

7.Kondziolka D., Wechsler L., Goldstein S. et al. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology* 2000; 55: 565–9.

8.Nelson P.T., Kondziolka D., Wechsler L. et al. Clonal human (hNT) neuron grafts for stroke therapy: neuropathology in a patient 27 months after implantation. *Am. J. Pathol.* 2002; 160:1201–6.

9.Savitz S.I., Dinsmore J., Wu J. et al. Neurotransplantation of fetal porcine cells in patients with basal ganglia infarcts: a preliminary safety and feasibility study. *Cerebrovasc. Dis.* 2005; 20: 101–7.

10.Tateishi-Yuyama E., Matsubara H., Murohara T. et al. Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 427–35.

11.Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circ.* 2002;106: 1913–8.

12.Chen J., Li Y., Wang L. et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Stroke*

2001; 32: 1005–11.

13.Li Y., Chen J., Chen X.G. et al. Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: neurotrophins and functional recovery. *Neurology* 2002; 59: 514–23.

14.Zhao L.R., Duan W.M., Reyes M. et al. Human bone marrow stem cells exhibit neural phenotypes and ameliorate neurological deficits after grafting into the ischemic brain of rats. *Exp. Neurol.* 2002; 174: 11–20.

15.Chen J., Zhang Z.G., Li Y. et al. Intravenous administration of human bone marrow stromal cells induces angiogenesis in the ischemic boundary zone after stroke in rats. *Circ. Res.* 2003; 92: 692–9.

16.Massengale M., Wagers A.J., Vogel H., Weissman I.L. Hematopoietic cells maintain hematopoietic fates upon entering the brain. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 1579–89.

17.Chen X., Li Y., Wang L. et al. Ischemic rat brain extracts induce human marrow stromal cell growth factor production. *Neuropathology* 2002; 22: 275–9.

18.Borlongan C.V., Hadman M., Sanberg C.D., Sanberg P.R. Central nervous system entry of peripherally injected umbilical cord blood cells is not required for neuroprotection in stroke. *Stroke* 2004; 35:2385–9.

Подготовил Д.С. Станков
по материалам *Ann. Neurol.* 2005; 57: 874–82

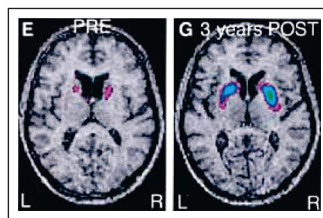
Изучение выживания и дифференцировки аллогенных фетальных клеток, трансплантированных в головной мозг пациентам с болезнью Паркинсона – результаты исследования аутопсийного материала

Первая трансплантация фетальной нервной ткани в головной мозг пациентам с болезнью Паркинсона (БП) была выполнена в клинике в 1987 году группой Lindvall O. в Lund University Hospital (Sweden) [1, 2]. С тех пор сразу в нескольких центрах мира были начаты клинические испытания метода стереотаксической нигростриальной трансплантации фетальной нервной ткани. Европейская программа NECTAR (Network of European CNS Transplantation And Restoration), призванная оценить клиническую эффективность метода, была начата в 1990 году и включала около 40 клинических групп. В результате этих испытаний были сделаны выводы, что фетальные аллогенные нигральные нейроны приживаются без выраженного иммунного ответа, реиннервируют окружающий стриатум головного мозга хозяина (человека), вызывают образование и выброс дофамина и обеспечивают улучшение моторной функции [2, 3, 6].

Однако, в двух двойных-слепых, плацебо-контролируемых (пациенты были ложнооперированы) испытаниях, спонсируемых NIH в США, не было выявлено значимых различий в улучшении моторной функции между группами и неожиданно были получены побочные эффекты у некоторых пациентов [4, 5]. Первые морфологические исследования, подтверждающие долговременное выживание пересаженных клеток и частичную реиннервацию нигростриальной области хозяина, были выполнены в 1995 году на аутопсийном материале головного мозга пациентов, подвергшихся процедуре. Эти же данные были подтверждены в более современных исследованиях Olanow C.W. [5] и Freed C.R. [4]. Все эти исследования анализировали судьбу фрагментов тканевого трансплантата, но не суспензии нейроцитов, подвергшихся предварительной энзиматической обработке и культивированию. Однако, именно по причине применения различных видов трансплантатов ряд исследователей видит разницу, полученную в клинических исследованиях независимых групп. Таким образом, использование тканевого или

суспензионного трансплантата остаётся нерешённым вопросом клинической нейротрансплантации.

В журнале *Brain* опубликованы результаты патоморфологического исследования аутопсийного материала головного мозга пациентов с БП, получивших суспензионный нейротрансплантат более 3-х лет назад.



Продукция дофамина по данным F-18-DOPA позитронно-эмиссионной томографии головного мозга. Слева – до лечения, справа через 3 года после трансплантации. Из *Brain* 2005; 128: 1498–510

Анализу подвергли ткань головного мозга 2-х реципиентов, получивших трансплантацию фетальных клеток и умерших от осложнений острого инфаркта миокарда через 3 года 8 месяцев и 4 года 4 месяца после вмешательства. Важно, что в этом исследовании пересаживали суспензию клеток, выделенную энзиматически (из ткани среднего мозга 6–9 недельных эмбрионов), предварительно культивированных в среде с факторами роста (GDNF). Трансплантации выполняли стереотаксически билатерально в несколько точек по разным траекториям в области стриатума (путамен) и чёрной субстанции. Первый пациент получил 3,2 млн клеток, второй – 4,8 млн (оба – от 3-х эмбрионов). После трансплантации оба пациента продемонстрировали клиническое улучшение и признаки синтеза дофамина в области трансплантации. Авторы подсчитали количество дофамин-нейронов. Большая часть донорских клеток (40–60%) имела фенотип



допамин-нейронов двигательной зоны стриатума нормального мозга человека (Calbindin-/Girk2+). Допамин-нейроны трансплантата находили в каждом канале введения клеток и в виде скоплений – в местах графтинга. Общее количество таких нейронов составляло около 120–200 тысяч. Несмотря на то, что пациенты принимали иммуносупрессоры (циклоsporин А) в течение полугода после трансплантации, были выявлены лишь признаки небольшого скопления (появления так называемых «рубцов») CD45+ клеток активированной микроглии (GFAP+) и единичные макрофаги. Эти данные противостоят морфологическим данным, полученным в исследовании Freed C.R. [4], где была выявлена выраженная микроглиальная реакция и повышенная экспрессия MHC-II (генов гистосовместимости) при трансплантации фрагментов ткани.

Таким образом, в исследовании было показано, что фетальные нейроны, трансплантированные в головной мозг пациентов с болезнью Паркинсона, длительно выживают (более 3–4 лет). Клетки продуцируют терапевтический уровень допамина и реиннервируют путамен хозяина без побочных эффектов. Авторы указывают, что после трансплантации в область путамена выживаемость допамин+ клеток составила 15–30%, а трансплантата области чёрной субстанции – 4–8%. Хороший эффект трансплантации авторы объясняют применением метода прекультивирования суспензии нейронов в среде с GDNF и введения именно суспензии клеток,

а не фрагментов ткани, как это было выполнено в двух предыдущих исследованиях. Кроме того, в этом исследовании впервые было проанализировано состояние трансплантата после графтинга в область чёрной субстанции. Общее число выживших допамин+ нейронов было значительно выше, чем их примерное количество в твёрдых трансплантатах, указанное авторами [4, 5]. Авторы исследования указывают, что применение подобного метода заместительной клеточной трансплантации не имеет побочных эффектов и может быть терапевтически выгодным даже у пациентов на далеко зашедших стадиях заболевания с анамнезом более 10 лет. Например, у одного пациента было достигнуто долговременное восстановление синтеза допамина слева на 65% и справа – на 88% от нормального уровня.

После испытаний метода нейротрансплантации для лечения болезни Паркинсона Olanow [5] и Freed [4], его клиническая судьба была поставлена под сомнение. Однако, тщательные морфологические исследования постмортальных трансплантатов в головном мозге реципиентов показывают, что метод «работает» и может быть клинически выгодным для большинства пациентов. Такие исследования указывают клиницистам, какой именно протокол нейротрансплантации оптимален и может служить методом выбора. Дискуссия о клинической судьбе и перспективах метода представлена в недавнем обзоре [2].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Lindvall O., Brundin P., Widner H. et al. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science* 1990; 247: 574–7.
2. Winkler C., Kirik D., Bjorklund A. Cell transplantation in Parkinson's disease: how can we make it work? *Trends Neurosci.* 2005; 28: 86–92.
3. Dunnett S.B., Bjorklund A., Lindvall O. Cell therapy in Parkinson's disease – stop or go? *Nat Rev. Neurosci.* 2001; 2: 365–9.
4. Freed C.R., Greene P.E., Breeze R.E. et al. Transplantation of embryonic

dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 710–9.

5. Olanow C.W., Goetz C.G., Kordower J.H. et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2003; 54: 403–14.

6. Kordower J.H., Freeman T.B., Snow B.J. et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1118–24.

Подготовил А.В. Берсенов
по материалам *Brain* 2005; 128: 1498–510;
doi:10.1093/brain/awh510

Трансплантация клеток костного мозга пациентам с травмой спинного мозга – результаты пилотного клинического исследования в Южной Корее

Травма позвоночника, осложненная повреждением спинного мозга в виде его компрессии, разможнения, частичного или полного разрыва, является одной из актуальных медико-социальных проблем современной медицины, поскольку ведёт к глубокой инвалидизации пострадавших. Последствия травмы спинного мозга (ТСМ) чаще всего проявляются вялым или спастическим параличом, в лучшем случае – парезом конечностей и дисфункцией тазовых органов. В настоящее время не существует действительно эффективных методов лечения травматического повреждения спинного мозга, особенно когда после травмы прошли месяцы и годы [1].

В последние годы были испытаны различные методы клеточной нейротрансплантации для коррекции ТСМ в клинике [2]. Для этого применяли трансплантацию поддерживающих клеток «обонятельного эпителия» [3], активированных

макрофагов [4], фетальных нейронов [5] и клеток костного мозга [6].

В прошлом году на ежегодной конференции American Society for Neurotransplantation and Repair был представлен первый доклад по результатам аутологичной трансплантации клеток костного мозга для лечения ТСМ в Motol Hospital (Prague) [6]. От 10 до 147 млн CD34+ клеток костного мозга вводили в позвоночные артерии 9-ти пациентам с различными уровнями повреждения. У 6-ти из 9-ти пациентов было отмечено улучшение через 3–6 месяцев после трансплантации клеток [2, 6].

В недавнем номере журнала *Tissue Engineering* опубликованы результаты клинического исследования по эффективности трансплантации клеток костного мозга в область повреждения спинного мозга в сочетании с терапией гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим