



СКОК

Марина Володимирівна — академік НАН України, завідувач лабораторії імунології клітинних рецепторів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

НОВІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Вельмишановний Борисе Євгеновичу!

Вельмишановні присутні!

Нейродегенеративні захворювання, пов'язані з віком, є великою соціальною проблемою, яка останнім часом набула особливої гостроти, насамперед у розвинених країнах світу, зважаючи на помітне збільшення тривалості життя людини. Україна також стикається з цією проблемою, адже частота виникнення когнітивних порушень, пов'язаних з віком, у нас істотно зростає.

Найбільш поширеною формою деменції є хвороба Альцгеймера. За статистикою, вона вражає одного з 20 людей віком понад 65 років. Зараз на хворобу Альцгеймера страждає близько 47 млн людей у світі, і їх кількість подвоюється кожні 20 років, тобто очікується, що у 2050 р. кількість хворих сягатиме 131,5 млн осіб.

Хвороба Альцгеймера проявляється насамперед як порушення пам'яті, психомоторної та мовної функцій і призводить до неможливості обслуговувати себе та повної деменції. У мозку хворих спостерігаються накопичення позаклітинних бляшок бета-амілоїду, фібрил тау-протеїну, а також холінергічний дефіцит, нейрозапалення та нейродегенерація. Фактично нейрозапалення фіксується ще до появи когнітивних симптомів, і його можна розглядати як один із патогенетичних чинників хвороби Альцгеймера.

Ми підійшли до вивчення хвороби Альцгеймера саме з погляду холінергічної регуляції, а точніше, нікотинових ацетилхолінових рецепторів (nAChR), які регулюють вивільнення нейромедіаторів у мозку, а також опосередковують так званий холінергічний протизапальний шлях, тобто протидіють запаленню. Крім того, було показано прямий зв'язок nAChR з патогенною формою бета-амілоїду (компонентом сенильних бляшок), а також їх роль у підтриманні життєздатності клітин мозку.

Керуючись цими даними, ми розробили експериментальну модель на мишах, у якій тваринам вводили бактерійний ліпополісахарид (ЛПС), щоб викликати периферичне запалення, або імунізували мишей позаклітинним фрагментом $\alpha 7$ nAHP, щоб спричинити утворення $\alpha 7$ -специфічних антитіл. У таких мишей спостерігали зниження кількості $\alpha 7$ та $\alpha 4\beta 2$ nAHP в мозку, накопичення патогенної форми бета-амілоїду, підвищення чутливості мітохондрій мозку до апоптогенної дії Ca^{2+} та суттєве погіршення епізодичної пам'яті, що є однією з ознак ранньої форми хвороби Альцгеймера.

Ці дані дозволили нам запропонувати загальну схему розвитку когнітивних порушень, у якій нейрозапалення, стимульоване ЛПС або антитілами до $\alpha 7$ nAHP, призводило до зниження рівнів $\alpha 7$ nAHP в мозку, що сприяло накопиченню патогенної форми бета-амілоїду, порушувало апоптогенну стійкість мітохондрій, викликало порушення пам'яті і врешті-решт спричинювало нейродегенерацію.

Далі ми поставили питання, як можна перервати або обернути цю фатальну послідовність подій. Нашу увагу привернули мезенхімальні стовбурові клітини (МСК). Ці стовбурові клітини здатні диференціюватися в клітини різних типів, у тому числі в нейрони, і продукувати різноманітні трофічні та ростові фактори, які сприяють правильній роботі мозку. Зараз такі клітини вже застосовують у регенеративній медицині для лікування суглобів, кісток, ЛОР-захворювань.

Ми використовували мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з пуповини людини або з плаценти миші. Їх вводили мишам у хвостову вену паралельно з внутрішньочеревним введенням ЛПС. Через три тижні мишей перевіряли у поведінкових тестах, а їх мозок досліджували з метою визначення рівнів $\alpha 7$ nAHP, патогенної форми бета-амілоїду та апоптогенної стійкості мітохондрій.

У результаті було показано, що введені внутрішньовенно мезенхімальні стовбурові клітини долають гематоенцефалічний бар'єр і ви-

значаються в паренхімі мозку через одну і три доби після введення.

Введення мезенхімальних стовбурових клітин одночасно з ЛПС запобігало зниженню $\alpha 7$ nAHP, накопиченню патогенної форми бета-амілоїду, дестабілізації мітохондрій та, що найголовніше, погіршенню епізодичної пам'яті у мишей.

Далі ми поставили собі два запитання. Перше — чим зумовлений позитивний ефект мезенхімальних стовбурових клітин: їх диференціюванням у нейрони або розчинними факторами, які вони продукують? А друге — чи ефективні мезенхімальні стовбурові клітини для лікування вже розвинених наслідків нейрозапалення?

Для цього мезенхімальні стовбурові клітини або культуральне середовище, в якому вони росли, вводили мишам через 3 тижні після введення ЛПС, коли вже спостерігалось істотне зниження пам'яті. Виявилось, що як самі клітини, так і їх культуральне середовище, відновлювали епізодичну пам'ять мишей, рівень nAHP у мозку та апоптогенну стійкість мітохондрій мозку. Вони також запобігали накопиченню патогенної форми бета-амілоїду, зумовленому дією ЛПС. При цьому активність астроцитів мозку, яка посилюється в разі запалення, суттєво збільшувалася під дією мезенхімальних стовбурових клітин.

Отримані в цих експериментах дані дозволили нам дійти таких висновків:

- 1) мезенхімальні стовбурові клітини, введені внутрішньовенно, проникають у мозок мишей;
- 2) мезенхімальні стовбурові клітини запобігають патогенному впливу запалення на мозок, мітохондрії мозку та пам'ять експериментальних тварин;
- 3) вплив мезенхімальних стовбурових клітин, принаймні частково, зумовлений факторами, які вони продукують у культуральне середовище;
- 4) терапевтичний ефект мезенхімальних стовбурових клітин, можливо, спричинений стимуляцією трофічної активності гліальних клітин мозку.

Загалом отримані результати дають підстави для того, щоб пропонувати мезенхімальні стовбурові клітини як ефективний терапевтичний засіб для лікування хвороби Альцгеймера. Більше того, про те, що ми перебуваємо на правильному шляху, свідчать останні новини з Японії, де вперше у світі було видано дозвіл на клінічні випробування аутологічних (тобто взятих у самого пацієнта) мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих із жирової тканини, для лікування пацієнтів, які страждають на хворобу Альцгеймера. З

11 квітня цього року японські медики вже розпочали відновну терапію для трьох пацієнтів з ранньою та середньою стадіями захворювання.

Роботу, про яку я розповіла у виступі, було виконано в лабораторії імунології клітинних рецепторів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України у співпраці з Інститутом генетичної та регенеративної медицини НАМН України та Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України.

Дякую за увагу!