

Г.НИККА, д.м.н., профессор, Т.ПИРОТ, д.м.н., профессор,  
Отделение стереотаксической нейрохирургии Университетского неврологического центра г. Фрайбурга, Германия

# Терапия нейро- дегенеративных заболеваний: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Несмотря на то что нейротрансплантация опробована на нескольких сотнях пациентов, она является экспериментальным методом лечения нейродегенеративных заболеваний. Пересадка человеческих фетальных тканей при болезни Паркинсона позволяет не только уменьшить симптоматику, прежде всего акинезию и ригидность, но и добиться устранения дискинезии и тремора у многих больных. В отдельных случаях могут развиваться тяжелые вторичные двигательные нарушения. В настоящее время изучаются триггерные факторы этих нежелательных явлений и прогностические критерии.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, нейротрансплантация, клеточная терапия

Исследования возможностей нейротрансплантации при болезни Хантингтона показали, что донорские ткани сохраняются в окружении пораженных участков мозга без каких-либо признаков вовлечения в патологический процесс. Данные по изменению функционального статуса оказались неоднозначными. Тем не менее группе французских трансплантологов, применявших усовершенствованный протокол, удалось продемонстрировать эффективность клеточной терапии.

Нейротрансплантация является многообещающим инновационным способом лечения нейродегенеративных заболеваний. При использовании оптимизированной методики можно достичь стойкой клинической ремиссии. В ходе дальнейших исследований предсто-

ит определить условия, необходимые для проведения успешной терапии с минимальным риском развития побочных эффектов. Одновременно ведется фундаментальная работа по поиску альтернативных источников клеток, а новые стратегии их культивирования позволяют широко внедрять данный метод.

## ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания, особенно идиопатический паркинсонизм и хорез Хантингтона, снижают качество жизни пациентов, ведут к поте-

ре самостоятельности и вызывают потребность в постоянном уходе.

Типичными проявлениями болезни Паркинсона являются оскудение двигательной сферы, ригидность мышц и тремор, обусловленные дегенерацией дофаминергических нейронов полосатого тела и дефицитом дофамина в базальных ганглиях. К сожалению, в настоящее время современная медицина не располагает средствами, которые могли бы остановить этот процесс.

Причиной болезни Хантингтона является мутация гена, кодирующего белок хантингтин. Однако механизмы, запускающие гибель клеток и патогенез функциональных ограничений, до сих пор полностью не выяснены. Для данной патологии характерна моторная симптоматика (гипер- или брадикинезии), а по мере прогрессирования заболевания — развитие когнитивных и психических нарушений. Лечебные мероприятия ограничиваются проведением симптоматической терапии.

Паркинсонизм и хорез Хантингтона на протяжении многих лет являются краеугольным камнем клинических исследований по нейрореставрационной терапии [1].

## ИНТРАЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ

Болезни Паркинсона и Хантингтона развиваются лишь у человека. Однако их проявления и патогенетические особенности могут быть воспроизведены у животных химическим путем. Для имитации паркинсонизма крысам между передним мозговым трактом и полосатым телом или непосредственно в стриатум вводится нейротоксин — 6-гидроксидофамин. Пересадка в полосатое тело пораженных животных

Рисунок 1



Животная модель болезни Паркинсона, полученная путем унилатеральной инъекции 6-гидроксидофамина, вызывающей потерю дофаминергической иннервации гемисферы при полном сохранении ее с противоположной стороны, и соответствующий контралатеральный дефицит сенсомоторных реакций. Выделенные микрохирургически ткани вентрального мезенцефалона обрабатывают механически и ферментативно. Клеточную суспензию стереотаксически имплантируют в пораженную область мозга.

тканей вентрального мезенцефалона уменьшает акинетико-ригидную симптоматику. Комбинированная гомотопическая трансплантация в черное вещество мозга дает дополнительные функциональные преимущества и стабилизирует результат [1].

Аналогичным образом с помощью введения иботеновой или квинолиновой кислот моделируется болезнь Хантингтона. Доказано позитивное влияние трансплантации на моторные и когнитивные функции таких животных. Трансгенных мышей с патологией Хантингтона для оценки эффективности подобной терапии использовали редко. Однако проведенные на них эксперименты позволили подтвердить жизнеспособность трансплантата [2].

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО НЕЙРОТРАНСПЛАНТАЦИИ

**Болезнь Паркинсона.** Болезнь Паркинсона стала первым нейродегенеративным заболеванием, на котором апробировали клеточную трансплантацию. В рамках испытаний операции проводились уже в конце 80-х и в 90-е годы прошлого века. Клинические исследования в Европе стартовали с унилатеральной пересадки фетальных человеческих клеток двум пациентам из шведского города Лунд, однако результаты не были впечатляющими. Позднее в неконтролируемом открытом исследовании оперативная техника была оптимизирована. Производилось стереотаксическое вмешательство с намеченной целью в области чечевицеобразного или хвостатого ядер. Улучшение по шкале UPDRS доходило до 40%. Объективно отмечали редукцию акинезии, ригидности, тремора и дискинезий. Появлялась возможность уменьшения доз медикаментозных препаратов [3, 4].

Эффект был отсроченным и наступал примерно через 6 месяцев. Периоды «включения» постепенно удлинялись, а дозировки лекарств существенно снижались. Пациенты, которым в анамнезе для коррекции дискинезии требовалась медикаментозная тера-

пия, после трансплантации обходились без нее [3, 4]. По данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), наблюдалось долгосрочное восстановление церебрального метаболизма углеводов, в том числе вне базальных ганглиев [4, 5].

В ходе двух контролируемых исследований, проведенных в США в 90-е годы, изучали эффективность нейротрансплантации. Некоторым пациентам инъецировали клетки вентрального мезенцефалона, а больным группы контроля делали плацебо-операцию. Первичные конечные точки не были достигнуты в обеих работах. Исследователи зафиксировали тяжелое побочное явление — новую независимую форму дискинезии, возникающую в течение года после трансплантации и ввиду причинно-следственной связи обозначенную как трансплантат-ассоциированную (GID, Graft induced dyskinesia). Достоверного улучшения состояния пациентов в группе вмешательства не наблюдалось. В то же время при анализе по подгруппам в одном из исследований имела место положительная динамика, но только на фоне приема иммуносупрессоров (6 мес) и с регрессом после их отмены. При ином подходе к делению выборки значимую пользу от трансплантации получали пациенты младше 60 лет. Исследования были прекращены в связи с развитием у некоторых его участников вторичных дискинезий неустановленной этиологии. В качестве гипотез рассматривались анамнестические указания на дискинезии до операции, иммунологические реакции, способы обработки тканей или пересадка серотонинергических нейронов. У некоторых больных после вмешательства проходили наблюдавшиеся ранее дискинезии [6, 7].

Многочисленные методические расхождения в заборе и хранении материала или выборе целевых

**■ Нейротрансплантация является многообещающим инновационным способом лечения нейродегенеративных заболеваний, при использовании оптимизированной методики можно достичь стойкой клинической ремиссии.**

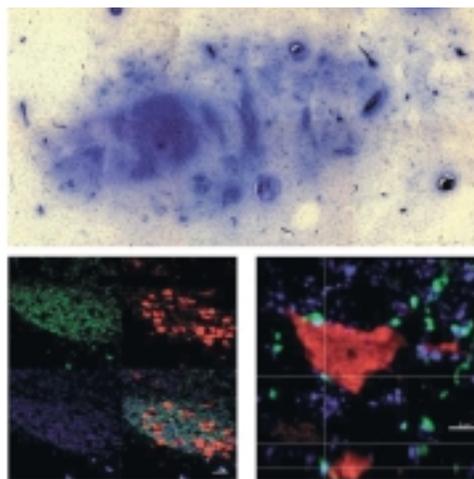
структур мозга отличали приведенные работы от проводившихся ранее открытых исследований. Международный консорциум из ведущих нейротрансплантационных центров в Северной Америке и Европе анализирует данные подвергшихся трансплантации лиц, чтобы разработать протоколы для будущих исследований, которые позволят достичь стабильного положительного результата лечения и свести к минимуму вероятность осложнений.

Хотя в контролируемых исследованиях клинического улучшения достигали лишь некоторые больные, у большинства оно было очевидным и стойким [3, 4, 8, 9]. Посмертное гистологическое обследование показало, что трансплантированные фетальные ткани сохраняют жизнеспособность, по меньшей мере, в течение 16 лет и трансформируются в зрелые дофаминергические нейроны [10–12]. Донорские клетки устанавливают связи с нервной системой реципиента. При этом у некоторых пациентов уже спустя 3 года после вмешательства возникает полноценная иннервация скорлупы чечевицеобразного ядра за счет трансплантата.

**Болезнь Хантингтона.** В отличие от паркинсонизма, при болезни Хантингтона трансплантируются ГАМКергические нервные клетки ганглионарных бугорков. В проведенном в США систематическом исследовании, включившем 3-х пациентов [Коруов, 1998], у 2-х из них отмечалось незначительное улучшение двигательной и нейропсихической функций. Использовались клетки латерального ганглионарного бугорка. Как и в случае с болезнью Паркинсона, источником тканей служил abortивный материал. Целевой областью были хвостатое и чечевицеобразное ядра.

В еще одном американском исследовании, охватившем 7 больных из г. Тампа (Флорида), также имплантировали клетки латерального бугорка [13]. Один пациент был исключен из-за объемной субдуральной гематомы, возникшей при падении и существенно утяжелившей его состояние. В отношении остальных прооперированных сообщается об улучшениях в двигательной сфере спустя 12 месяцев после вмешательства. Между тем ПЭТ, проведенная через 2 года, выявила значительное уменьшение плотности стриальных D1- и D2-рецепторов по сравнению с контрольной группой. Авторы уклонились от однозначной интерпретации этих данных, ссылаясь на отсутствие гистологического подтверждения. Об-

Рисунок 2



**А:** Трансплантат, окрашенный крезильовым фиолетовым, при небольшом увеличении. Клетки из темно-фиолетовых скоплений расселяются на периферию (нечеткий край).  
**В+С:** Большое увеличение после иммунофлуоресцентного окрашивания. Красные клетки — специфический стриальный тип (трансплантат). Зеленые волокна принадлежат реципиенту и образуют контакты с телами инъецированных нейронов.

суждались варианты отмирания трансплантата или влияния техники диссекции [15].

Обнадеживающие результаты получила группа французских ученых, выполнивших трансплантацию 5 пациентам в рамках пилотного исследования после двухгодичного предоперационного наблюдения. Через 24 месяца у 4-х больных наблюдалось стойкое улучшение когнитивных и моторных функций [16]. ПЭТ подтвердила повышение метаболизма глюкозы в лобной доле и полосатом теле троих наиболее стабильных больных. У четвертого, выигрывавшего клинически в меньшей степени, в зоне трансплантата образовалась киста. Следует обратить внимание на методические особенности этой работы: с каждой стороны вводились ткани от единственного или максимум двух доноров, ганглионарную область иссекали целиком и проводили 3-кратную иммуносупрессию. По истечении 6 лет эффект сохранился у всех трех пациентов. За эти годы клиника заболевания увеличилась незначительно. Когнитивные расстройства положительно ответили на терапию [17].

Объединение нейротрансплантологов Великобритании под руководством кардиффского центра мозга поставило цель изучить безопасность клеточной трансплантации в исследовании «NEST-UK». У 4-х набранных пациентов не было зарегистрировано абсолютно никаких интра- или периперационных осложнений. Однако в связи с принятием новых правовых норм работа была приостановлена и ее возобновление планируется в конце 2010 г.

В настоящее время проводится контролируемое многоцентровое европейское исследование эффективности клеточной терапии. Дизайн исследования предполагает выполнение трансплантации через 6 или

18 месяцев после рандомизации, что позволит проверить гипотезу о преимуществах раннего вмешательства.

Во Фрайбургской серии трансплантации были сделаны 18 пациентам. Все операции прошли без осложнений. Риск передачи заболеваний от донора к реципиенту сведен к минимуму благодаря программе тщательного скрининга биологических образцов. Согласно литературным данным при посмертных гистологических исследованиях отмечалась иннервация трансплантата нейронами реципиента. В пересаженных клетках не было выявлено признаков, характерных для болезни Хантингтона [18]. На трансплантат не распространялся патологический процесс и в нем идентифицировали зрелые нейроны, экспримирующие регион-специфические маркеры [19]. Во Фрайбурге получен посмертный гистологический препарат одного больного. Его трансплантат был выделен из тканей всей ганглионарной области. На момент изучения пересаженные клетки уже имели признаки региональной дифференцировки, хотя еще не все маркеры зрелых нейронов были налицо. Следует отметить, что данный случай отличался наименьшим сроком после проведения операции из описанных в литературе [20].

Предметом следующего исследования являются массивные патологические реакции со стороны трансплантата. Сообщается о результатах вскрытия 3-х пациентов, которым вводили клетки латеральных бугорков [21]. Отличительной особенностью была выраженность поражения церебральных тканей реципиента. Наряду с этим в человеческом препарате впервые были обнаружены кортикостриальные глутаматергические проекции, расцениваемые на основании опыта с животными моделями как признак функциональной интеграции трансплантата. Тем не менее исследователи пришли к выводу о патологической роли указанных изменений, мотивируя это тем, что болезнетворное окружение посредством таких связей повреждает пересаженные клетки. Похожий механизм обсуждался и при болезни Паркинсона. С другой стороны, в трансплантате не было найдено типичных для болезни Хантингтона агрегатов убиквитина. Кроме того, в исследуемых образцах отмечена массивная локальная иммунная активность, возможно, указывающая на реакцию отторжения. Подобное толкование гармонирует с прочими упоминаниями об отторжениях трансплантата и подчеркивает необходимость изучения нейроиммунологических основ аллотрансплантации.

#### **ПЕРСПЕКТИВЫ НЕЙРОТРАНСПЛАНТАЦИИ И ЗАДАЧИ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Проведенные исследования показали, что при надлежащей методологии и соблюдении критериев

селекции клеточная трансплантация является эффективным и безопасным способом лечения. В будущем изучение стволовых клеток поможет заменить сомнительные с этической точки зрения фетальные ткани иными клеточными ресурсами, например индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками. В свою очередь, на современном этапе научные исследования с фетальными тканями уже внесли большой вклад в развитие нейротрансплантации: позволили определить показания и противопоказания к ее выполнению, а также оптимизировать методику.

Эксперименты на животных с атипичным синдромом Паркинсона обозначили возможности нейрореставрационной терапии при лечении данной патологии у людей. Положительные результаты клинических исследований должны вдохновить ученых на интенсификацию работы в этой области в ближайшие годы. Тем не менее, учитывая большое число нерешенных проблем и открытых вопросов, клеточная терапия пока не может быть выпущена за рамки научного поиска.



#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Nikkhah G., Rosenthal C., Falkenstein G., et al. Microtransplantation of dopaminergic cell suspensions: further characterization and optimization of grafting parameters. *Cell Transplantation* 2009; 18: 119–33.
2. Dunnett S.B., Rosser A.E. Stem cell transplantation for Huntington's disease. *Experimental Neurology* 2007; 203(2): 279–92.
3. Dunnett S.B., Bjoerklund A., Lindvall O. Cell therapy in Parkinson's disease — stop or go? *Nature Reviews. Neuroscience* 2001; 2(5): 365–9.
4. Winkler C., Kirik D., Bjoerklund A. Cell transplantation in Parkinson's disease: how can we make it work? *Trends in Neurosciences* 2005; 28(2): 86–92.
5. Piccini P., Lindvall O., Bjoerklund A., et al. Delayed recovery of movement-related cortical function in Parkinson's disease after striatal dopaminergic grafts. *Annals of Neurology* 2000; 48(5): 689–95.
6. Hagell P., Cenci M.A. Dyskinesias and dopamine cell replacement in Parkinson's disease: a clinical perspective. *Brain Research Bulletin* 2005; 68(1–2): 4–15.
7. Cenci M.A., Hagell P. Dyskinesias and Neural Grafting in Parkinson's Disease. In *Restorative Therapies in Parkinson's Disease*, 1. ed. Berlin: Springer 2006; 184–224.
8. Brundin P., Dunnett S., Bjoerklund A., Nikkhah G. Transplanted dopaminergic neurons: more or less? *Nat. Med* 2001; 7: 512–13.
9. Hagell P., Brundin P. Cell survival and clinical outcome following intrastriatal transplantation in Parkinson disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2001; 60(8): 741–52.

*Полный список использованной литературы  
вы можете запросить в редакции.*