

А. Г. Попандопуло, Г. М. Салахова

ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ВПЛИВУ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ НА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ДИСФУНКЦІЮ ПІД ЧАС МОНОКРОТАЛІНІНДУКОВАНОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії
ім. В. К. Гусака НАМН України», Донецьк

Проблема легеневої гіпертензії (ЛГ) до сьогодні залишається невирішеною в усьому світі. Найбільш перспективними препаратами для лікування зазначеного захворювання вважаються: синтетичний простагліцин і його аналоги (епростенол, ілопрост), антагоністи рецепторів ендотеліну-1 (бозентан) та інгібітори фосфодіестерази-5 (силденафіл) [1]. Однак їх ефективність не завжди достатня, є обмеження, пов'язані з методикою застосування, а також перешкоди в їх використанні з фінансової точки зору.

Тим же часом в останні роки в світі велика увага приділяється можливості застосування стовбурових клітин у лікуванні різних захворювань і патологічних станів, у тому числі на фоні ЛГ [2].

Основним патофізіологічним механізмом розвитку ЛГ при захворюваннях різної етіології вважається дисфункція ендотелію [3]. У попередніх роботах нами була показана ефективність впливу мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) на функцію ендотеліоцитів на 30-ту добу після їх використання за допомогою вивчення основних маркерів цього процесу — метаболітів оксиду азоту, ендотеліну-1 і фактора Віллебранда [4].

Проте при деяких формах ЛГ, наприклад, при сімейній або тій, що розвинулася на фоні системного захворювання сполучної тканини, одноразове вве-

дення МСК не може спричинити остаточного лікувального ефекту через збереження початкового ушкоджуючого агента, тому для забезпечення клінічно значущого результату клітинної терапії часто необхідні введення МСК з певною періодичністю.

Нами припущено існування «терапевтичного вікна» — періоду найбільшої ефективності клітинної терапії, який може бути найважливішим, наприклад, у пацієнтів із вродженими вадами серця, раніше визнаних неоперабельними у зв'язку з розвитком «необоротних» змін з боку судин легенів.

Таким чином, **метою** виконаної роботи стало вивчення віддалених наслідків дії клітинної терапії на ендотеліальну дисфункцію під час монокроталініндукованої ЛГ, що дозволяють визначити оптимальну лікувальну тактику у разі клінічного використання МСК.

Матеріали та методи дослідження

Під час експерименту 40 самців щурів породи Wistar були розподілені на 2 групи: групу контролю утворили 20 тварин з підтвердженою ЛГ [1], що отримали у хвостову вену ін'єкції суспензії МСК дозою 1 млн/кг і були виведені з експерименту на 30-ту добу після зазначеної маніпуляції; основну групу — 20 щурів, які отримали аналогічну клітинну терапію і виведені з експерименту на 45-ту добу.

Рівень ендотеліальної дисфункції в експериментальних тварин визначався згідно з концентрацією в плазмі крові метаболітів оксиду азоту колориметричним методом із реактивом Грісса, ендотеліну-1 і фактора Віллебранда імуноферментним методом за допомогою реактивів Endothelin-1 ELISA SYSTEM (AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH) і ELISA Kit for Rat Von Willebrand Factor (Uscn Life Science Inc. Wuhan) відповідно.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням статистичних пакетів "Stadia 6.0" (посвідчення ДР № 0115-97.1.0 Rus, осіб. № 1206), "MedStat" (версія 3, сер. № MS000027) з використанням адекватних методів біостатистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Концентрація фактора Віллебранда на 45-ту добу після лікування вірогідно перевищила ті ж показники контрольної групи в 1,4 разу і становила відповідно $(289,0 \pm 5,2)$ і $(211,0 \pm 7,0)$ % (табл. 1). Хоча і не вірогідно, але все ж на 45-ту добу після введення МСК відзначена також тенденція до підвищення рівня ендотеліну-1 у плазмі крові порівняно з тими ж показниками на 30-ту добу дослідження. Водночас зареєстровано і збільшення концентрації метаболітів оксиду азоту, що, на наш погляд, може бути пов'язано зі збереженням



Таблиця 1

**Рівні факторів ендотеліальної дисфункції
в основній групі порівняно з контролем, n=20**

Ендотеліальний фактор	Контрольна група	Основна група
Метаболіти NO, мкмоль/л	28,20±2,42	33,10±2,08
Ендотелін-1, пг/мл	2,48±0,33	2,79±0,26
Фактор Віллебранда, %	211,0±7,0	289,0±5,2*

Примітка. * — вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю, $p < 0,05$.

підвищеної активності індукційної NO-синтази в зазначений період.

Висновки

Таким чином, віддалені результати дослідження функціонування ендотелію показують, що, незважаючи на достатню ефективність методу клітинної терапії з відновлення рівноваги між основними ендотеліальними факторами, все ж таки з часом відзначається тенденція до погіршення вихідних показників, що вимагає подальшого вивчення і є вкрай важливим у виборі схеми лікування ЛГ в умовах клініки.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Diagnosis and Management of Pulmonary Artery Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Prac-*

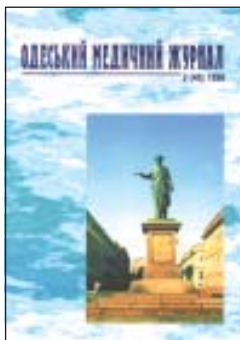
tice Guideline / L. R. Rubin, D. C. McCrory, V. V. McLaughlin [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 126, N 1. – P. 1S–92S.

2. *Transplantation of endothelial progenitor cells into the lung to alleviate pulmonary hypertension in dogs / M. Takahashi, T. Nakamura, T. Toba [et al.] // Tissue Eng. – 2007. – Vol. 10, N 5/6. – P. 771–779.*

3. *Naeije R. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension / R. Naeije, P. Dorfmoller // ER monograph 27. Pulmonary vascular pathology: a clinical update. – 2009. – Vol. 9. – P. 121–204.*

4. *Попандопуло А. Г. Влияние мезенхимальных стволовых клеток на течение монокроталинииндуцированной легочной гипертензии / А. Г. Попандопуло, Г. М. Салахова // Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине : междунар. науч.-практ. конф. : материалы. – СПб., 2010. – № 4. – С. 4–5.*

*Передплачуйте
і читайте*



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

