

ЛИТЕРАТУРА:

1. Weiden P.L., Flournoy N., Thomas E.D. et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 1068–73.
2. Moscovitch M., Slavin S. Anti-tumor effects of allogeneic bone marrow transplantation in (NZB X NZW)F1 hybrids with spontaneous lymphosarcoma. *J. Immunol.* 1984; 132(2): 997–1000.
3. Barnes D.W.H., Loutit J.F. Treatment of murine leukaemia with X-rays and homologous bone marrow. *Br. J. Haematol.* 1957; 3: 241–52.

4. Carnevale-Schianca F., Ricchiardi A., Capaldi A. et al. Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in solid tumors. *Transplant. Proc.* 2005; 37(6): 2664–6.
5. Baron F., Maris M.B., Sandmaier B.M. et al. Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(9): 1993–2003.
6. Wang L.L. Biology of osteogenic sarcoma. *Cancer J.* 2005; 11(4): 294–305.
7. Nagarajan R., Clohisy D., Weigel B. New paradigms for therapy for osteosarcoma. *Curr. Oncol. Rep.* 2005; 7(6): 410–4.

Подготовил С. Богатырев

по материалам *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37(1): 115–16

Использование аутогенных клеток костного мозга, адгезированных на гидроксиапатит, в лечении костных кист у взрослых пациентов

Лечение костных кист большого объема всегда сопряжено с дефицитом пластического материала, а также с дистрофическими изменениями, происходящими в костной ткани, прилегающей к кисте. Некоторые виды костных кист имеют опухолевое происхождение (остеобластокластома, гигантоклеточная опухоль), возникают в результате порочного развития сосудистой сети (аневризмальные) или фиброзной дисплазии. Прогрессирование костной кисты ведет к истончению, в результате гибели или повышенной резорбции костной ткани, и патологическому перелому. Поскольку большинство костных кист (за исключением остеобластокластомы) протекают бессимптомно и проявляются только при патологическом переломе, то и лечение в настоящее время сводится к иммобилизации и последующей, спустя 4–6 мес. операции [1–3, 6].

Среди оперативных способов лечения применяют периодическую декомпрессию (аневризмальные кисты) и кюретаж полости кисты (фиброзная дисплазия) в сочетании с химиотерапией (остеобластокластома) в надежде на активный репаративных остеогенез [1, 3, 6]. Для заполнения полости кисты активно используются такие пластические материалы как: деминерализованный костный матрикс, коллагеновые губки, гидроксиапатитовая керамика, в виде трехмерных конструкций или гранул и др. Однако дистрофические и диспластические процессы, протекающие достаточно длительное время, отрицательно сказываются на скорости репаративного процесса в костной ткани, окружающей кисту, и могут приводить к рецидиву заболевания. Использование клеточного материала (нативной крови, нефракционированного костного мозга) значительно ускоряет и улучшает процессы регенерации кости, за счет индукционного и прямого влияния клеток, вносимых вместе с биоматериалом. Данные методики применяются в травматологии–ортопедии у детей с аневризмальными костными кистами [4, 5].

Развитие клеточных технологий в ортопедической клинике может предложить стандартизованную методику восполнения дефицита костной ткани с использованием мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) костного мозга и их остеобластических производных. В журнале *Artificial Organs* японские авторы приводят

описание нескольких клинических наблюдений применения подобной методики при тканеинженерной реконструкции больших костных кист.

Трем пациентам (с аневризмальной костной кистой, остеобластокластомой и фиброзной дисплазией) был произведен забор костного мозга, из которого методом адгезии культуры к пластику были выделены ММСК. Фибробласт-подобные клетки, имеющие фенотип CD14⁻/CD34⁻/CD45⁻/CD133⁺/CD29⁺/CD90⁺, были размножены в культуре в течение 2 недель. Затем ММСК помещали на пористый гранулированный гидроксиапатит и блоки размером 4×4×4 мм в среду, индуцирующую остеогенез, и культивировали ещё 2 недели. Авторы не указывают изменение фенотипа ММСК после остеогенной стимуляции в дифференцировочной среде, однако демонстрируют эктопическое образование кости из конструкции, имплантированной мышам. После фабрикации, смесь блоков и гранул с клетками помещали в полости кист, подвергнутых предварительному кюретажу.

Спустя значительное время после операции (первый пациент – 40 мес., второй – 43 мес., третий – 29 мес.), инструментальные методы (компьютерная томография и рентгенологическое исследование) показали полную интеграцию трансплантированных конструкций и отсутствие каких либо реакций и рецидивов со стороны окружающей ткани. Негативных реакций, связанных с трансплантацией конструкций, не наблюдали. Эти данные позволили авторам интерпретировать результаты исследования как хорошие.

Следует сказать, что гидроксиапатитовая керамика является не биорезорбируемой и не обеспечивает полную органотипическую регенерацию костной ткани. В связи с этим авторы не рекомендуют этот материал для активных молодых людей и пациентов с избыточным весом в связи с высоким риском фрактур в месте трансплантации. Следует также добавить, что применение данной методики у пациентов с фиброзной дисплазией, оправдано только при операциях кистах, что встречается не так уж часто, так как репаративный потенциал костной ткани, окружающей кисту в большинстве случаев достаточен для самопроизвольного закрытия дефекта даже без применения пластических материалов, что нельзя сказать об аневризмальных кистах.

В качестве альтернативы исследователи предлагают использовать биodeградируемую керамику на основе трикальцийфосфата, что привело бы к увеличению прочности новообразованной ткани.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Выборнов Д.Ю., Борхунова Е.Н., Коротеев В.В., Петров М.А. Этиология, патогенез, диагностика костных кист у детей. *Детская хирургия* 2003; 5: 34–7.
2. Caviglia H., Garrido C.P., Palazzi F.F., Meana N.V. Pediatric fractures of the humerus. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005; 432: 49–56.
3. Dormans J.P., Sankar W.N., Moroz L., Erol B. Percutaneous intramedullary decompression, curettage, and grafting with medical-grade calcium sulfate pellets for unicameral bone cysts in children: a new minimally invasive technique. *J. Pediatr. Orthop.* 2005; 25: 804–11.

Предложенный метод показал свою безопасность и эффективность. Будущие исследования позволят модифицировать методику и подтвердить клиническую эффективность метода.

4. Docquier P.L., Delloye C. Treatment of aneurysmal bone cysts by introduction of demineralized bone and autogenous bone marrow. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2005; 87: 2253–8.
5. Dubois J., Chigot V., Grimard G. et al. Sclerotherapy in aneurysmal bone cysts in children: a review of 17 cases. *Pediatr. Radiol.* 2003; 33: 365–72.
6. Mankin H.J., Hornicek F.J., Ortiz-Cruz E. et al. Aneurysmal bone cyst: a review of 150 patients. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6756–62.

*Подготовил А.В. Волков
по материалам Artif. Organs 2006; 30:115–18*

БИЗНЕС

Австралийская компания Mesoblast начинает клинические испытания технологии стимуляции ангиогенеза в сердце введением «взрослых» стволовых клеток костного мозга

Mesoblast Limited (ASX:MSB) 6 февраля объявила о первых двух трансплантациях «взрослых» стволовых клеток в сердце пациентов, участвующих в клинических испытаниях разработанной компанией технологии. Кардиохирург Suku Thambar из Hunter Medical Research Institute, заявил, что оба пациента хорошо перенесли процедуру, которая проходила под местной анестезией. Клетки были получены из костного мозга самих пациентов и в количестве около 100 миллионов введены интракоронарно.

Клинические испытания, проводимые в John Hunter Hospital в New South Wales – это одни из двух испытаний, впервые проводимых в настоящее время в Австралии, с целью тестирования безопасности принадлежащей Mesoblast технологии работы со «взрослыми» стволовыми клетками для людей.

Около месяца назад Mesoblast объявила о получении патента, дающего компании эксклюзивное право на коммерческое применение своей технологии. Выданный патент защищает технологию, разработанную компанией для работы с популяцией взрослых стволовых клеток, известных как «мезенхимальные предшественники» (МП), в том числе методику их очистки и обогащения.

В основе технологии лежит выделение МП из образцов костного мозга, полученного от доноров-добровольцев. «Взрослые» стволовые клетки выделяют и затем размножают в лабораторных условиях до получения клинически достаточных количеств для трансплантации неродственным реципиентам.

Ближайшие конкуренты на рынке, разрабатывающие сходные технологии и имеющие ряд патентов на биотехнологическом рынке США – американские компании Osiris

Therapeutics и Aastrom Biosciences Inc (Nasdaq: ASTM). Так, Osiris, в настоящее время, в США, проводит I фазу клинических испытаний клеточных продуктов из аллогенных клеток костного мозга Provacel™ – для восстановления сердечной мышцы и Chondrogen™ – для регенерации хряща. Aastrom Biosciences проводит I–II фазы клинических испытаний технологии Tissue Repair Cells для восстановления костной ткани в США и Европе. Mesoblast Limited является монополистом по продвижению технологии в Австралии.

О Mesoblast Limited:

Mesoblast Limited (ACN 109 431 870) – австралийская биотехнологическая компания, базирующаяся в Мельбурне. Сфера деятельности компании – развитие новых методов лечения ортопедических заболеваний методом клеточной регенерации костной и хрящевой тканей. Mesoblast Limited принадлежат всемирные эксклюзивные права на ряд патентов и технологий, разработанных на протяжении более чем 10 лет, и описывающих идентификацию, выделение и культивирование взрослых «мезенхимальных клеток-предшественников» костного мозга. Компания к настоящему времени закончила преclinical испытания метода по восстановлению костной ткани.

Компании принадлежат 33,3% акций Angioblast Systems Inc, американской фирмы, разрабатывающей платформу работы с мезенхимальными стволовыми клетками для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе болезни периферических артерий и сердечной мышцы. Mesoblast и Angioblast совместно финансируют и разрабатывают эту технологию.

Подготовил Д. Лихачев