-предшественники, которые способны поддерживать свою популяцию и превращаться в специализированные клетки с разными функциями. Их можно выделять из различных тканей организма, культивировать, а затем либо вводить в организм, либо использовать для тканевой инженерии. Сегодня ведутся исследования как аллогенных, так и аутологичных классов стволовых клеток [10; 11].

Наиболее перспективны работы с мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (ММСК), т.к. они находятся практически во всех тканях организма. Чаще всего их выделяют из костного мозга и жировой ткани. Крайне важно изучение влияния ММСК для стимуляции ангиогенеза и нейrogenеза, поскольку регенерация кровеносных сосудов и нервов без них невозможна [12; 13].

Кроме того, исследования жировой ткани показали, что даже без выделения из нее стволовых клеток она обладает регенеративными свойствами. Клинические исследования доказали эффективность введения жира при лечении ряда заболеваний [13-15].

Из стволовых клеток уже получены ткани печени, мышц, роговицы глаза, сердца и других органов, а немецким ученым путем индукции миграции мезенхимальных стволовых клеток к поврежденной ткани удалось стимулировать регенерацию костной ткани с остеопорозом [7; 12; 16].

Одной из основных проблем регенеративной медицины является производство новой крови и иммунных клеток для лечения пациентов с нарушениями иммунной системы и переливания крови [6; 17].

В настоящее время определены сочетания четырех факторов транскрипции, которые позволяют превратить клетки кожи мыши в несколько типов кровяных клеток, и получены из фибробластов миелоидные и лимфоидные клетки, которые функционируют в организме до четырех месяцев [18].

В регенеративной медицине появляются и новые технологии в этой области. Например, митохондриальные технологии, с помощью которых можно влиять на иммунную систему и тем самым на регенерацию тканей. Эти технологии позволяют изучать митохондриальные структуры более детально, чем раньше. Исследования митохондрий помогут понять, какие именно изменения в них ведут к развитию заболеваний [6].

Такие направления, как фемтосекундная хирургия или субклеточная хирургия, позволяют выполнять сложные задачи. Например, разрабатывать «биокаркасы», осуществлять трансфекцию, стимулировать или даже удалять единичные клетки, а также выполнять внутриклеточные хирургические протоколы на уровне отдельных органелл, не убивая при этом клетку [19]. Помимо этого, развиваются направления по созданию: клеточных систем доставки терапевтических препаратов, клеточных продуктов для стимуляции регенерации тканей и органов. Тестируются препараты на основе продуктов культивирования клеток, а также изучаются возможности применения анализа клеточных популяций в целях диагностики патологических состояний организма.

Ведутся исследования по изучению механизмов генетической регуляции дифференцировки стволовых клеток. Наиболее значимым стало перепрограммирование соматических клеток человека в плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки. По мнению ученых, это «произведет революцию в лечении инфаркта миокарда, болезни Паркинсона, рассеянного склероза и травм позвоночника» [9; 11].

Ряд исследовательских центров, расположенных в США и Японии, активно ведут исследования возможности модификации стволовых клеток человека для получения более эффективных биомедицинских клеточных продуктов (БМКП). Ими уже были получены клеточные вакцины из генно-модифицированных стволовых клеток и ведутся дальнейшие исследования по созданию комбинированных препаратов, несущих несколько «терапевтических» генов, изучение новых систем для доставки генетической информации, включая использование вирусных частиц и методов редактирования генома [3; 4].

Открытие биофизических механизмов, влияющих на перепрограммирование, имеет огромное значение для совершенствования методов получения стволовых клеток и для

разработки новых биоматериалов. Эти способы являются довольно эффективными и надежными средствами перепрограммирования клеток, которые позволяют избежать проблемы, связанные с генной инженерией [18].

Одно из направлений генной инженерии – таргетная терапия. Ее методики разработаны пока лишь для лечения нескольких видов рака. Они заключаются в возможности блокировки молекул или генов, которые способствуют росту раковых новообразований и метастаз [17].

Существует два типа таргетной терапии:

- 1) моноклональные антитела, блокирующие специфическую цель на раковых клетках или поставляющие прямо в раковую клетку токсические вещества;
- 2) лекарственные препараты на основе малых молекул, блокирующих процесс размножения и распространения стволовых клеток.

Уже разработаны таргетные средства для лечения некоторых видов рака [1; 3].

В США и многих странах Евросоюза одним из направлений стратегии развития в области медицины назван персонализированный подход, в который входят методы профилактики, диагностики и лечения, основанные на индивидуальных особенностях пациента. Прежде всего, его генотипе, который уже используется в лечении рака груди, меланомы и некоторых сердечно-сосудистых и других заболеваний. Персонализированная медицина опирается на три базовых компонента. Это большие информационные базы данных о пациентах и симптомах. Диагностика на молекулярном уровне, генетическое секвенирование и дальнейшая индивидуальная стратегия лечения [4].

Эффективной альтернативой стволовым клеткам является использование препаратов, не содержащих стволовых клеток, но обладающих сходным эффектом за счет биоактивных компонентов, входящих в их состав, то есть их секретом [4; 5].

В отличие от клеточных продуктов, секретом стволовых клеток лишен многих рисков: при длительном хранении он не теряет эффективность, при его использовании легче оценить кинетику препарата и риски «отсева», он имеет минимальную трансформацию клеток [5].

Использование секретом показано при необратимых нарушениях функций органов и поражениях, сопровождающихся фиброзом. В перспективе он может быть использован при создании тканеинженерных конструкций, протезов и биоматериалов.

В области тканевых технологий основные исследования направлены на создание биоматериалов с заданными свойствами и технологий 3D-биопринтинга. Создание тканеинженерных и органоидных конструкций, имеющих более близкую к нативной ткани морфологию, в перспективе может стать основой для получения искусственных органов человека [18].

Показания для применения методов тканевой инженерии: ожоги, повреждения нервов, костей, кожи, полых органов и последствия операционного (хирургического) вмешательства [18].

Тканевая инженерия работает над созданием двух типов матриц, позволяющих выращивать органы, структурно и функционально идентичные настоящим органам человека: трехмерных и бесклеточных, а также это направление работает над созданием искусственной лимфоидной ткани, которая поможет людям с врожденными и приобретенными иммунодефицитами и с аутоиммунными заболеваниями [3].

Развитие технологий по конструированию биоматериалов с заданными свойствами обусловлено потребностью в получении матриц для создания искусственных органов и в транспортной (целевой) направленной доставке лекарственных средств.

Уже сегодня стало возможным создание хоть и слабо, но функционирующей искусственной почки на основе бесклеточного матрикса. На сегодня известно о ряде экспериментов по созданию легких, печени и даже элементарных нейронных цепей мозга. Ведутся исследования биосовместимости и индукции иммунного ответа на разрабатываемые биоматериалы. В этой области уже достигнуты некоторые результаты. Так, бионановолокнистые и инъекционные матрицы для выращивания тканей уже используются в стоматологии. Также в качестве матрикса был протестирован гидрогель PEGDA. Композитные биоматериалы, пропитанные наночастицами серебра и содержащие целлюлозу и хитозан, тестируются в качестве перевязочных материалов для ускоренного заживления ран [1; 17].

3D-биопринтинг, самое молодое направление регенеративной медицины, оформился в самостоятельную отрасль науки в 2006 году благодаря созданию 3D-биопринтера калифорнийской компанией Organovo. С его помощью стало возможным создание органов и тканей со сложно устроенной архитектурой.

В России основные перспективные направления в области регенеративной медицины были определены научным сообществом совместно с Министерством здравоохранения в соответствии со «Стратегией развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года» и совпадают с мировыми тенденциями в этой области [1].

Стоит отметить, что развитие отечественной регенеративной медицины во многом зависело от наличия законодательной базы, регламентирующей клинические исследования и применение клеточных продуктов и технологий.

В 2017 году вступил в силу Федеральный закон № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» и началась активная разработка подзаконных актов, что создало условия для развития этой отрасли науки.

В связи с этим наши ученые получили возможность для активации исследований в области клеточных технологий, необходимых для разработки новых методов трансплантации стволовых клеток, создания препаратов на основе продуктов культивирования клеток и создания клеточных систем доставки лекарственных средств к органам-мишеням, генной инженерии и т.д. [1; 3].

В результате того что наука столкнулась с массой неразрешимых социально-этических, научных и технологических проблем, связанных с исследованиями эмбриональных стволовых клеток, векторным направлением стал поиск новых технологий получения специализированных клеток, индивидуальных для любого пациента, из его же биоматериала [4; 13].

Поэтому сегодня ведутся исследования фундаментальных аспектов участия мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в процессах регенерации [12].

Особенностью МСК, объясняющей их широкое применение в клеточной терапии, является очень низкая иммуногенность, что обеспечивает возможность пересадки клеток от практически любого неродственного донора практически любому реципиенту без использования иммуносупрессивной терапии [5].

На сегодняшний день учеными уже достигнуты значимые результаты в изучении и лабораторной апробации регуляторных механизмов дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток [8]. Так, российскими учеными был создан прототип биоматериала на базе высокоочищенных матриксов белков и сбалансированного комплекса регенеративных факторов, секретируемых МСК жировой ткани человека для стимуляции регенерации тканей. Ими также были разработаны различные формы биоматериала в виде геля для инъекций, повязок и плотных мембран [1; 5; 7].

Наибольший интерес представляют мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (ММСК), выделяемые из жировой, костной и хрящевой тканей, оказывающие проангиогенный, антифибротический, антиапоптотический и т.д. эффекты, что определяет широкий спектр их применения [10; 13].

Основным препятствием для развития и внедрения клеточных технологий являются потенциальные риски, прежде всего связанные с отсутствием экспериментально подтвержденной научной базы, поскольку из-за долгого отсутствия в нашей стране не было законов, регулирующих эту область науки. Поэтому они требуют более строгих мер предосторожности при клиническом использовании.

По степени увеличения риска, а, соответственно, и перспектив внедрения в практику, клеточные технологии можно расположить следующим образом:

- лекарственные средства на основе рекомбинантных белков или на основе генно-инженерных конструкций и секретом стволовых клеток;

- препараты на основе минимально модифицированных аутологичных клеток пациента, в том числе мезенхимных стромальных клеток из дифференцированных тканей;

- препараты на основе минимально модифицированных донорских клеток;

- препараты из генно-модифицированных клеток.

По соображениям биобезопасности применение клеток с индуцированной плюрипотентностью возможно только в индивидуальной медицине с целью *in vitro* диагностики особенностей патогенеза заболевания и индивидуального подбора фармакотерапии [6; 10].

Совместно с зарубежными специалистами наши ученые занимаются разработкой и тестированием методов создания бесклеточных матриц для тканевого инжиниринга.

В 2012 году был открыт Центр регенеративной медицины при Кубанском медицинском университете, который занимается изучением интраоракальных органов и ведет разработки тканеинженерных матриц сердца, лёгких, диафрагмы и пищевода. Сотрудники института уже получили децеллюляризированные (бесклеточные) матрицы, научились стерилизовать каркасы, не разрушая внеклеточный матрикс, для создания органов с планарной (плоской) пространственной организацией типа диафрагмы, и приступили к поиску клеточной линии, которая, при засеивании каркасов, могла бы дать полноценную тканеинженерную конструкцию [5].

Над созданием биоинженерных эквивалентов для поврежденных органов, доклиническими исследованиями и клиническими испытаниями, биопечатью, моделированием и дизайном биоматериалов работают Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, МГУ им. М.В. Ломоносова и ряд других научных и исследовательских институтов (НИИ).

Из наиболее значимых работ последних лет в области клеточной терапии можно выделить первую в мире технологию выращивания костных тканей человека из стволовых клеток [20; 21].

В области создания искусственных органов с применением клеточных технологий российскими учеными разработана технология, позволяющая выращивать искусственную печень. Также наши ученые работают в направлении совместного применения стволовых и иммунокомпетентных клеток с учетом их функционального предназначения [5; 7].

В России успешно осваиваются и новые направления регенеративной медицины. Например, таргетная терапия. В 2016 году была запатентована научно-теоретическая платформа таргетной терапии – «Стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках» [22].

Это далеко не все успехи российских ученых в области регенеративной медицины. Однако, несмотря на то что теоретические исследования и клинические испытания идут в активном режиме, перед учеными стоит ряд проблем, делающих достижение целей регенеративной медицины трудновыполнимыми.

К основным причинам, тормозящим развитие направления, можно отнести:

- недостаточное финансирование;

- экономические санкции в отношении фармацевтической промышленности, индустрии и высокотехнологичного медицинского оборудования, которые создают значительный вызов для национальных биомедицинских исследований. При этом внутренний рынок на сегодня не в состоянии обеспечить потребности регенеративной медицины. Для решения проблемы необходимо государственное инвестирование средств в создание крупных корпораций по производству материалов и техники для регенеративной медицины;

- отсутствие инвестиций со стороны российского бизнеса. Это связано с тем, что он ориентирован на извлечение быстрой прибыли. Большинство исследований в сфере регенеративной медицины еще не вышли за пределы стен лабораторий, а сроки клинического внедрения некоторых из них дело будущего;

- разработка технологий не гарантирует постановку препарата на производство;

- длительный срок введения новых терапевтических средств. От фундаментального открытия до выведения на рынок проходит 12–17 лет. При этом только около 10% лекарственных кандидатов доходят до потребителя;

- поздняя диагностика и несовершенство ее методов не позволяют в полном объеме сокращать заболеваемость за счет снятия первичных диагнозов при излечении (восстановление кровоснабжения, иннервации, восстановление секреции инсулина, восстановление функций печени и т.д.);

- отсутствие доступной для специалистов общей базы данных результатов фундаментальных и прикладных исследований, единых стандартов диагностики и информационной системы, куда заносят эпидемиологические данные, данные клинических испытаний и генетических тестирований.

Список можно продолжить, но положение дел от этого не изменится. На урезанном бюджете и минимальном техническом оснащении проводить научные исследования крайне сложно.

Помимо финансово-технической, есть еще одна серьезная проблема. Она лежит в области непосредственно самой науки. Дело в том, что регенеративная медицина, в современном понимании, пришла к нам в уже готовом виде. 3D-биопринтинг и тканевая

инженерия - это зарубежные концепции, которые реализуют и усовершенствуют наши ученые. Поэтому никаких значимых научных прорывов в этих направлениях ожидать не приходится.

Кроме того, сама идея создания тканеинженерных органов с помощью предложенных технологий подвергается критике со стороны многих ученых. Да, некоторые подвижки при выращивании фрагментов тканей есть, но любой человеческий орган - это многокомпонентная структура, воссоздать которую архисложно. Поэтому большинство разработок тканевой инженерии даже не попадут в клиническую практику. Это не означает, что исследования в этой области бесперспективны. Любой опыт обогащает и дает медицине новые научные открытия.

Еще один из западных трендов – персонифицированный подход. В идеале лучше лечить не болезнь, а человека, но сейчас внедрить его в нашей стране невозможно из-за отсутствия все того же финансирования.

В «Стратегии развития медицинской науки в РФ» перед регенеративной медициной поставлены две разнонаправленные задачи: повысить уровень здоровья населения и при этом снизить затраты на здравоохранение. Первая из них – это в принципе основная задача медицины.

Вторая задача выполнима, если перенаправить финансирование на более актуальные для России разработки в сфере регенеративной медицины, а обеспечение интересных для иностранных коллег совместных разработок в этой области предоставить иностранным инвесторам.

Стоит вспомнить о том, что в основе всех методов регенеративной медицины лежат протеомные исследования и тканевая инженерия, и обратить на них более пристальное внимание. Тем более, что в России накоплен огромный опыт именно в этих областях.

Обратимся к истории. Термин «стволовые клетки» предложил русский ученый А.А. Максимов еще в 1908 году, исследуя процесс кроветворения. Позже его поддержал и развил профессор А.Я. Фриденштейн, доказав наличие других, не только кроветворных, стволовых клеток.

В 60-е годы прошлого века А.Я. Фриденштейн и И. Чертков обнаружили, что большая часть СК сосредоточена в костном мозге. Еще в 1948 году российским эмбриологом Г.В. Лопашовым был разработан метод пересадки (трансплантации) ядер в яйцеклетку тритона.

Кроме того, принципиально новый метод лечения на то время – тканевую терапию и учение о биогенных стимуляторах создал академик В.П. Филатов [23]. Методом круглого стебля для восстановления поврежденных тканей и устранения обезображивающих

дефектов, созданным им еще в 1914 году, до сих пор пользуются хирурги во всем мире. Список можно продолжить, и он будет весьма внушительным. Главное, что именно в этой нише Россия может занять лидирующее положение.

Решение проблемы и логичное развитие регенеративной медицины не в том, чтобы искусственно вырастить орган и имплантировать его человеку (своего рода «паллиативное решение проблемы»), а научиться контролировать обновление клеток и регулировать процесс регенерации-репарации внутри человеческого организма.

Еще одно перспективное, но незаслуженно забытое направление – регенеративная хирургия, концепция которой, как научной теории, была сформулирована профессором И.А. Голяницким под руководством С.И. Спасокукоцкого еще в 1922 году. Исследования показали, что методы регенеративной хирургии, в отличие от традиционных хирургических, малоинвазивны, имеют низкий риск осложнений, ускоряют сроки реабилитации и т.д. [23].

В условиях эксперимента [16] было продемонстрировано положительное влияние аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута (АТПКЛ) при нарушенной иннервации на группе белых крыс. В ходе исследований было доказано, что АТПКЛ способствует более интенсивному структурному и функциональному восстановлению нервных волокон после их повреждения и оказывает выраженное стимулирующее влияние на микроциркуляцию крови как в условиях сохраненной, так и нарушенной иннервации.

Для реализации принципов регенеративной медицины необходимы три основных компонента: стволовые клетки (источник регенерации), факторы роста, цитокины (направление регенерации), матрикс (поле регенерации). Для достижения клинического эффекта в регенеративной хирургии не требуется присутствие всех трех составляющих [24]. Поэтому вышеописанный метод может быть внедрен в практику уже в обозримом будущем. Он не требует создания банка материалов, наличия дополнительных фармакологических препаратов и может быть применен практически в любых условиях.

**Заключение.** Регенеративная медицина в России имеет несомненные достижения, которые были бы невозможны без поддержки со стороны государства. Прежде всего, это принятие самой Стратегии, определяющей направления развития всех отраслей биомедицины. В 2017 году был принят Федеральный закон № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», давший нашим ученым возможность для исследований в области клеточных технологий, необходимых для разработки новых методов трансплантации стволовых клеток, создания препаратов на основе продуктов культивирования клеток и создания клеточных систем доставки лекарственных средств к органам-мишеням, генной инженерии и т.д. Неопределима и финансовая поддержка. Дальнейшее развитие регенеративной медицины в нашей стране невозможно без пересмотра и переосмысления подходов и

методов в этой области, их актуальности и целесообразности. Необходимо выбрать и в дальнейшем развивать наиболее перспективные из них, те, которые смогут реализовать доступность результатов регенеративной медицины. Попробовать найти альтернативные пути решения задач. Технический потенциал наших ученых находится на высочайшем уровне. В их силах создать биопринтер нового поколения или разработать новую модель, работающую на принципиально другой основе. Необходимо реанимировать уже существующие направления, так же как и регенеративная хирургия, оставленные без должного внимания, внимательно изучать работы наших соотечественников за прошедшие сто-двести лет во всех областях медицинской науки с позиций сегодняшнего понимания проблем регенерации.

### Список литературы

1. Аксёнова Л. Особенности национальной регенерации // Наука и жизнь. 2012. № 2. С. 76-82.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Элементный состав препарата Лаеннек и его ключевая роль в фармакологическом воздействии препарата // Пластическая хирургия и косметология. 2010. № 4. С. 1-7.
3. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н. Клеточная терапия: новые подходы // Наука в России. Москва: Наука. 2009. Т. 169. № 1. С. 4-8.
4. Ермуханова Г.Т., Раманкулова Л.С. Современные клеточные технологии и регенеративная медицина // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2010. № 3. С. 117-120.
5. Емельянов А.Н., Кирьянова В.В. Стволовые клетки и свет в регенеративной медицине (часть 1) // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры 2015. № 1. С. 51-62.
6. Андреева Е.Р., Буравкова Л.Б. Взаимодействие мультипотентных мезенхимальных стромальных и иммунных клеток: двунаправленные эффекты // Рос. Физиол. Журн. 2012. Т. 98. № 12. С. 1441-1459.
7. Лызиков А.Н., Скуратов А.Г., Воропаев Е.В., Призенцов А.А. Роль стволовых клеток в регенерации печени и перспективы их использования в лечении печеночной недостаточности (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. 2012. № 2. С. 7-13.
8. Le Blanc K., Davies L.C. Mesenchymal stromal cells and the innate immune response. Immunol. Lett. 2015. vol. 168. no 2. P. 140-146.
9. Кубанова А.А., Волнухин В.А., Прошутинская Д.В. Возможности регенеративной

медицины в лечении больных витилиго // Вестник дерматологии и венерологии 2014. № 3. С. 43-52.

10. Петров В.Н., Конопляников А.Г., Саяпина Е.В., Конопляникова О.А., Лепехина Л.А., Кальсина С.Ш., Семенкова И.В., Агаева Е.В. *In vitro* модифицирующее воздействие мезенхимальных стволовых клеток на продукцию макрофагами активных форм кислорода в аллогенной и ксеногенной системах совместных культур // Аутологичные стволовые клетки: экспериментальные исследования и перспективы клинического применения / Под ред. В.А.Ткачука. М., 2009. С. 429-448.

11. Yamanaka S., Blau H.M. Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature*. 2010. vol. 465. P. 704-712.

12. Петрова Е.С. Поиск способов стимуляции регенерации поврежденного нерва с помощью новых клеточных технологий // Медицинский академический журнал. 2015. Т. 15. № 4. С.7-19.

13. Терюшкова Ж.И., Васильев В.С., Важенин А.В. Исследование биоматериала из жировой ткани, используемого в лечении постлучевых повреждений прямой кишки // Медицинский вестник Башкортостана. 2018. Т. 13. № 3 (75). С. 36-42.

14. Turner L.P. Selling Stem Cells in the USA: Assessing the Direct-to-Consumer Industry. *Cell Stem Cell*. 2016. vol. 9. no 2. P. 154-157.

15. Yoshizawa G., Ho C.W., Zhu W. ELSI practices in genomic research in East Asia: implications for research collaboration and public participation. *Genome Med*. 2014. vol. 6. no 5. P. 39.

16. Иванов А.Н., Шутров И.Е., Норкин И.А. Аутотрансплантация полнослойного кожного лоскута как способ биостимуляции микроциркуляции в условиях нормальной и нарушенной иннервации // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т. 14. № 3 (55). С. 59-65.

17. Маянская И.В., Гоганова А.Ю., Толкачева Н.И., Ашкинази В.И., Маянский А.Н. Иммуносупрессивное действие мезенхимальных стволовых (стромальных) клеток // Иммунология. 2013. Т. 34. № 2. С. 122-128.

18. Медведев С.П., Малахова А.А., Григорьева Е.В., Шевченко А.И., Дементьева Е.В., Соболев И.А., Лебедев И.Н., Шилов А.Г., Жимулев И.Ф., Закиян С.М. Получение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток из фибробластов кожи плода человека // *Acta naturae*. 2010. № 2 (5). С. 108-110.

19. Ma F., Gu Y., Nishihama N., Yang W., Yasuhiro E., Tsuji K. Differentiation of human embryonic and induced pluripotent stem cells in coculture with murine stromal cells. In: Marton P., Ye K., Jin S., editors. Human embryonic and induced pluripotent stem cells lineage-specific

differentiation protocols. New York: Humana Press. 2011. no 2. P.321-335.

20. Люндуп А.В., Медведев Ю.А., Баласанова К.В., Золопуп Н.М. Методы тканевой инженерии и костной ткани в челюстно-лицевой хирургии // Актуальные вопросы клеточной трансплантологии и тканевой инженерии. 2013. № 5. С. 10-15.

21. Киселевский М.В., Анисимова Н.Ю. Должикова Ю.И. Роль мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток в ремоделировании костной ткани // Медицинская Иммунология. 2018. Т. 20. № 4. С. 515-522.

22. Зюньков Г.Н. Новое направление таргетной терапии в регенеративной медицине – «Стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторнокомпетентных клетках» // Инноватика и экспертиза. 2018. Вып. 1 (22). С. 143-152.

23. Мулдашев Э.Р., Галимова В.У., Нураева А.Б. Регенеративная хирургия век с использованием биоматериалов «Аллоплант» // Практическая медицина. 2016. № 6. С. 93-98.

24. Васильев А.В., Воротеляк Е.А., Терских В.В. Ниши стволовых клеток и регенеративная медицина // Российский Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102. № 3. С. 241-261.