

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акимов Г.А.* Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга. — Л., 1983. — 20 с.
2. *Ардашев В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В.* Прогнозирование развития инфаркта мозга у больных гипертонической болезнью // Клиническая медицина. — 2004. — № 4. — С. 40–43.
3. *Борисов В.А., Попова Г.В., Шмиткова Т.И.* Приоритетность диагностики начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения у молодых пациентов на амбулаторно-санаторном этапе // Вестник новых медицинских технологий. — 2003. — № 3. — С. 75–77.
4. *Гиткина Л.С., Пономарев Е.Н., Евстигнев В.В., Шалькевич В.Б.* Адаптация клинической классификации сосудистых поражения мозга к международной статистической классификации болезней X пересмотра // Медицинские новости. — 2000. — № 6. — С. 3–10.
5. *Дильман В.М.* Большие биологические часы. — М.: Знание, 1981. — 208 с.
6. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие. — Одесса, 1999. — 257 с.
7. *Жарова Е.А., Насонова Е.Л., Вильчинская М.Ю., Масенко В.П.* Показатели гуморального иммунитета и сосудистая реактивность у больных гипертонической болезнью с повышенным уровнем липидов в крови // Терапевт. архив. — 1993. — № 4. — С. 32–34.
8. *Крыжановский Г.Н.* Общая патофизиология нервной системы. — М.: Медицина, 1997. — 252 с.
9. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). — Женева: ВОЗ, 1995. — Т. 1, Ч. 1). — С. 315, 510–511.
10. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике. — М.: Медицина, 1987. — 367 с.
11. *Новиков Д.К., Новикова В.И.* Оценка иммунного статуса. — М., 1996. — 286 с.
12. *Осипов С.Г., Турлубеков К.К., Тутов В.Н.* Подавление агрегации тромбоцитов иммунными комплексами // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1983. — № 2. — С. 21–23.
13. *Отева Э.А., Масленников А.Б., Николаева А.А.* Проблемы патогенеза атеросклероза, региональные аспекты // Терапевт. архив. — 1997. — № 1. — С. 20–22.
14. *Подзолков В.И., Самойленко В.В., Удовиченко А.Е.* Иммунологические механизмы патогенеза артериальных гипертензий // Клиническая медицина. — 1996. — № 6. — С. 11–14.
15. *Скворцова В.И., Платонова И.А., Творогова Т.В., Волковенко О.В.* Влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, ренин-ангиотензиновой и тиреоидной гормональной системы на формирование дисциркуляторной энцефалопатии // Невропатология и психиатрия. — 2003. — № 12. — С. 26–33.
16. *Ткаченко Е.В.* К вопросу об адаптационно-компенсаторных возможностях организма при цереброваскулярной патологии // Врачебное дело. — 2001. — № 3. — С. 85–86.
17. *Шмидт Е.В.* Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Невропатология и психиатрия им. Корсакова. — 1985. — № 9. — С. 1281–1288.
18. *Edward K., Gasque P.* Activation of complement in the central nervous system: roles in neurodegeneration and neuroprotection // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2003. — Vol. 992. — P. 56–71.

Поступила 26.01.2006

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО НЕОАНГИОГЕНЕЗА ПУТЕМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК АУТОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.

А.А. Лызиков

Гомельский государственный медицинский университет

В статье рассмотрены различные варианты индукции терапевтического ангиогенеза при критической ишемии нижних конечностей. Изложены основные закономерности и результаты различных подходов.

Ключевые слова: терапевтический неоангиогенез, стволовые клетки костного мозга, стволовые клетки периферической крови.

SOME ASPECTS OF THERAPEUTIC NEOANGIOGENESIS BY AUTOGENOUS BONE MORROW CELL GRAFTING IN CASE OF CRITICAL LIMB ISCHEMIA

A.A. Lyzikov

Gomel State Medical University

Different ways of therapeutic neoangiogenesis in case of chronic limb ischemia are reviewed. Basic results and pathways are in the article.

Key words: therapeutic neoangiogenesis, bone marrow stem cells, peripheral blood stem cells.

Введение

Кровеносные сосуды первично состоят из двух типов клеток — эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток. В то время, как исследования, посвященные развитию ангиогенеза, были преимущественно сфокусированы на этих двух типах клеток, недавние разработки показали влияние костного мозга на этот процесс как во взрослом организме, так и на стадии эмбриона. Следуя порядку развития эндотелиальной линейки, костномозговые ангиобласты формируют примитивные артериальные и венозные сплетения в процессе, который называется васкулогенез. Эти примитивные сосуды впоследствии развиваются в функциональную сеть в процессе ангиогенеза (развитие и создание анастомозов ранее существующих сосудов) и путем ремоделирования и мускуляризации (артериогенез) вновь сформированных сосудов [1].

Доклинические испытания показали, что ангиогенные факторы роста активизируют развитие коллатеральных сосудов в процессе т.н. «терапевтического ангиогенеза» [2]. Ангиогенез может быть индуцирован либо при помощи белковых факторов роста, либо при помощи генов, кодирующих эти протеины. Немногочисленные клинические исследования, посвященные изучению этих вариантов, показали, что оба подхода являются безопасными. Однако значительно более масштабные работы необходимы для определения степени вероятности таких явлений, как «патологический ангиогенез» (например, малигнизация) и побочных эффектов этих факторов (например, воздействие на почки) [3]. Влияние перизндотелиального матрикса, перицитов, гладкомышечных клеток в комбинации с различными ростовыми факторами на развитие первичных сосудов является объектом дальнейших исследований [4].

Было выявлено участие эндотелиальных прогениторных клеток CD34+ фракции периферической крови взрослого человека в постнатальной неоваскуляризации после мобилизации из костного мозга [5, 6, 7]. Есть сообщения [7, 8] об увеличении плотности капилляров при критической ишемии конечности при воздействии мононуклеарных клеток, выделенных из периферической крови взрослого человека или пуповинной крови. Клетки стромы костно-

го мозга обладают многими характеристиками стволовых клеток мезенхимальных тканей, а также секретируют широкий спектр ангиогенных цитокинов [9], повышая возможность того, что имплантация костномозговых клеток в ишемизированную конечность улучшит ангиогенез путем стимуляции эндотелиальных прогениторных клеток совместно с ангиогенными цитокинами или факторами. В экспериментальных исследованиях было показано, что имплантация мононуклеарных клеток костного мозга в ишемизированную конечность [7] или миокард [10, 11] усиливают развитие коллатеральных сосудов с внедрением эндотелиальных прогениторных клеток в новые капилляры, а также увеличение локальных концентраций ангиогенных факторов (основной фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия и ангиопоэтин-1) или ангиогенных цитокинов (интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли- α) в месте трансплантации. В ишемизированных тканях, подвергшихся трансплантации, не наблюдалось ни повреждения тканей воспалительными цитокинами из инъецированных клеток, ни дифференциации в другие линии, такие как остеобласты или фибробласты. На основании результатов этих экспериментальных исследований были проведены клинические испытания, результаты которых отражены в этом обзоре.

Терапевтический ангиогенез при ишемии нижних конечностей путем ауто-трансплантации клеток костного мозга

CD34+ гематопозитические стволовые клетки, включая эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), играют ключевую роль в формировании неокангиоцитов [4, 5]. Хотя CD34-клетки усиливают опосредованный CD34+ ангиогенез [4], механизм этого явления остается невыясненным. Поскольку мононуклеарные клетки костного мозга включают как CD34+, так и CD34-пулы, возникло предположение, что эти клеточные фракции могут секретировать ангиогенные факторы, усиливающие ангиогенез, наряду с ЭПК. Интересен тот факт, что было обнаружено свойство CD34-клеток вырабатывать мРНК основного фактора роста фибробластов значительно более чем мРНК фактора роста эндотелия, которого, в свою очередь, было больше, чем ангиопоэтина-1, но не ангиопоэтина-2, тогда как

CD34+ клетки преимущественно секретировали ангиопоэтин-2. Эти данные позволили предположить, что мононуклеарные клетки костного мозга обладают естественной возможностью как предоставлять ЭПК, так и секретировать различные ангиогенные факторы или цитокины. Аутотрансплантация клеток костного мозга в ишемизированные конечности кролика или крысы улучшает формирование коллатеральных сосудов, а имплантированные клетки включались в структуру неокapилляров [7, 12]. В месте имплантации не было выявлено ни повреждения тканей воспалительными цитокинами из инъецированных клеток, ни дифференциации в клетки других линий, таких как фибро- или остеобласты [7, 10]. На основании этих экспериментальных исследований был проведен ряд клинических испытаний для определения терапевтического потенциала имплантации мононуклеарных клеток костного мозга при хронической критической ишемии нижних конечностей [13].

При последующем наблюдении было выявлено улучшение ишемического статуса (лодыжечно-плечевой индекс, содержание кислорода в тканях, шкала боли покоя, дистанция безболевой ходьбы, заживление ишемических язв) в срок более 24 недель [13]. Ангиография показала значительное улучшение видимого коллатерального русла у 60% пациентов.

Для понимания клинического потенциала терапевтического ангиогенеза важно определить конечную цель: рост новых капилляров (васкулогенез) или развитие уже существующих коллатералей (ангиогенез). Для выживания вновь сформированных сосудов необходимо их ремоделирование и развитие гладкомышечной оболочки [14]. Учитывая сложность формирования сосудов, терапия с использованием только ангиогенных факторов может привести к развитию неполноценных эндотелиальных трубок [3]. Было обнаружено, что CD34-фракция мононуклеарных клеток костного мозга синтезирует не только ангиогенные ростовые факторы, но и ангиопоэтин-1, который, как известно, играет важную роль в созревании и развитии сосудистой системы. В последнее время было показано влияние ЭПК или CD34+ клеток на индукцию ангиогенеза в ишемизированных конечностях [6, 7]. Таким образом, эффективность имплантации мононуклеарных клеток

костного мозга определяется как влиянием ЭПК (CD34+ фракция), так и многочисленными ангиогенными факторами (CD34-фракция). Такая комбинированная терапия может привести к формированию стабильной капиллярной сети, что приведет к улучшению состояния на срок более 12 месяцев.

Терапевтический ангиогенез при помощи мононуклеарных клеток, выделенных из периферической крови, в лечении хронической критической ишемии нижних конечностей

Мононуклеарные клетки периферической крови [15], полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) [16] и тромбоциты [17] синтезируют и выделяют большие количества фактора роста эндотелия (ФРЭ), также как и тромбоцитарного фактора роста, которые, как известно, активно участвуют в стабилизации сосудов перicyтами [18]. В ряде исследований мононуклеарные клетки периферической крови использовались в качестве контроля для сравнения их ангиогенных эффектов с мононуклеарными клетками костного мозга при критической ишемии конечностей [13]. Было определено умеренное улучшение ишемического состояния, что подтвердило потенциальный ангиогенный эффект мононуклеарных клеток периферической крови. Н. Matsuura et al. в своих исследованиях с использованием иммунодефицитных мышей продемонстрировал, что внутримышечная имплантация мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) человека улучшает формирование неокapилляров посредством МКПК-опосредованного ФРЭ-зависимого механизма, тогда как ПМЯЛ ингибируют этот вариант ангиогенеза посредством вырабатываемой ими нейтрофильной эластазы [7]. Напротив, Minamino et al. [19] сообщили, что внутримышечная имплантация МКПК индуцирует более значительное увеличение АД в конечности и более выраженное улучшение ишемического статуса по сравнению с более ранними исследованиями [13], предположив, что эффективность ангиогенной терапии МКПК может зависеть от степени выраженности ишемии. Inaba et al. [20] продемонстрировали, что внутримышечная имплантация CD 34+ клеток, выделенных из МКПК, также улучшает кровоснабжение пораженной конечности; однако ангиогенный эффект в этом случае слабее, чем при имплантации МКПК.

Результаты этих исследований [13] позволяют сделать вывод о пригодности ангиогенной терапии с использованием компонентов периферической крови для лечения критической ишемии нижних конечностей. Поскольку в вышеизложенных исследованиях варьировал ишемический статус конечности и количество имплантируемых клеток, возникает необходимость дальнейших исследований по изучению эффективности CD34+ клеток и МКПК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carmeli P., Luttun A. The emerging role of the bone marrow-derived stem cells in (therapeutic) angiogenesis // *Thromb Haemost.* — 2001. — Vol. 86. — P. 289–297.
2. Isner M., Asahara T. Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization // *J Clin Invest.* — 1999. — Vol. 103. — P. 1231–1236.
3. Simons M., Bonow R.O., Chronos N.A. et al. Clinical trial in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 73–89.
4. Ferrara N., Alitalo K. Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors // *Nat Med.* — 1999. — № 5. — P. 1359–1364.
5. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis // *Science.* — 1997. — Vol. 275. — P. 964–967.
6. Asahara T., Masuda H., Takahashi T. et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization // *Circ Res.* — 1999. — Vol. 85. — P. 221–228.
7. Iba O., Matsubara H., Nozawa Y. et al. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2019–2025.
8. Kalka C., Masuda H., Takahashi T. et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 3422–3427.
9. Prockop D.J. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues // *Science.* — 1997. — Vol. 276. — P. 71–74.
10. Kamihata H., Matsubara H., Nishiue T. et al. Implantation of autologous bone marrow cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side-supply of angioblasts, angiogenic ligands and cytokines // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 1046–1052.
11. Kamihata H., Matsubara H., Nishiue N. et al. Improvement of collateral perfusion and regional function by catheter-based implantation of peripheral blood mononuclear cells into ischemic hibernating myocardium // *Arterioscler Thromb Vase Biol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 1804–1810.
12. Shintani S., Murohara T., Ikeda H. et al. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 897–903.
13. Tateishi-Yuyama E., Matsubara H., Murohara T. et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 427–435.
14. Carmeliet P. VEGF gene therapy: stimulating angiogenesis or angioma-genes? // *Nat Med.* — 2000. — № 6. — P. 1102–1103.
15. Salven P., Orpana A., Joensuu P. Leukocytes and platelets of patients with cancer contain high levels of vascular endothelial growth factor // *Clin Cancer Res.* — 1999. — № 5. — P. 487–491.
16. Gaudry M., Bregerie O., Andrieu V. et al. Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils // *Blood.* — 1997. — Vol. 90. — P. 4153–4161.
17. Wartiovaara U., Salven P., Mikkola H. et al. Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation // *Thromb Haemost.* — 1998. — Vol. 80. — P. 171–175.
18. Folkman J., D'Amore P.A. Blood vessel formation: what is its molecular basis? // *Cell.* — 1996. — Vol. 87. — P. 1153–1155.
19. Minamino T., Toko H., Tateno K. et al. Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 2083–2084.
20. Inaba S., Egashira K., Komori K. Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 2083–2084.

Поступила 06.03.2006

УДК 616.833–002–031.14:616.72–002

К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (обзор литературы)

Е.А. Гуцева

Гомельский государственный медицинский университет

Полиневропатия — множественное поражение периферических нервов различной этиологии с характерным симметричным нарушением движений в конечностях, чувствительности и