

ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Проф. Ю. А. ДЕМИН¹, проф. А. Н. СЕРГИЕНКО², М. Ю. ДЕМИНА¹

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования,

² Медицинский центр «Офтальмологическая клиника профессора Сергиенко», Киев, Украина

Рассмотрена перспективность применения мезенхимальных стромальных клеток при системном и интравитреальном введении для лечения экспериментальной диабетической ретинопатии. Результаты исследований могут быть использованы при профилактике потери зрения у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, мезенхимальные стромальные клетки плаценты, сахарный диабет 2-го типа.

Сахарный диабет (СД) остается глобальной медико-социальной проблемой XXI в., которая обусловлена пандемическим характером распространенности заболевания и высоким риском инвалидизации и смертности. Так, по оценкам International Diabetes Federation, число больных СД за последние 30 лет увеличилось вдвое и ожидается его дальнейший рост до 592 млн человек в 2035 г. [1].

Диабетическая ретинопатия (ДР) — наиболее распространенное микрососудистое осложнение СД и одна из ведущих причин потери зрения у лиц трудоспособного возраста, что является сложной экономической и социальной проблемой [2, 3]. Так, по оценкам специалистов ВОЗ, распространенность ДР увеличится до 191 млн в 2030 г. [4].

ДР как разновидность микроангиопатии представляет собой системное заболевание, при котором повреждения сосудов генерализованы и проявляются во всем сосудистом русле, влияя не только на сетчатку, но и на почки, периферические нервы, миокард и кожу [5].

Предупреждение и лечение ДР является комплексным процессом, который включает, наряду с контролем уровня глюкозы крови, артериального давления, дислипидемии, интравитреальные инъекции, ретиальную лазерную фотокоагуляцию и витреоретиальную хирургию.

Новые фармакологические стратегии базируются на использовании препаратов, одновременно блокирующих различные патогенетические механизмы, что позволит улучшить профилактику и повысить эффективность лечения ДР.

В последние годы мезенхимальные стромальные клетки (МСК) рассматриваются в качестве нового направления регенеративной терапии благодаря их мультифункциональности, а также способности к паракринной секреции ангиогенных факторов, цитокинов и иммуномодуляторных веществ [6].

МСК способны к самообновлению и являются мультипотентными, дифференцируясь в различные виды клеток — адипоциты, хондроциты, остеобласты, а также миоциты и нейроны [7].

Основная функциональная характеристика МСК заключается в их иммуномодулирующей активности, способности к самообновлению и дифференциации в ткани мезодермального происхождения [8]. Продуцируя растворимые факторы, МСК могут изменять секреторный профиль дендрических клеток, что приводит к увеличению выработки противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10) и уменьшению интерферона- δ и ИЛ-12. МСК могут ингибировать Т-клеточную пролиферацию, обеспечивая связь ингибиторных молекул программируемой смерти с их лигандами, что сопровождается выработкой растворимых факторов — TGF- β или ИЛ-1. МСК также увеличивают число Т-регуляторных клеток (CD4+, CD25+, FOXP3+), которые подавляют иммунный ответ [9]. Таким образом, терапевтические эффекты МСК обусловлены прежде всего их способностью выделять трофические и иммуномодулирующие факторы [9].

МСК могут быть получены из костного мозга, жировой и нервной тканей, амниотической жидкости, пуповины и плаценты [10]. Экстрагированные из плаценты МСК обладают важными иммуномодуляторными свойствами, что связано с отсутствием основного комплекса гистосовместимости II, экспрессией костимуляторных молекул в мембране и антигена G к человеческим лейкоцитам [11].

Перспективность использования МСК в лечении диабетических микрососудистых осложнений базируется прежде всего на их способности улучшать гликемический контроль, что может обеспечить на системном уровне протективный эффект в отношении микроангиопатий. Результаты целого ряда доклинических исследований подтвердили позитивное влияние МСК на гликемию вследствие прямого воздействия на дифференциацию клеток, продуцирующих инсулин, или непрямого эффекта выделяемых иммуномодуляторов, предупреждающих аутоиммунную деструкцию панкреатических β -клеток [12].

Показано, что при введении МСК крысам со стрептозотоциновым диабетом они

дифференцировались в инсулинпродуцирующие клетки, выделяя инсулин глюкозозависимым образом и снижая метаболические проявления СД [13]. Эти инсулинпродуцирующие клетки экспрессировали множество биологически активных веществ, связанных с развитием или функцией панкреатических β -клеток, включая высокую экспрессию инсулина и глюкагона [14].

В исследованиях на мышах со стрептозотоциновым диабетом было показано, что трансплантация недифференцированных МСК индуцирует нормогликемию и устраняет глюкозурию. Эти изменения сопровождались улучшением функции почек и гистологическим подтверждением регенерации нормальных панкреатических островков [15].

У диабетических крыс инъекция криоконсервированных мезенхимальных стромальных клеток плаценты (кМСКП) снижала способность диабетогенных Т-клеток инфильтрировать панкреатические островки, предупреждая деструкцию β -клеток [16]. Кроме того, совместная трансплантация кМСКП с панкреатическими островками приводила к улучшению их морфологии и реваскуляризации, что свидетельствует об улучшении приживления островков благодаря секреции МСК трофических факторов [17].

В эксперименте с СД 2-го типа множественные инфузии МСК приводили к нормализации уровня глюкозы крови, которая сохранялась в течение 9 нед после их введения. При этом концентрации сывороточного инсулина и С-пептида существенно увеличивались и поврежденные панкреатические островки восстанавливались до нормальных, о чем свидетельствовало возрастание числа инсулинпозитивных клеток в островках [18].

В исследованиях, проведенных на модели ишемического ретинального повреждения, мезенхимальные клетки способствовали восстановлению сетчатки, мигрируя в область повреждения и дифференцируясь в эндотелиальные клетки, микроглию и астроциты [19].

Было показано, что МСК из костного мозга могут дифференцироваться в ретинальные и эндотелиальные клетки и восстанавливать фоторецепторы при различных патологиях сетчатки [20].

В экспериментальных исследованиях было установлено, что субретинальная трансплантация МСК тормозит ретинальную дегенерацию и сохраняет функцию сетчатки, влияя на трофические процессы [21].

У крыс с пигментным ретинитом введение МСК предупреждало потерю фоторецепторов и сохраняло зрительную функцию [22]. У экспериментальных животных с ДР, индуцированной стрептозотоцином, внутривенная инъекция МСК, полученных из жировой ткани, приводила к существенному снижению уровня глюкозы в крови, сохранению целостности гематоретинального барьера и дифференциации донорских клеток в клетки фоторецепторов и астроциты [19]. Было показано, что одноразовая внутривенная инъекция МСК из плаценты вызывала значительное снижение ретинального апоптоза вследствие увеличения внутривенной и ретинальной концентраций нейротрофических факторов [23].

Учитывая, что ДР остается ведущей причиной слепоты и ухудшения зрения у лиц трудоспособного возраста, в настоящее время ее патогенетические механизмы широко изучаются. Уже идентифицированы многие биологические пути, способствующие профилактике развития этого грозного осложнения СД. В то же время полное излечение ДР на сегодняшний день маловероятно, что свидетельствует о необходимости продолжения исследований, направленных на углубленное изучение ее патогенетических механизмов и разработку на их основе новых направлений профилактики и терапии.

Анализ литературы свидетельствует о том, что благодаря наличию иммуномодулирующих свойств, способности к самообновлению и дифференциации, МСК могут рассматриваться в качестве перспективных агентов для профилактики и терапии ДР. К преимуществам терапевтического использования МСК по сравнению с другими стволовыми клетками можно отнести их способность мигрировать в место повреждения ткани, более низкий риск побочных эффектов при инфузии аллогенных клеток и отсутствие вопросов этического характера, которые возникают при использовании человеческих эмбриональных клеток [24].

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas [Electronic resource] / International Diabetes Federation.— 6th ed.— Brussels, Belgium: [s. n.], 2013.— 160 p.— Available from: <http://www.idf.org>
2. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy / J. W. Yau, S. L. Rogers, R. Kawasaki [et al.] // *Diabetes Care*.— 2012.— Vol. 35, № 3.— P. 556–564.
3. Zheng Y. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy / Y. Zheng, M. He, N. Congdon // *Indian J. of Ophthalmology*.— 2012.— Vol. 60, № 5.— P. 428–431.
4. Klein R. Epidemiology of Diabetic Retinopathy / R. Klein // *Diabetic Retinopathy*; Duh E. ed.— Totowa: Humana Press, 2008.
5. Горбенко Н. И. Молекулярные механизмы развития диабетических микроангиопатий и их фармакологическая коррекция / Н. И. Горбенко // 100 избранных лекций по эндокринологии; под ред. Ю. И. Караченцева, А. В. Казакова, Н. А. Кравчун, И. М. Ильиной.— Харьков: С. А. М., 2015.— Вып. 2.— С. 34–42.
6. Mesenchymal stem cell-based treatment for microvascular and secondary complications of Diabetes mellitus / Grace C. Davey, Swapnil B. Patil [et al.] // *Frontiers in Endocrinology / Diabetes*.— 2014.— Vol. 5, art. 86.— P. 1–16.
7. Porada C. D. Adult mesenchymal stem cells: A pluripotent population with multiple applications / C. D. Po-

- rada, E. D. Zanjani, G. Almeida-Porad // *Curr. Stem. Cell Res. Ther.*— 2006.— Vol. 1.— P. 365–369.
8. Immunomodulation by mesenchymal stem cells: A potential therapeutic strategy for type 1 diabetes / R. Abdi, P. Fiorina, C. N. Adra [et al.] // *Diabetes.*— 2008.— Vol. 57.— P. 1759–1767.
 9. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) and IL-1Ra producing mesenchymal stem cells as modulators of diabetogenesis / V. Volarevic, B. Ljubic, P. Stojkovic [et al.] // *Autoimmunity.*— 2010.— Vol. 43.— P. 255–263.
 10. Placental mesenchymal stem cells as potential autologous graft for pre- and perinatal neuroregeneration / C. B. Portmann-Lanz, A. Schoeberlein, A. Huber [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2006.— Vol. 194.— P. 664–673.
 11. Recent advances on the non-classical major histocompatibility complex class I HLA-G molecule / P. Moreau, F. Adrian-Cabestre, C. Menier [et al.] // *Tissue Antigens.*— 2010.— Vol. 75, № 3.— P. 201–206.
 12. Adult bone marrow-derived cells trans-differentiating into insulin-producing cells for the treatment of type I diabetes / S. H. Oh, T. M. Muzzonigro, S. H. Bae [et al.] // *Lab. Invest.*— 2004.— Vol. 84.— P. 607–617.
 13. Allogeneic diabetic mesenchymal stem cells transplantation in streptozotocin induced diabetic rat / Q. I. Dong, L. Chen, G. Q. Gao [et al.] // *Clin. Invest. Med.*— 2008.— Vol. 31.— P. E328–E337.
 14. Human bone marrow mesenchymal stem cells differentiate into insulin-producing cells upon microenvironmental manipulation *in vitro* / Q. P. Xie, H. Huang, B. Xu [et al.] // *Differentiation.*— 2009.— Vol. 77.— P. 483–491.
 15. Systemic administration of multipotent mesenchymal stromal cells reverts hyper-glycemia and prevents nephropathy in type 1 diabetic mice / M. E. Ezquer, F. E. Ezquer, M. L. Arango-Rodrigue [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.*— 2008.— Vol. 14.— P. 631–640.
 16. Mesenchymal stem cells protect NOD-mice from diabetes by inducing regulatory T-cells / A. M. Madec, R. Mallone, G. Afonso [et al.] // *Diabetologia.*— 2009.— Vol. 52.— P. 1391–1399.
 17. Mesenchymal stem cell and islet co-transplantation promotes graft revascularization and function / T. Ito [et al.] // *Transplantation.*— 2010.— Vol. 89.— P. 1438–1445.
 18. Multiple intra venous infusions of bone marrow mesenchymal stem cells reverse hyperglycemia in experimental type 2 diabetes rats / H. Hao, J. Liu, J. Shen [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2013.— Vol. 436.— P. 418–423.
 19. Amelioration of diabetic retinopathy by engrafted human adipose-derived mesenchymal stem cells in streptozotocin diabetic rats / Z. Yang, K. Li, X. Yan [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*— 2010.— Vol. 248.— P. 1415–1422.
 20. Rescue of retinal degeneration by intravitreally injected adult bone marrow-derived lineage-negative hematopoietic stem cells / A. Otani, K. Kinder, K. Ewalt [et al.] // *J. Clin. Invest.*— 2004.— Vol. 114.— P. 765–774.
 21. Subretinal transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells delays retinal degeneration in the RCS rat model of retinal degeneration / Y. Inoue, A. Iriyama, S. Ueno [et al.] // *Exp. Eye Res.*— 2007.— Vol. 85.— P. 234–241.
 22. Non-invasive stem cell therapy in a rat model for retinal degeneration and vascular pathology / S. Wang, Z. Cao, J. Jian, [et al.] // *PLoS One.*— 2010.— Vol. 5.— P. e9200.
 23. Potential role of intravitreal human placental stem cell implants in inhibiting progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: neuroprotective growth factors in the vitreous / S. Z. Scalinci, L. Scorolli, A. Meduri [et al.] // *Clin. Ophthalmol.*— 2011.— Vol. 5.— P. 691–696.
 24. *Shaw Lynn C.* Cell-based therapies for diabetic retinopathy / Lynn C. Shaw, Matthew B. Neu, Maria B. Grant // *Curr. Diab. Rep.*— 2011.— Vol. 11, № 4.— P. 265–274.

ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН У ПРОФИЛАКТИЦІ ТА ТЕРАПІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Ю. А. ДЕМИН, А. Н. СЕРГІЄНКО М. Ю. ДЕМИНА

Розглянуто перспективність застосування мезенхімальних стромальних клітин при системному й інтравітреальному введенні для лікування експериментальної діабетичної ретинопатії. Результати досліджень можуть бути застосовані при профілактиці втрати зору у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, мезенхімальні стромальні клітини плаценти, цукровий діабет 2-го типу.

PROSPECTS OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS APPLICATION IN PREVENTION AND THERAPY FOR DIABETIC RETINOPATHY

Yu. A. DEMYN, A. N. SERGIENKO, M. Yu. DEMYNA

The prospects of mesenchymal stromal cells application with systemic and intravitreal administration in treatment of experimental diabetic retinopathy. The findings of the research can be used to prevent vision loss in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetic retinopathy, placental mesenchymal stromal cells, type 2 diabetes mellitus.

Поступила 16.11.2015