

функционирующей иммунной системе, тем более, что все вышеописанные клетки были удалены из трансплантата.

Корейские исследователи начали клиническую программу по трансплантации стволовых клеток ПК для лечения TCM

ЛИТЕРАТУРА:

1. Берсенев А.В. Перспективы использования клеток пуповинной крови для терапии негематологических заболеваний. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. [http://celltranspl.ru/journal/publications/?MESSAGES\[1\]=SHOW_PUBLICATION&PUBLICATION_ID=812](http://celltranspl.ru/journal/publications/?MESSAGES[1]=SHOW_PUBLICATION&PUBLICATION_ID=812)
2. Paralyzed woman walks again after stem cell therapy. World – AFP, November 28, 2004. http://www.cordblood.com/cord_blood_news/stem_cell_news/a_paralyzed.asp
3. Jeong J.A., Gang E.J., Hong S.H. et al. Rapid neural differentiation of human cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Neuroreport*. 2004; 15: 1731–4.
4. Kuh S.U., Cho Y.E., Yoon D.H. et al. Functional recovery after human umbilical cord blood cells transplantation with brain-derived neurotrophic factor into the spinal cord injured rat. *Acta Neurochir. (Wien)* 2005; 147: 985–92.
5. Zhao Z.M., Li H.J., Liu H.Y. et al. Intraspinal transplantation of CD34⁺ human umbilical cord blood cells after spinal cord hemisection injury improves functional

recovery in adult rats. *Cell Transplant*. 2004; 13: 113–22.

6. Mareschi K., Biasin E., Piacibell W. et al. Isolation of human mesenchymal stem cells: bone marrow versus umbilical cord blood. *Haematologica* 2001; 86:1099–100.
7. Wexler S.A., Donaldson C., Denning-Kendall P. et al. Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal 'stem' cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 368–74.
8. Lee O.K., Kuo T.K., Chen W.M. et al. Isolation of multi-potent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood* 2004; 103: 1669–75.
9. Knoller N., Auerbach G., Fulga V. et al. Clinical experience using incubated autologous macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: phase I study results. *J. Neurosurg. Spine* 2005; 3: 173–11.
10. Hashimoto M., Nitta A., Fukumitsu H. et al. Inflammation-induced GDNF improves locomotor function after spinal cord injury. *Neuroreport*. 2005; 16: 99–102.
11. Schwartz M., Yoles E. Macrophages and dendritic cells treatment of spinal cord injury: from the bench to the clinic. *Acta Neurochir. Suppl.* 2005; 93: 147–50.

Подготовил А.В. Берсенев
По материалам *Cytotherapy* 2005; 7: 368–73

Судороги и кома как осложнения, связанные с токсичностью криопротектора (ДМСО) при инфузии гемопоэтических клеток в клинике трансплантации костного мозга

Диметилсульфоксид (ДМСО) до сих пор остаётся общепринятым и самым распространённым криопротектором во всём мире, в том числе и для криоконсервирования гемопоэтических клеток в клинике трансплантации костного мозга (ТКМ). В связи с высокой токсичностью этого вещества в клинике ТКМ был описан ряд осложнений, в том числе и такие тяжёлые, как энцефалопатия [1,2] и дыхательная недостаточность [3].

В журнале *Leukemia & Lymphoma*, бельгийскими авторами описано новое наблюдение возникновения судорог и комы, связанных с токсичностью ДМСО после аутотрансплантации гемопоэтических клеток.

Пациенту 49 лет выполняли трансплантацию мобилизованных гемопоэтических аутоклеток по поводу рецидива лимфомы. При инфузии «неотмытых» клеток, содержащих 10% ДМСО, наблюдали возникновение тонико-клонических судорог. Пациента перевели в палату интенсивной терапии, где судороги были купированы. Инфузию оставшегося трансплантата проводили после 2-кратной отмывки клеток, осложнений не наблюдали. Через 17 дней, в связи с отсутствием энgraфтинга было решено выполнить повторную трансплантацию аутоклеток, криоконсервированных 4 года назад. При выполнении повторной трансплантации клетки были дважды отмыты от криопротектора, однако у пациента вновь развились генерализованные судороги и кома. Пациент находился в коме по шкале Глазго (GSC) < 7 на искусственной вентиляции лёгких. Инструментальные

методы (электроэнцефалография, компьютерная и магнитно-резонансная томография) подтвердили наличие тяжёлой энцефалопатии. Через 35 дней пациент был переведён из реанимации в общую палату. Гематологические данные показали неполную реконституцию костного мозга с восстановлением нормального количества нейтрофилов. Через 3 месяца после трансплантации пациент умер в связи с осложнениями основного заболевания.

Авторы впервые описали картину токсической комы, связанной с токсичностью ДМСО, отличную от энцефалопатии, возникающей при терапии другими веществами и препаратами. Интересно, что авторы наблюдали развитие генерализованных судорог, возникающих немедленно во время инфузии размороженного клеточного трансплантата, без какого-либо отягощённого анамнеза. Данные инструментальных исследований отрицали наличие эпилептогенных очагов в головном мозге. Ранее уже описывались судороги после трансплантации гемопоэтических клеток [1, 2], однако это наблюдение позволило чётко связать и описать ДМСО-вызванную энцефалопатию.

Токсичность криопротектора остаётся актуальной проблемой многих центров ТКМ. Это связано, в том числе, и с тем, что до сих пор не разработаны единые критерии и требования к подготовке размороженного трансплантата гемопоэтических клеток перед инфузией. Так, недавно, ведущая организация в Европе – EBMT (The European Group for Blood and Marrow Transplantation), регулирующая деятельность центров ТКМ,

провела опрос по технике криоконсервации и подготовке аутотрансплантата перед инфузией. Данные, полученные из 97 центров, очень сильно отличались друг от друга как по используемой для криоконсервации концентрации ДМСО, так и по позиции «отмывки трансплантата» перед инфузией. Осложнения, связанные с токсичностью ДМСО, наблюдались с частотой 1 случай из 70 [4].

Основные выводы и рекомендации, основанные на сообщениях о технике криоконсервирования с использованием ДМСО, разморозки и инфузии гемопоэтических клеток, можно свести к следующим:

1. Большинство исследовательских групп склоняется к мнению, что снижение концентрации ДМСО до 5% (вместо стандартно используемой 10%), при заморозке трансплантата не влияет на его качество после разморозки [5–7].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Higman M.A., Port J.D., Beauchamp N.J. Jr, Chen A.R. Reversible leukoencephalopathy associated with re-infusion of DMSO preserved stem cells. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26: 797–800.
2. Dhodapkar M., Goldberg S.L., Tefferi A., Gertz M.A. Reversible encephalopathy after cryopreserved peripheral stem cell infusion. *Am. J. Hematol.* 1994; 45: 187–8.
3. Benekli M., Anderson B., Wentling D. et al. Severe respiratory depression after dimethylsulphoxide-containing autologous stem cell infusion in a patient with AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25(12): 1299–301.
4. Windrum P., Morris T.C., Drake M.B. et al. EBMT Chronic Leukaemia Working Party Complications Subcommittee. Variation in dimethyl sulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 601–3.
5. Bakken A.M., Bruserud O., Abrahamsen J.F. No differences in colony formation of peripheral blood stem cells frozen with 5% or 10% dimethyl sulfoxide. *J. Hematother. Stem. Cell Res.* 2003; 12: 351–8.
6. Abrahamsen J.F., Rusten L., Bakken A.M., Bruserud O. Better preservation of early hematopoietic progenitor cells when human peripheral blood progenitor

2. Присутствие «нативной» концентрации ДМСО в трансплантате во время инфузии клеточной суспензии может привести к ряду серьезных осложнений [1–4].

3. Отмывка трансплантата гемопоэтических клеток от криопротектора не влияет на количество, жизнеспособность CD34⁺ клеток и скорость энграфтинга [8, 9].

Таким образом, необходимо создание стандартов по криоконсервации и подготовке трансплантата гемопоэтических клеток в онкогематологической клинике. Позиция большинства клинических групп – необходима отмывка криопротектора ДМСО перед инфузией клеток. Это не влияет на качество трансплантата и позволяет предупреждать развитие токсических осложнений. Тем более, что сама процедура «отмывки» занимает около 10–15 минут и может быть автоматизирована [10, 11].

cells are cryopreserved with 5 percent dimethylsulfoxide instead of 10 percent dimethylsulfoxide. *Transfusion* 2004; 44: 785–9.

7. Curcio A.I., Alcorta I., Estella J. et al. Cryopreservation of HPCs with high cell concentration in 5-percent DMSO for transplantation to children. *Transfusion* 2002; 42: 962.

8. Syme R., Bewick M., Stewart D. et al. The role of depletion of dimethyl sulfoxide before autografting: on hematologic recovery, side effects, and toxicity. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2004; 10: 135–41.

9. Mazet S., Hecquet O., Espinousse D. et al. Washing out DMSO from thawed peripheral blood progenitor cell bags does not result in loss of CD34⁺ cells. *ISHAGE VII annual symposium* (Quebec, Canada, 2001 June 14–17) abstracts book, abst. # 80.

10. Calmels B., Houze P., Hengesse J.C. et al. Preclinical evaluation of an automated closed fluid management device: Cytomate, for washing out DMSO from hematopoietic stem cell grafts after thawing. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 823–8.

11. Rodriguez L., Velasco B., Garcia J., Martin-Henao G.A. Evaluation of an automated cell processing device to reduce the dimethylsulfoxide from hematopoietic grafts after thawing. *Transfusion* 2005; 45: 1391–7.

Подготовил А.В. Берсенов

По материалам *Leuk. Lymphoma* 2005; 46: 1671–4

Метод эндоскопического получения биоптата головного мозга и выделения из него нейральных стволовых клеток для аутотрансплантации

Получение достаточного количества неиммуногенных нейральных клеток является актуальной проблемой клинической нейротрансплантации. Для замещения нефункционирующих нервных клеток или стимуляции нейрогенеза *in situ* в клинической нейротрансплантации нужны специализированные нервные клетки или прогениторы с потенциалом к росту и дифференцировке в нейрональном направлении. Наиболее распространёнными источниками такого клеточного материала в клинике является головной мозг абортированных эмбрионов (или плодов) человека [1, 3] и собственные нейрональные клетки пациента, выделенные из обонятельной зоны слизистой оболочки носа (olfactory ensheathing cells) [2]. В качестве альтернативного источника клеточного материала рассматриваются аллогенные нейрональные стволовые клетки (НСК) головного мозга трупов. НСК были выделены из различных отделов головного мозга (включая кору, субвентрикулярную зону, сетчатку, гиппокамп и обонятельную

зону) трупов в разное время после смерти до 140 часов и охарактеризованы [4–6]. Однако, использование этих источников НСК имеет те или иные ограничения или недостатки – малое количество клеток (фетальный мозг и аутогенный материал), проблема инфекционной безопасности (фетальный и трупный аллогенный материал), проблема онкогенной безопасности (эмбриональные стволовые клетки и их дериваты, ранние взрослые стволовые клетки) и иммунологический конфликт (аллогенный и ксеногенный материал). Таким образом, поиск оптимального источника клеточного материала для заместительной клинической нейротрансплантации остаётся актуальной задачей. Если бы проблема достаточного количества клеточного материала была решена, то «источником выбора» могли бы стать аутогенные НСК.

Исследователи из шведского Karolinska Institute предлагают новый метод выделения и экспансии аутогенных НСК