

– **Владимир Иосифович, ваш институт ведет совместные исследования с НИИ патологии кровообращения им. Е.Н.Мешалкина по разработке новых методов повышения донор-специфической толерантности. Как получилось, что лимфологи и кардиохирурги нашли друг друга? И какие результаты уже получены?**

– Наша с НИИПК интеграция в плане научных исследований началась с работы по клеточной терапии хронической сердечной недостаточности у больных после перенесенного острого инфаркта миокарда. Такие пациенты не способны даже к малейшей физической нагрузке, единственным методом лечения для них оказывается пересадка сердца. Но поскольку трансплантация – событие редкое, сложное и дорогостоящее, помощь данной категории больных становится большой проблемой. По информации наших коллег из НИИ патологии кровообращения, лист ожидания на пересадку сердца обновляется на 50%: пациенты просто не доживают до операции.

Итак, перед нами стояла задача, и нам удалось ее решить – продлить срок деятельности миокарда и позволить больным дожить до трансплантации сердца, а в некоторых случаях и отменить пересадку донорского органа. Речь идет о мини-трансплантации стволовых клеток, которые мигрируют в поврежденный миокард и восстанавливают его, благодаря чему увеличивается зона здорового миокарда и значительно сокращается зона постинфарктного рубца. Результаты документируются при использовании навигационной системы, которая создает электро-механическую картину различных зон миокарда.

Приготовление собственно клеточного трансплантата – работа сотрудников НИИ клинической и экспериментальной лимфологии. Мы используем методику обогащения клеток периферической крови самого больного путем введения препаратов на базе колониестимулирующих факторов, которые способствуют активному выходу стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь. Затем мы эти клетки сепарируем, культивируем, очищаем, освобождаем от других форменных элементов крови, по очень многим параметрам фиксируем их способность продуцировать целый ряд цитокинов, пролиферировать в определенные формы, менять маркерные характеристики. И уже готовый клеточный продукт передаем в клинику для трансплантации.

Дальше в дело вступают кардиохирурги. Используя навигационное оборудование, они адресно, внутрисердечно доставляют клеточный материал в участки поврежденного миокарда. Клетки вводятся в 10 точках, расположенных на границе между зоной рубца и зоной сохраненного миокарда.

Такие исследования мы вели в течение 3 лет, набрали более 70 пациентов, то есть достаточно большую группу, чтобы результаты могли служить материалом доказательной медицины. У 76% пролеченных больных отмечено значительное улучшение состояния здоровья как субъективно, так и объективно – по электрофизиологическим параметрам сердца, сердечному выбросу, толерантности к физической нагрузке и целому ряду лабораторных показателей.

– **Является ли работа новосибирских лимфологов оригинальной?**

– Это абсолютная научная новизна. Когда мы охарактеризовали клеточный продукт, который получили, то выяснили, что в нем присутствуют не только гемопоэтические стволовые клетки, которые являются предшественниками для клеток крови. В нем также присутствуют предше-

ственники эндотелиальных стволовых клеток, которые являются родоначальниками сосудистого эндотелия и оказывают высокий проангиогенный эффект. Они не только сами дают основания для неоангиогенеза, но и стимулируют клетки к развитию новых сосудов в поврежденной зоне миокарда.

В частности, мы доказали, что используемый нами клеточный трансплантат активно продуцирует целый ряд цитокинов и ростовых факторов, которые стимулируют рост кровеносных, а возможно, и лимфатических сосудов и капилляров. В экспериментальных моделях на линейных

активности клеток трансплантата. И что особенно важно, генетические признаки, по которым еще на этапе принятия решения о проведении процедуры клеточной терапии можно предвидеть ее клиническую эффективность. Другими словами, впервые появилась возможность значительно снизить возможность негативных последствий такой технологии и применить персонализированные критерии отбора пациентов с максимальной эффективностью.

Когда мы только начинали заниматься исследованиями в области клеточной терапии после инфаркта, было много критики

сейчас речь идет уже об органной. Ставится задача от пересадки клеток перейти к пересадке искусственных органов, не механических, а выращенных из клеточных линий. Первый опыт в мире уже есть: итальянские ученые выращивают трахею и успешно пересаживают ее. Мы же совместно с коллегами из НИИ патологии кровообращения сейчас занимаемся выращиванием искусственных сосудов для ауто- и аллопротезирования.

Я сторонник именно ауто-трансплантации, потому что иммуносупрессивная терапия весьма агрессивна, ее трудно дозировать

дозировки? Перед нами стоит задача – найти способы адаптации организма хозяина (реципиента) к пересаженному донорскому сердцу. И здесь также могут помочь клеточные технологии: инъекция донорских стволовых клеток приводит к формированию защитной реакции, и отторжение происходит менее интенсивно.

Создается так называемая наведенная толерантность к пересаженному органу. Достигается состояние клеточного химеризма, когда в организме реципиента функционируют клетки с донорским и хозяйским генотипом, и главная задача состоит в том,

Наши интервью

От «выращенной» клетки к искусственным органам: мечта сбывается

Академик Коненков – о проблемах трансплантологии, клеточных технологиях и важности кооперации в науке

По удачному стечению обстоятельств как раз в то время, когда готовилась эта статья, были названы имена обладателей Нобелевской премии по медицине за 2012 г. Вдвойне приятно, что лауреатами стали исследователи стволовых клеток Джон Гёрдон (John Gurdon, Великобритания) и Синъя Яманака (Shinya Yamanaka, Япония).

Во-первых, приятно потому, что данным решением Нобелевский комитет ставит точку в затянувшейся дискуссии о допустимости и целесообразности исследований в области клеточных технологий вообще. А во-вторых, в интервью корреспонденту «МГ» директор Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАН академик РАН Владимир Коненков говорит как раз об эффективности клеточных технологий в клинической практике.

животных мы показали активное заселение трансплантированными клетками-предшественниками тканей сердца и их длительное существование и размножение в этом органе.

Вместе с кардиохирургами клиники Мешалкина мы мониторим состояние пациентов после клеточной терапии через 6, 12 месяцев и видим объективно, что зона постинфарктного кардиосклероза уменьшается, а зона здорового миокарда постоянно увеличивается. Вся идеология этой работы именно в том, что вводятся собственные клетки пациента, поэтому не возникает реакции отторжения трансплантата, не требуется проведения иммуносупрессивной терапии и получен хороший клинический эффект.

– **Данная работа будет иметь дальнейшее развитие?**

– Да, нам удалось выделить прогностические критерии, в каких случаях и какие именно клеточные трансплантаты оказывают наибольший клинический эффект. Ведь мы получили только 76% удачных значений, когда у больных улучшилась перфузия миокарда, а 24% пациентов не получили положительного результата лечения. Теперь мы знаем, по каким признакам можно заранее прогнозировать, будет ли эффект от применения клеточной терапии у данного пациента или нет.

В перечень этих признаков вошли как клинические особенности состояния пациента, так и показатели функциональной

Поводом к разговору послужило следующее событие: в сентябре на заседании президиума СО РАН обсуждалась тема развития трансплантологии. Говорили как о проблемах, так и о перспективах. В числе последних – повышение донор-специфичной толерантности как одна из основных задач органной трансплантологии.

«Решение этой задачи создаст условия для снижения доз иммуносупрессоров и, как следствие, снизит их токсическое воздействие на организм. Достижение костномозгового химеризма позволит значительно изменить схемы иммуносупрессивной терапии у больных после трансплантации внутренних органов и за счет этого снизить количество осложнений и повысить выживаемость пересаженных органов», – сказано в постановлении президиума СО РАН.

в наш адрес со стороны коллег-ученых уже по поводу того, что отдельные успешные результаты использования клеточных технологий у отдельных пациентов не являются критериями доказательной медицины. Сейчас мы этот этап ограниченных клинических исследований прошли и можем свободно оперировать табличными значениями, статистическими показателями, микротографиями, данными измерений различных параметров клеточного цикла.

Самый частый упрек был в непредсказуемости отдаленных результатов. Могу сказать, что с момента первой успешной трансплантации клеточного материала прошло более 3 лет, и этот результат уже можно считать отдаленным. Среди больных, которые пролечены в рамках исследования, есть такие, кто до проведения клеточной терапии не мог вынести и малейшей физической нагрузки, а сейчас ведут активный образ жизни и даже занимаются спортом.

– **Остается надеяться, что разработка сибирских ученых скоро получит статус медицинской технологии и будет передана в практическое здравоохранение. Но, как было сказано на президиуме СО РАН, лимфологи намерены продолжить исследования в области трансплантологии уже на новом уровне. На каком же?**

– Действительно, это был этап клеточной трансплантации, а она вызывает ряд серьезных осложнений. Поэтому выращивание искусственных органов, на мой взгляд, чрезвычайно перспективный научный вектор.

– **Это возможно?**
– Сейчас нет, но в перспективе возможно. А пока наша тактическая цель – сосудистые и клапанные трансплантаты. Работа ведется в двух направлениях. Первое – создание полимерных матриц, которые будут заселяться собственными стволовыми клетками и пересаживаться пациенту. Или использование аллогенного материала, из которого полностью удаляются клетки донора и заселяются стволовыми клетками реципиента. Они приживаются, создают внутренний эндотелий и могут затем трансплантироваться пациенту.

По нашему предположению, такой подход может стать альтернативой стентированию сосудов при инфаркте миокарда, критическом поражении периферических сосудов у больных атеросклерозом или сахарным диабетом.

Второе направление – совместные с учеными НИИ патологии кровообращения исследования по оптимизации иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов.

Проблема биосовместимости донорского органа и организма реципиента одна из главных, если не главная в трансплантологии. Как правильно применить иммуносупрессивную терапию, чтобы, с одной стороны, не было отторжения, а с другой – пере-

чтобы между ними не возникли реакции тканевой несовместимости, которые приводят к развитию взаимных трансплантационных реакций.

– **В этом случае станет возможно уменьшить дозировки иммуносупрессивных препаратов?**

– Мы на это рассчитываем. Задача очень непростая, и потому в мире ведутся только единичные работы по наведенной толерантности. Наши исследования тоже пока идут в эксперименте на животных, но уже получены определенные результаты: стволовые клетки, которые мы вводим мышке, идут в миокард, активно там заселяются, и в течение 3 месяцев их становится всё больше и больше. То есть модель для изучения миграции введенных клеток, которые маркированы по хромосомным меткам, нами отработана, и мы будем ее активно использовать.

– **Планирует ли НИИ лимфологии расширять круг партнеров по исследованиям в области клеточных технологий? И как в целом вы оцениваете возможности кооперации разных научных коллективов?**

– Без кооперации в современной науке просто не обойтись, если есть нацеленность именно на серьезные результаты. Поэтому нашими партнерами уже стали не только НИИ патологии кровообращения Минздрава России, но и НИИ цитологии и генетики СО РАН, где ведутся интересные исследования: ученые перепрограммируют клетки, возвращают из зрелого в эмбриональное состояние, чтобы потом можно было передифференцировать их в клетки миокарда, нервную ткань и т.д. Именно за разработку этого направления и была присуждена Нобелевская премия по медицине этого года.

Фактически впервые вокруг общей цели объединились научные институты трех ведомств – Минздрава России, РАН и РАМН. Дружить домами хорошо, но еще лучше вместе работать. Отсутствие кооперации не идет на пользу ни науке, ни практическому здравоохранению.

Беседу вела Елена БУШ,
с.б. корр. «МГ».
Новосибирск.