

происходит выделение и культивирование клеток перед трансплантацией. Кроме того, нет данных по эффективности фетальных ООК в экспериментальных моделях TCM.

Эксперты заключают, что все заявленные результаты трансплантации ООК в клинике доктора Hongyun Huang недостоверны. Метод имеет серьезные осложнения и может быть опасен для пациентов. Так, имеется прошлогоднее сообщение в Detroit Free Press, что, по крайней мере, 3 пациента с TCM и 10 пациентов с боковым амиотрофическим склерозом умерли от осложнений метода, применяемого в Китае доктором Huang [8]. Авторы призывают клиницистов из других стран не направлять своих пациентов на лечение в клинику Huang.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Станков Д.С., Катунян П.И., Крашенинников М.Е., Онищенко Н.А. Нейротрансплантация в лечении травмы спинного мозга. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2003; 1: 44–52.
2. Cyranoski D. Patients warned about unproven spinal surgery. Nature 2006; 440: 850–1.
3. Huang H., Chen L., Wang H. et al. Influence of patients' age on functional recovery after transplantation of olfactory ensheathing cells into injured spinal cord injury. Chin. Med. (Engl) 2003; 116: 1488–9.
4. Steeves J.D., Fawcett J., Tuszynski M. Report of international clinical trials workshop on spinal cord injury February 20–21, 2004. Spinal Cord 2004; 42: 591–7.

В связи с предоставлением недостоверной информации и неоправданной коммерцией, всю деятельность клиники Huang следует считать международным мошенничеством. Эффективность метода трансплантации ООК при TCM остается дискуссионной и должна быть показана в испытаниях, соответствующих международным критериям. В частности, в настоящее время эксперты разрабатывают международные стандарты для проведения клинических испытаний методов клеточной трансплантации при TCM, в частности [9] и в неврологии вообще [10]. Статья показывает пример современного подхода к экспертизе и необходимости разработки требований к проведению клинических испытаний в клеточной трансплантационной медицине в целом.

5. Cyranoski D. Paper chase. Nature 2005; 437: 810–1.
6. Curt A., Dietz V. Controversial treatments for spinal cord injuries – first reply [correspondence]. Lancet 2005; 5: 841.
7. Guest J., Herrera L., Qian T. Rapid recovery of segmental neurological function in a tetraplegic patient following transplantation of fetal olfactory bulb-derived cells. Spinal Cord 2006; 44(3): 135–42.
8. Anstett P. We have to overcome this hope barrier. Detroit Free Press, June 7, 2005.
9. Anderson D., Beattie M., Blesch A. et al. Recommended guidelines for studies of human subjects with spinal cord injury. Spinal Cord 2005; 43: 453–8.
10. Rosenberg R.N. World Federation of Neurology position paper on human stem cell research. J. Neurol. Sci. 2006; 243(1–2): 1–2.

Подготовил А.В. Берсенев
по материалам Neurorehabil. Neural Repair 2006; 20: 5–13

Создание и трансплантация тканеинженерного мочевого пузыря в клинике – итоги десятилетних исследований

Одной из нерешенных проблем урологии является гиперрефлекторный неадаптированный мочевой пузырь (ГНМП). При этом состоянии нарушается иннервация мышц мочевого пузыря, что приводит к стойкому повышению внутрипузырного давления, снижению функционального объема органа и возникновению пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса (ПМЛР), учащению (до 25 раз) количества мочеиспусканий и, как следствие, сморщивание мочевого пузыря с полной утратой функционально значимого объема и возможным исходом в хроническую почечную недостаточность. Основная причина возникновения патологии – порок развития позвоночника и спинного мозга – миелодисплазия [1, 2, 8].

Консервативное лечение пациентов, как правило, не приводит к желаемым результатам. Оперативное лечение сводится в настоящее время к так называемой расширяющей цистопластике – заменой большей части стенки мочевого пузыря трансплантатом, созданным из тонкой кишки. С помощью такой процедуры удается восстановить возрастной объем мочевого пузыря, корригировать ПМЛР [3, 4]. Однако, после операции пациенты не способны к самостоятельному мочеиспусканию, а выведение мочи осуществляется искусственным путем (катетером через аппендикостому). Кроме того, кишечная стенка продуцирует секрет и слизь в соответствии с пищевыми ритмами, что приводит к хроническому воспалению и образованию конкрементов. Поэтому пациенты с ГНМП социально дезадаптированы.

Современное развитие биотехнологии и тканевой инженерии дает надежду на развитие технологии создания биоискусственного мочевого пузыря с использованием тканей, не относящихся к пищеварительной системе. В экспериментальных исследованиях была показана возможность использования аутогенных клеток переходного эпителия мочевого пузыря и миобластов (миогенных предшественников, включая мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки) для реконструкции полнослойной стенки мочевого пузыря [5, 7]. В экспериментах на собаках была показана эффективная работа мочевого пузыря с тканеинженерной вставкой, позволившей увеличить эффективный объем мочевого пузыря и обеспечить нормальный акт мочеиспускания со значительными интервалами [6]. Накопление значительного экспериментального материала по тканеинженерной реконструкции мочевого пузыря послужило предпосылкой для начала клинических испытаний метода.

Энтони Атала (A. Atala), возглавлявший отделение детской урологии в Бостонской детской больнице (Children's Hospital Boston, Department of Urology) начал клинические испытания метода более 10 лет назад. В недавнем номере журнала Lancet группа Аталы представила результаты клинического применения клеточного биотрансплантата – эквивалента стенки мочевого пузыря у 7 детей с миеломенингоцеле, гиперрефлекторным мочевым пузырем, характеризующимися частотой мочеиспусканий более 25 раз в сутки.

За все время исследования не удалось создать достоверных рандомизированных групп пациентов, поскольку



первичное использование децеллюлированной матрицы мочевого пузыря с нанесенными на них клетками без окутывания сальником не принесло удовлетворительных клинических результатов (3 пациента). Окутывание трансплантата сальником значительно улучшило приживление трансплантата (1 пациент), а применение комплекса децеллюлированной матрицы мочевого пузыря в сочетании с биополимером PGA и васкуляризацией сальником позволило значительно улучшить клинические результаты. Все пациенты перед лечением проходили полное уродинамическое обследование. Во время цистоскопии производилось взятие клеточного материала путем биопсии стенки мочевого пузыря с захватом слизистой и мышечной оболочки.

Полученный материал доставлялся в лабораторию, где из него получали два типа культуры клеток — мышечных и переходного эпителия мочевого пузыря. После получения достаточной клеточной массы культура наносилась на биоматериал (PGA) и аллогенную бесклеточную матрицу мочевого пузыря (подслизистая оболочка). Размер конструкции был достаточен для создания мочевого пузыря объемом до 150 см³. Общее время от момента получения исходного материала до трансплантации составляло 6–7 недель. Через лапаротомический доступ конструкция была анастомозирована с шейкой нативного мочевого пузыря (без его удаления) и окутана со всех сторон сальником. Такой протокол был

применен у 4 пациентов. В дальнейшем пациенты проходили контрольное урологическое обследование.

У всех пациентов удалось добиться увеличения объема мочевого пузыря, улучшения уродинамики и внутрипузырного давления. Лучшие результаты отмечены у пациентов, которым было произведено обертывание сальника матрицей из коллагена и PGA. При гистологическом исследовании образцов было отмечено, что во всех случаях стенка органа состояла из слизистой — типичного уротелия мочевого пузыря и мышечного слоя. Явлений метаплазии и неоплазии выявлено не было. Среднее время наблюдения составило 46 месяцев.

Этим исследованием группа Э. Аталы произвела революцию в мире детской и взрослой урологии, показав возможность помощи пациентам с пороками развития и заболеваниями мочевого пузыря, нуждающимся в цистопластике и обреченным на мучительную, социально неадаптированную жизнь. Хочется отметить, что началу применения данной технологии в клинике предшествовали длительные экспериментальные исследования [5–7], которые продемонстрировали возможность получения достаточного количества аутогенного клеточного материала, эффективность и безопасность методики на лабораторных животных. Безусловно, это величайшее событие в тканевой инженерии, служащей одним из эффективных инструментов современной регенеративной медицины.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Вишневский Е.Л. Диагностика и лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей. В кн: Игнатов С.И., Игнатова М.С. Лечение соматических заболеваний у детей. М.: СТАРКО; 1996: 165–76.
2. Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: Медицина; 1989: 383.
3. Джавад-Заде М.Д., Абдуллаев К.И. Незаторможенный мочевой пузырь у детей. Клиника, диагностика и лечение. Метод. рекомендации. Баку; 1985: 26.
4. Джавад-Заде М.Д., Абдуллаев К.И., Акперов и др. Патогенез и лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса при незаторможенном мочевом пузыре

у детей. Урология и нефрология 1986; 3: 3–8.

5. Chung S.Y., Krivorov N.P., Rausei V. et al. Bladder reconstitution with bone marrow derived stem cells seeded on small intestinal submucosa improves morphological and molecular composition. J. Urol. 2005; 174(1): 353–9.

6. Falke G., Caffaratti J., Atala A. Tissue engineering of the bladder. World J. Urol. 2000; 18(1): 36–43.

7. Fraser M., Thomas D.F., Pitt E. et al. A surgical model of composite cystoplasty with cultured urothelial cells: a controlled study of gross outcome and urothelial phenotype. BJU Int. 2004; 93(4): 609–16.

8. Wein A.J. Diagnosis and treatment of the overactive bladder. Urology 2003; 62(5 Suppl 2): 20–7.

Подготовил А.В. Волков
по материалам Lancet 2006; 367: 1241–6

Трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток для лечения реакции «трансплантат против хозяина»

В настоящее время основным и практически безальтернативным подходом к лечению лейкоза является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [1, 2]. Однако высокая смертность в результате таких пересадок связана с развитием тяжелых форм реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). До сих пор не разработано достаточно эффективных протоколов лечения и профилактики острой РТПХ, резистентной к стероидным препаратам [3].

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), полученные из костного мозга взрослого организма, в определенных *in vitro* и *in vivo* условиях способны дифференцироваться в различные мезенхимные производные [4, 5]. Известно, что аллогенные ММСК не обладают

иммуностимулирующими свойствами *in vitro*: они не индуцируют пролиферацию лимфоцитов в реакции смешанной культуры и не являются мишенями для действия NK-клеток [6, 7]. Кроме того, *in vitro* исследования демонстрируют иммуносупрессивные свойства ММСК, что делает их весьма привлекательным объектом с точки зрения иммунокорригирующей терапии аутоиммунных реакций и реакций отторжения трансплантата [8].

В журнале Transplantation опубликованы результаты I фазы клинических испытаний метода трансплантации ММСК в качестве терапии острой, резистентной к лекарственному воздействию РТПХ у больных лейкозом и солидным раком после трансплантаций ГСК или инфузий донорских лейкоцитов. Исследование проводилось группой Ringdén в