

© Пикалюк В.С., Шаймарданова Л.Р.

УДК 611-018.82:612.419

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМЫ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

В.С.Пикалюк, Л.Р.Шаймарданова

Кафедра нормальной анатомии человека (зав. – проф. В.С.Пикалюк) Крымского государственного медицинского университета им. С.И.Георгиевского, г. Симферополь

СУЧАСНІ АСПЕКТИ СИСТЕМИ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Резюме. У статті обґрунтовані основні положення, згідно з якими, з одного боку, доцільно виділити всі стовбурові клітини в окрему систему, з другого боку, показана інтеграційна роль системи стовбурових клітин в організмі. Розглянуті всі аспекти системи стовбурових клітин: визначення, функція, класифікація, внутрішньо- і міжсистемна ієрархія, вікові особливості, клінічні аспекти, сучасні проблеми і перспективні завдання.

Ключові слова: стовбурові клітини, система, міжсистемна ієрархія.

Прошло ровно 100 лет со дня введения в биологию А.А.Максимовым (цитата по [1]) термина "стволовая клетка" (СК). Первоначально СК стали выделять в особую категорию, ввиду их способности к самоподдержанию (асимметричному митозу) и способности давать начало клонам дифференцированных клеток. Позже обнаружили и другие отличительные свойства СК, что послужило толчком для полномасштабных исследований возможных путей применения свойств СК в клинике. Многочисленные работы в области изучения СК – их обнаружение практически во всех органах, общие принципы поведения, механизмы регуляции, пластические свойства – создали базу для пересмотра представления о СК в организме млекопитающих животных и человека. Выдвижение гипотезы о принадлежности всех СК к единой системе [2] создало предпосылку для поиска доказательств правомочности и целесообразности такого объединения. Можно ли считать все СК элементами одной системы?

В организме уже известны системы не органов, а клеток, например, система мононуклеарных фагоцитов, APUD-система. Чтобы разобраться, можно ли совокупность СК организма, имеющих иерархичную организацию, считать системой, обратимся к самому понятию "система". Согласно классическому определению, система – это набор взаимодействующих элементов, которые могут выполнить одну общую определённую цель [2]. С точки зрения теории систем, как одной из основополагающих концепций медицинской кибернетики (науки, сочетающей теорию управления в живых организмах, теорию систем и теорию передачи информации), система – это комплекс элементов, закономерно организованных в пространстве и времени, взаимосвязанных между собой и образующих определённое целостное единство. Существуют характерные признаки системности: 1) иерархичность строения; 2) структуризация; 3) множественность; 4) целостность.

Анализ накопленной информации отно-

сительно СК позволяет заключить, что совокупность СК организма соответствует всем этим признакам. 1) Иерархичность организации СК организма была обнаружена еще в середине 20 века: прогениторные клетки подчиняются унипотентным (резидентным) СК; выше уровнем – мультипотентные СК. Верхнее звено в этой иерархической лестнице в постнатальном периоде – плюрипотентные СК [3-5]. 2) К элементам стволовой системы можно отнести собственно СК, их ниши, регулирующие функциональную активность СК [2, 3]. Открытым вопросом остается необходимость отнесения к стволовой системе клеток-прогениторов камбиального слоя, т.к. они не обладают свойством ассиметричного митоза. Однако, активация резидентных СК возможна только при условии истощения пула прогениторов [3]. Поэтому, пока существует лишь предпосылка для включения их в систему СК. 3) Для описания элементов системы и системы в целом применимы и кибернетические, и математические модели [6, 7]. 4) Система СК, безусловно, целостное образование, т.к. это единственный механизм экстренной количественной клеточной репарации в организме.

Возможно рассмотрение концепции объединения СК организма в систему и с позиции аксиом системности [2]. *Аксиома 1* – у системы всегда есть одна постоянная генеральная цель (принцип целенаправленности, предназначенности). Генеральной целью стволовой системы служит восполнение клеточной убыли вне зависимости от причины утраты клеток – патологической или возрастной. *Аксиома 2* – цель для систем ставится извне (принцип задания цели для систем). СК, как элементы системы, не могут самостоятельно выбрать путь дальнейшего поведения – находиться в состоянии "покоя", образовать новую популяцию, мигрировать или трансдифференцироваться. Для этого нужен стимул или каскад стимулов от очага запроса на репарацию, а затем и сигналы стволовой ниши. При этом

сначала используются внутренние резервы ткани, ее камбиальные, прогениторные клетки, а при недостаточности потенциала последних стимулы направляются на запрос резидентным СК, а затем и отдаленным плюрипотентным СК. *Аксиома 3* – для достижения цели система должна действовать определенным образом (принцип выполнения действия). Механизмы коммитирования плюрипотентных СК в мультипотентные или унипотентные, а унипотентных – в прогениторные с последующим замещением утраченных клеток уже известны, хотя и не в полной мере. Поведение всех СК одной потентности сходно при аналогичном наборе стимулов. *Аксиома 4* – результат действия систем существует независимо от самих систем (принцип независимости результата действия). Также, как другие системы организма, функция стволовой системы зависит и регулируется совокупностью экзо- и эндогенных факторов, модулирующих пролиферацию СК в различных стволовых пространствах. Более того, свойства СК длительное время пребывать в состоянии покоя в стволовой нише, пластичность и дедифференцировка идеально точно отвечают закону необходимости разнообразия (закон Эшби), характерному признаку систем. При создании проблеморазрешающей системы необходимо, чтобы эта система имела большее разнообразие, чем разнообразие решаемой проблемы, или была способна создать такое разнообразие. В противном случае такая система не сможет отвечать задачам управления, выдвигаемым внешней средой, и будет малоэффективной. Отсутствие или недостаточность разнообразия могут свидетельствовать о нарушении целостности элементов системы [7].

Исходя из вышеизложенного, мы предлагаем определение системы стволовых клеток (stem cells system – SCS). Система стволовых клеток (ССК) – иерархическая совокупность (организация) СК организма, расположенных в различных стволовых пространствах, выполняющая функцию

целостности, построения и сохранения организма.

Филогенез. Уже у низших представителей животного мира, таких как губки и кишечнополостные, клетки имеют различную функциональную специализацию и соответственно различное строение, так что могут быть объединены в различные ткани. Однако, признаки этих тканей еще не стойки, возможности превращения клеток и соответственно одних тканей в иные достаточно широки. По мере филогенеза животного мира совершалось закрепление свойств отдельных тканей, а возможности их взаимных превращений ограничивались. Количество узкодифференцированных тканей одновременно увеличивалось. Возможность трансформации и замены одних клеток другими сохранилась в наиболее ранние этапы онтогенеза (эмбриогенез). У взрослой особи этими свойствами обладают СК, которые выполняют в организме совершенно отдельную роль, отличную от функций других систем организма. В эволюционном развитии обособились многие системы, подчиняющиеся единым законам, имеющие общие признаки, выполняющие одну функцию и выступающие содружественно. Все эти признаки свойственны и СК, что позволяет объединить их в единую стволовую систему.

Онтогенез. Развитие организма начинается с одноклеточной стадии – зиготы. В ходе дробления возникают бластомеры, которые на начальных этапах дробления еще не детерминированы (т.е. тотипотентны). Если отделить их один от другого, каждый может дать начало полноценному самостоятельному организму, что показывает механизм возникновения монозиготных близнецов. Постепенно на следующих стадиях онтогенеза происходит ограничение потенций. В основе его лежат процессы, связанные с блокированием отдельных участков [3]. Развитие тканей в эмбриогенезе происходит в результате дифференцировки клеток. Если одна из СК вступает на путь дифферен-

циации, то в результате последовательного ряда коммитирующих митозов возникают дифференцированные клетки со специфической функцией. Выход СК из популяции служит сигналом для деления другой СК по типу некоммутирующего митоза. При этом общая численность СК в итоге восстанавливается и в условиях нормальной жизнедеятельности она сохраняется приблизительно постоянной [8]. Таким образом, СК постнатально присутствуют в организме как реликты своих эмбриональных предшественников, диссеминированных в тканях.

Возможность сохранения связи между СК постнатально – один из ключевых вопросов стемологии. Многими зарубежными лабораториями исследуются механизмы взаимодействия СК с другими клетками. Результаты опытов доказывают факт активного коммуникативного воздействия СК различного иерархического уровня. Известны механизмы взаимодействия между стромальными и гемопозитическими СК [9], нейрогенными СК и астроцитами [10], доказано влияние мезенхимальных СК на клетки иммунной системы [11-13].

Поскольку уже очевидны доказательства взаимодействия между СК различного уровня потенции, представляется обоснованным введение понятия ССК. Отличие ССК от других систем организма, ее уникальность и пластичность несколько не опровергают ее существования, как системы.

Отличия стволовых клеток от других клеток организма: 1) пространственно-временная модель функционирования (фаза "покоя" и фаза симметричного или асимметричного митоза); 2) неспециализированность; 3) потенция; 4) способность к самообновлению. 5) способность к миграции, дифференцировке, трансформации и делению; 6) солитарная диссеминация в тканях; 7) иерархическая подчиненность; 8) срок жизни.

Отличия стволовой системы от других систем организма: 1) функция – обеспечение целостности, построения и сохра-

нения организма; 2) количественный и морфологический компонент реактивно-адаптационного синдрома; 3) пространственно-временная модель функционирования; 4) активация при необходимости экстренной репарации, при истощении местных резервов; 5) пребывание в состоянии "покоя" верхних звеньев иерархической организации СК; 6) высокий потенциал для трансплантации элементов.

Стволовая система имеет сходства с другими системами организма: 1) подчинение нейроиммунноэндокринным механизмам регуляции; 2) изменение функций стволовой системы в возрастном аспекте.

С возрастом потенциал СК к образованию клонов и дифференцировке меняется. Наиболее мощный потенциал у эмбриональных СК; взрослые СК обладают меньшими возможностями к миграции и дифференцировке [4, 5]. В онтогенезе можно выделить возрастные периоды функционирования стволовой системы, которые совпадают с возрастной периодизацией человека. Они примерно соответствуют периодам различной активности регенераторного потенциала. Возрастные особенности функционирования стволовой системы предстоит еще детально исследовать, ввиду наличия противоречий в результатах исследований. Так, по данным одних авторов [14], активность СК с возрастом увеличивается, что они объясняют истощением пула прогениторных и резидентных СК. По данным других исследователей [15], СК сами способны стареть и снижать свой потенциал. Интересна возрастная корреляция частоты возникновения тератом (герминогенных опухолей, которые развиваются полипотентно). Частота возникновения тератом у подростков – 40 %, что разительно отличается в сравнении со взрослыми – 7 % (Н.А.Краевский и др., 1982). Границы регенераторных периодов размыты и индивидуальны. На регенераторный потенциал (активность СК и темпы старения) могут оказывать влияние самые разнообразные

факторы – от генетической предрасположенности до влияния окружающей среды и образа жизни.

Возможно определить и заболевания стволовой системы, которые являются патологией функции СК [3], а точнее – стволовой системы: 1) болезни мезенхимальных клеток (геронтологическая патология – болезнь Альцгеймера, остеопороз и фиброз легких); 2) органоспецифичные болезни стволовых клеток (саркома легких и аденокарцинома эндокринных клеток); 3) аплазия СК (например, апластическая анемия); 4) пролиферативный синдром гемопоэтических СК (лейкемия и миелодиспластический синдром); 5) пролиферативный синдром поликлональных гемопоэтических клеток (системные и органоспецифичные аутоиммунные заболевания). Наиболее острыми проблемами и задачами стемологии представляются: 1) стандартизация методов выделения, культивирования и анализа образцов СК для каждого стволового пространства; 2) отработка единых методик точной трансплантации; 3) минимизация осложнений после клеточной трансплантации; 4) поиск методов индукции к определенному пути дифференцировки собственных СК. В клиническом применении, в сравнении с трансплантацией экзогенных СК, более перспективна стимуляция пролиферации эндогенных СК.

В 1990 г. T.M.Fliedner et al. [16] употребляют понятие "гемопоэтическая стволовая система", однако не как часть целостной стволовой системы организма, а как одна из систем клеточного обновления, к которым относят ткани с интенсивной сменой клеток, такие, как кожа, слизистые и кровь [17]. Потенциал стволовой системы, находящейся над системами клеточного обновления и тканями с медленной сменой клеток, является фундаментом для жизнеобеспечения в постоянно враждебном цитостатическом окружении, начиная от непрерывного ионизирующего излучения и заканчивая эндотоксинами. Стволовая система яв-

ляется не только жизненно важной для процессов репарации в организме, но и является эволюционно сложившимся приспособлением к сохранению генотипа особи, вида.

При рассмотрении СК с позиции элементов стволовой системы, появилась возможность дать новое, более точное определение СК, т. к. те определения, которыми пользовались до сих пор, представляются неточными и не отражающими функциональной сути СК, их отличий от обычных и камбиальных клеток. Для сравнения приведем ранее сформулированное определение СК. Стволовые клетки – популяция клеток, обладающих свойством к самовоспроизведению в постмитотическом поколении и способных давать начало дифференцированным клеточным элементам ткани [18]. Новое определение СК (выведено на основании рассмотрения их как элементов функционирующей системы): стволовая клетка – покоящаяся или активная недифференцированная клетка организма, обладающая свойствами потентности, дифференциации, миграции, хоуминга.

Стволовая ниша – монослой клеток, окружающих СК, обеспечивающий изоляцию от внешних стимулов в состоянии покоя или выступающий триггером при запросе на репарацию.

Рассмотрение совокупности СК организма, как элементов единой стволовой системы, дает возможность: 1) направленного поиска различных системных свойств СК; 2) приложения некоторых закономерностей, присущих системам, к стволовой системе для более полного понимания взаимоотношения в ней различных элементов, доказательства синергизма действия элементов системы, рассмотрения вопроса о существовании центрального и периферического отделов, механизма функционирования и уточнения иерархии в системе СК; 3) выяснения взаимоотношения с другими системами органов, в частности, утверждения первично-интегрирующей роли системы СК для остальных систем органов в свя-

зи с единым механизмом происхождения новых клеток у взрослой особи и со способностью СК к миграции и трансдифференцировке. Особое значение имеет стволовая система как связующее звено между нервной, эндокринной и иммунной системами; 4) определения системы СК как отдельной, обособившейся в процессе филогенеза системы в результате появления высококодифференцированных тканей и клеток, утративших способность к самовосстановлению; 5) отслеживания активности системы СК в онтогенезе, включая эмбриональный период, её возрастные особенности по периодам активности; 6) исследования патогенеза многих заболеваний с позиции повреждений в системе СК, что может привести к новым возможностям лечения патологий.

Для рассмотрения места стволовой системы среди интегрирующих систем организма достаточно вспомнить взаимодействие трех управляющих систем организма – нервной, иммунной и эндокринной. Со времен появления нейроиммунноэндокринологии доказаны их взаимовлияние и взаимообусловленность [19].

Важно отметить, что в круге регуляции гомеостаза по принципу обратной связи необходимо не только функциональное восстановление клеток и тканей, но и количественное возмещение пула утраченных единиц. Поэтому в сложной системе взаимодействия и взаимозависимости необходимо учитывать активное присутствие еще одного звена, лежащего в основе репаративных процессов, а именно систему СК.

Система регуляции физиологических функций организма представляет собой иерархическую структуру трех уровней [7]. Первый уровень системы регуляции – местная саморегуляция, представленная метасимпатической нервной системой и системой мононуклеарных фагоцитов. Для реализации механизмов этого уровня достаточно местных реакций метаболической природы. В случае необходимой регенерации – это размножение клеток-прогениторов, ко-

торые не обладают свойством ассиметричного митоза и поэтому не являются самоподдерживающейся популяцией, однако представляют собой звено первого этапа реагирования при утрате клеточной популяции. Второй уровень регуляторных систем – сегментарный – осуществляет приспособительные реакции к изменениям внутренней среды. Этот уровень может быть представлен бульбарными центрами ЦНС, т. е. сегментарными центрами вегетативной нервной системы и отдельными эндокринными железами. На этом уровне подбирается оптимальный режим работы физиологических систем для адаптации организма к внешней среде. В случае репараторной регенерации – подключение резидентных СК для восполнения клеточной потери. Третий уровень системной регуляции – высший, обеспечивающий оценку состояния внутренней и внешней среды, и настройку режимов работы первого и второго уровней, приводящих к изменению вегетативных функций и поведения организма с целью оптимизации его жизнедеятельности. Это надсегментарные центры, представленные в головном мозге (гипоталамус, лимбическая система, кора больших полушарий). На данном этапе происходит запрос к плюрипотентным СК, которые способны мигрировать в очаг запроса и дифференцироваться согласно сигналам очага репарации. Схематично двухстороннее взаимодействие упомянутых систем можно представить стойкой геометрической фигурой – равносторонним треугольником с мигрирующим центром равновесия (рис. 1). В совокупности

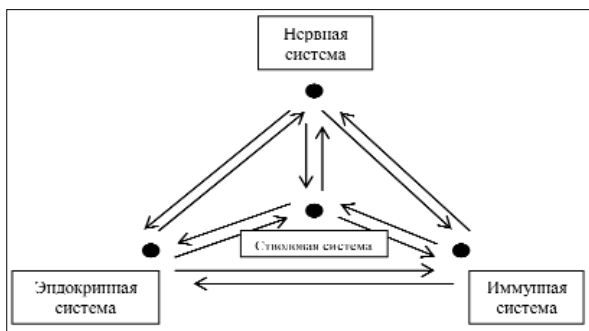


Рис. 1 (объяснение в тексте).

ти эти системы – нервная, эндокринная, иммунная, стволовая – представляют собой реактивно-адаптационный аппарат организма, ответственный за прием, обработку информации и активацию механизмов адаптации.

Поскольку известен эффект "плацебо" в терапии многих заболеваний, можно предположить, что в процессе активации СК и ускорения регенерации/репарации большую роль играет неокортекс. Постулируемые положения не касаются процесса ускоренной измененной репарации, когда в замещении поврежденной ткани участвует соединительная ткань с формированием рубца. Эффективность механизмов регуляции зависит от реактивности ткани – способности живой системы отвечать (реагировать) изменениями функций на раздражители внешней или внутренней среды [12, 13]. Характер ответной реакции любого биологического объекта определяется не только качественными и количественными характеристиками раздражителя, но и реактивностью самой системы. Соответственно, величина и характер эффектов регуляторных сигналов (нервных импульсов, молекул химических веществ) зависят не только от характеристик этих сигналов, но и от реактивности регулируемого объекта, т. е. эффектора.

Одним из свойств реактивности является правило "исходного состояния", согласно которому величина и направленность эффекта регуляторного сигнала зависят от особенностей метаболизма и функции, имевшихся в регулируемой системе перед действием этого сигнала. Так, если функция клетки, ткани, органа или физиологической системы находится в активированном состоянии, то на стимулирующий регуляторный сигнал отмечается слабый эффект, либо отсутствие его, или даже противоположный эффект, а на тормозящий регуляторный сигнал, напротив, возникает адекватный или максимально возможный эффект. Если же в исходном состоянии функция или метаболизм снижены, то сти-

мулирующий регулятор вызывает максимальный эффект, а действие подавляющего регулятора ослаблено или даже приводит к стимуляции эффектора. Скорее всего, именно таким образом происходит поиск и вселение СК именно туда, где они требуются, т. е. в очаг запроса.

С точки зрения кибернетики [7], символы, поступающие от источника информации, "кодируются", т. е. преобразуются в другие, более удобные для передачи элементы. При кодировании, передаче и декодировании могут возникать помехи, что, собственно, постоянно и происходит. Для защиты от помех существует механизм избыточности. Теория информации количественно объясняет следующий факт: чем избыточнее кодирование, тем сильнее защищено от помех передаваемое сообщение. Таким механизмом иммунная, эндокринная система и головной мозг узнают о приоритетности репарации в организме – больше сигнальных молекул рождают более мощный приспособительный ответ.

Почему же не в каждом случае, когда происходит истощение пула и потенциала резидентных СК, происходит полная регенерация тканей за счет миграции стволовых плюрипотентных клеток, например, из костного мозга? Ответом, предположительно, могут быть следующие причины: 1) снижение интенсивности сигналов с очага повреждения, связанное со старением клеток [3]; 2) снижение интенсивности сигналов стареющих клеток стволовой ниши, декодирующих запрос на репарацию и контролирующих функциональную активность СК [20]; 3) неадекватность функции иммунных клеток первого звена реагирования – лимфоцитов, макрофагов, киллеров [21]; 4) возможно, старение самих СК [3]; 5) блокирование сигнальных молекул помехами (артефактами), циркулирующими в крови, учитывая факт, что именно система крови является тем передаточным звеном, которое доставляет информацию сначала в стволовую нишу, а последняя активирует покоя-

щиеся СК. Клетки, первыми появляющиеся в очаге повреждения – лимфоциты, макрофаги, Т- и N-киллеры – ответственны за реакцию как воспаления, так и восстановления. Все эти клетки, произошедшие из костного мозга, могут рассматриваться как курьеры стволовой системы; 6) снижение потенциала (функции) интегративного треугольника – иммунной, нервной, эндокринной систем. Возможно и снижение функции (роли) неокортекса.

Выход из ниш уже дифференцированных клеток был объяснен работами M.Jennings [20], которые доказывают, что СК вытесняют созревающие (дифференцирующиеся) клетки из ниши. В пространствах, которые не являются нишей для СК, сами СК могут только дифференцироваться. Некоторые авторы доказывают хоуминг СК в костный мозг [22].

Несмотря на интенсивные работы в области стемологии, до сих пор не определены морфологические критерии СК без их маркирования или культивирования. T.M.Fliedner et al. [16] отмечают, что при световой микроскопии гемопоэтические СК трудно дифференцировать от обычных лимфоцитов. Факторами разделения этих типов клеток выступают свойства реакции на внешние и внутренние воздействия окружающей среды [23]. Идентификация СК морфологически – вопрос поиска адекватных методов обнаружения, поскольку весь спектр знаний об окружающем мире возможен только путем преобразования информации в удобовоспринимаемые сигналы для органов чувств.

Методология системного подхода предполагает подробное рассмотрение условий функционирования системы. Системно-целостный анализ позволяет рассмотреть место системы СК среди других систем. Иерархическая пирамида взаимодействия и соподчиненности систем организма приведена на рисунке 2.

Верхние звенья регуляции организма схематично можно представить в виде

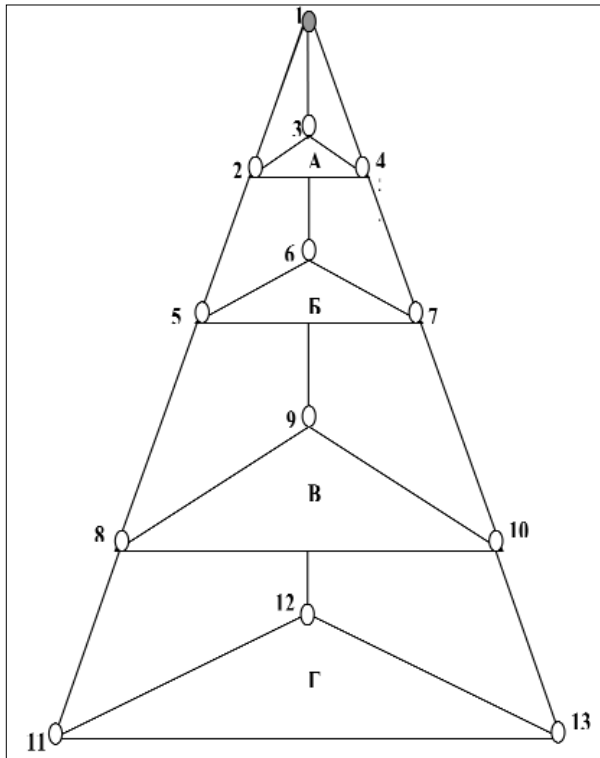


Рис. 2. Взаимодействие и соподчиненность систем организма: 1 – стволовая система; 2 – иммунная система; 3 – нервная система; 4 – эндокринная система; 5 – кровеносная система; 6 – внутриклеточная жидкость; 7 – межклеточная жидкость, лимфа и ликвор; 8 – дыхательная система; 9 – пищеварительная система; 10 – мочевыделительная и половая системы; 11 – костная система; 12 – суставы и связки; 13 – мышечная система; А – реактивно-адаптационный аппарат; Б – транспортный аппарат; В – аппарат энергодинамики; Г – опорно-двигательный аппарат.

плоскости – основания трехгранной пирамиды с вершиной в виде стволовой системы, учитывая высокую пластичность ее элементов – СК. Основанием верхнего этажа пирамиды служат интеграционные управляющие системы организма – иммунная, эндокринная и нервная. Наличие двухсторонних связей между ними доказано нейроиммунноэндокринологией. Эта плоскость верхнего этажа управлением представляет собой центральный реактивно-адаптационный аппарат.

Системы жизнеобеспечения также представлены в виде плоскости – это дыхательная, пищеварительная, а также мочевыделительная и половая системы. Взаимо-

обусловленность и взаимовлияние этих систем очевидны. Вместе их можно условно назвать аппаратом энергодинамики организма, объединив их с позиции обеспечения организма энергией и утилизации продуктов жизнедеятельности.

Если представить организм с точки зрения теории торсионных полей, то можно изобразить его в виде двухсторонней воронки с вращающимися в противоположных направлениях концами (рис. 3). На одном, скручивающемся конце воронки – система забора энергии (питательных веществ) из окружающей среды, т.е. традиционная в нашем понимании пищеварительная система, а также частично участвующие в поглощении энергии и веществ органы (кожа, легкие). На другом, раскручивающемся, конце воронки – система выделения (мочевыделения), а также органы, принимающие участие в функции выведения шлаков (кожа, кишечник, легкие). Гомеостаз представляется центром такой модели, целью и балансом энергодинамики в организме.

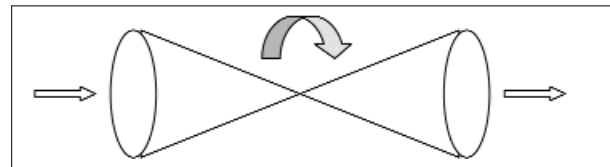


Рис. 3 (объяснение в тексте).

Между этажами управления и жизнеобеспечения организма связь осуществляется посредством динамических (транспортных) систем – системы крови (вместе с сердцем), системы внутриклеточной и межклеточной жидкостей вместе с лимфой и ликвором. Эти системы не только имеют двусторонние связи между собой, но и связывают верхний и нижний этажи воедино. При этом сердце не рассматривается как центральный орган организма, а представляет собой лишь насос, перекачивающий кровь. Перенос информации жидкими средами организма осуществляется не только с помощью вещественных микро- и макромолекул, находящихся в жидкости, но и с по-

мощью основной составляющей этих сред – воды (С.В.Зенин, 1999). Кластерная теория переноса информации водой в настоящее время применяется в различных областях современной прикладной физики и приборостроения. Общая роль жидких сред организма позволяет объединить их в транспортный аппарат организма.

Еще одной важной плоскостью рассмотрения функций организма является опорно-двигательный аппарат, включающий в себя костно-суставную и мышечную системы. Рассматривая онтогенез органов кроветворения, и, в частности, костного мозга, можно отметить, что заселение костномозговой полости стромальными и гематопоетическими СК происходит после формирования кости (З.И.Бродовская, 1964). Представляется неслучайным, что именно прочный костный каркас сохраняет в покое

ткань (костный мозг), являющуюся основным источником мезенхимальных и гемопоэтических СК. Костный мозг, являясь центральным органом гемопоэза и иммуногенеза, функционирует как единый орган во всем организме [16, 23]. Этот факт отчасти отражает не только вертикальную связь СК согласно иерархической лестнице, но и горизонтальную между СК одинаковой потенции в разных костномозговых полостях.

Таким образом, целесообразно объединить все СК в отдельную систему, так как их содружественная функция отвечает всем признакам системы, играющей интегративную роль в живом организме. Несмотря на то, что многие вопросы на сегодняшний день остаются открытыми, разноплановый подход к проблематике стемологии дает возможность расширения методов изучения свойств СК.

Литература

1. Гайдес М.А. *Общая теория систем. Системы и системный анализ* / Гайдес М.А. – Винница: Глобус-Пресс, 2004. – 290 с.
2. Лицук В.А. *Валеология* / В.А.Лицук, Е.В.Мосткова. – 2003. – № 2. – С. 4-16.
3. Писаржевский С.А. *Некоторые актуальные проблемы биологии стволовых клеток [Электронный ресурс]* / С.А.Писаржевский. – Режим доступа – <http://314159.ru/pisarjevsky/pisarjevsky1.htm>.
4. Репин В.С. *Эмбриональная стволовая клетка: от фундаментальных исследований в клинику* / В.С.Репин // Патол. физиология и экспер. тер. – 2001. – № 2. – С. 3-8.
5. Репин В.С. *Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина* / В.С.Репин, А.А.Ржанинова, Д.А.Шаменков. – М.: Медицина, 2002. – 96 с.
6. Загоруйко Г.Е. *Имитационная модель доимплантационного развития зародыша, как методическое пособие к лекциям и практическим занятиям по эмбриологии* / Г.Е.Загоруйко, Ю.В.Загоруйко // 36. матер. наук.-прак. конф. "Прикладні асп. морфології експер. і клініч. досліджень". – Тернопіль, 2008. – С. 47-48.
7. Автандилов Г.Г. *Медицинская морфометрия: Руководство* / Автандилов Г.Г. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
8. Young H.E. *Human reserve pluripotent mesenchymal stem cells are present in the connective tissues of skeletal muscle and dermis derived from fetal, adult, and geriatric donors* / H.E.Young, T.A.Steele, R.A.Bray // *Anat. Rec.* – 2001. – Vol. 264. – P. 51-62.
9. *Molecular study of interactions between hematopoietic stem cells and stromal cells* / Biao Luo, Choong Meng-Ling, Amanda Heard [et al.] // <http://hdl.handle.net/1721.1/4044>.
10. *Astroglia – stem cell interaction* / Z.S.Kornyeyi, K.Marko, E.Voros [et al.] // *Institute of Experimental Medicine, Hungarian Academy of Sciences, Budapest; On-line publication of Agricultural Biotechnology Center, Godollo, Hungary kornyeyi@koki.hu.*
11. *Human Mesenchymal Stem Cells Promote Survival of T Cells in a Quiescent State* / F.Benvenuto, S.Ferrari, E.Gerdoni, F.Gualandi // *Stem. Cells.* – 2007. – Vol. 25. – № 7. – P. 1753-1760. – <http://stemcells.alphaamedpress.org/cgi/content/abstract/25/7/1753>.
12. *Grazia M.S. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation* / Grazia Maria Spaggiari, Andrea Capobianco, Stelvio Becchetti // *Blood.* 2006. – Vol. 107. – № 4. – P. 1484-1490.
13. *Human Mesenchymal Stem Cells Inhibit Neutrophil Apoptosis: A Model for Neutrophil Preservation in the Bone Marrow Niche* / L. Raffaghello, B.Giordano, M.Bertolotto [et al.] // *Stem Cells.* – 2008. -Vol. 26. – № 1. – P. 151-162 – <http://stemcells.alphaamedpress.org/cgi/content/abstract/26/1/151>).
14. *Increased hematopoietic stem cell mobilization in aged mice* / Xing Zhenlan, Marnie A. Ryan, Deidre Daria [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol.108. – № 7. – P. 2190-2197.
15. *Gruver A.L. Immunosenescence of ageing* / A.L.Gruver, L.L.Hudson, G.D.Sempowski // *The J. of Pathol.* – 2007. – Vol. 211. – № 2. – P. 144-156.
16. *Fliedner T.M. The stem cell system of hematopoiesis: physiological and pathophysiological concepts* / T.M.Fliedner, W.Nothdurft, W.Calvo // *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* – 1990. – Vol. 74. – P. 1-18.
17. *Электронный биологический словарь [Электронный ресурс]*

ронный ресурс]. – <http://www.biology-online.org>. 18. Цымбалюк В.И. Нейрогенные стволовые клетки / В.И.Цымбалюк, В.В.Медведев – К., 2005. – 596 с. 19. Корнева Е.А. Молекулярно-биологические аспекты взаимодействия нервной и иммунной систем / Е.А.Корнева, О.И.Головкин, Т.Б.Казакова // *Вопр. мед. химии*. – 1997. – Т. 43. № 5. – С. 321-329. 20. Jennings M. Xie Lab Characterizes Niche Control of Stem Cell Function / M.Jennings, L.Roberts // *Cell. Stem. Cell*. – 2008 – www.stowers-institute.org/labs/XieLab.asp. 21. Старение системы иммунитета и динамика смертности. Анализ роли антигенной загрузки / Т.Е.Санникова, Г.И.Марчук, А.А.Романюха, А.И.Яшин // *Успехи геронтологии*. – 2003. – Вып. 12. – С. 91-98. 22. Tavassoli M. Homing of hemopoietic progenitor cells to the marrow. / M. Tavassoli, J.J.Minguell // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. – 1991. – Vol. 196. – P. 367-373. 23. Flidner T.M. The Role of Blood Stem Cells in Hematopoietic Cell Renewal / T.M.Flidner // *Stem Cells*. – 1998. – Vol. 16. – № 6. – P. 361-374.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМЫ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Резюме. В статье обоснованы основные положения, согласно которым, с одной стороны, целесообразно выделить все стволовые клетки в отдельную систему, с другой стороны, показана интегративная роль системы стволовых клеток в организме. Рассмотрены все аспекты системы стволовых клеток: определение, функция, классификация, внутри- и межсистемная иерархия, возрастные особенности, клинические аспекты, нынешние проблемы и перспективные задачи.

Ключевые слова: стволовые клетки, система, межсистемная иерархия.

MODERN ASPECTS OF THE SYSTEM OF STEM CELLS

Abstract. The paper substantiates the basic principles in accordance with which it is expedient, on the one hand, to isolate all the stem cells into a separate system, whereas, on the other hand, the integrative role of the system of the stem cells in the body is demonstrated. All the aspects of the system of the stem cells have been considered: their definition, function, classification, intra- and intersystem hierarchy, age-related peculiarities, clinical aspects, current problems and long-term goals.

Key words: stem cells, system, intersystem hierarchy.

S.Georgiievskiy Crimean State Medical University (Simferopol')

Надійшла 29.10.2008 р.
Рецензент – проф. К.С.Волков (Тернопіль)