

Влияние фетальных костномозговых мезенхимальных клеток на течение хронического пиелонефрита у крыс

Fetal Bone-marrow Mesenchymal Cells Influence on Chronic Pyelonephritis Course in Rats

V.I. Kirpatovskiy, T.G. Khryapenkova, A.V. Kazachenko, S.A. Golovanov, E.Yu. Plotnikov, Yu.V. Kudryavtsev, N.N. Tarasova, N.V. Rogacheva, D.B. Zorov, G.T. Sukhlyh

Chronic pyelonephritis is one of the most common diseases complicating numerous urologic pathologies or occurring as an independent pathology. Chronic pyelonephritis due to insufficient and often non-effective management might cause renal failure, even after risk factors removal. New approaches in chronic pyelonephritis management required. According to publications bone-marrow mesenchymal stem cells can improve chronic inflammation because of cytokine complexes secretion.

Experimentally chronic pyelonephritis was simulated in 20 rats, after renal functional disorders were obtained (serum creatinine and urea concentration increase, creatinine clearance and sodium and calcium reabsorption decrease) 2 millions of fetal bone-marrow mesenchymal stem cells (first group) or 0.1 ml of saline (second group, control) were injected into the renal parenchyma. In the first group inflammation activity reduce after 2 weeks and all renal functional indicators improvement after two months were observed. In second group inflammation changes in urinalysis and functional disorders were persistent. Reliable decrease of concentrations of IgG and C3-component of complement were revealed in rats with chronic pyelonephritis, but after stem cells injections those concentrations returned to normal values. Histological assessment showed focal reduction of renal interstitial tissue histiolympocytic infiltration compared to control group.

В.И. Курпатовский, Т.Г. Хряпенкова, А.В. Казаченко, С.А. Голованов, Е.Ю. Плотников, Ю.В. Кудрявцев, Н.Н. Тарасова, Н.В. Рогачева, Д.Б. Зоров, Г.Т. Сухих

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. М.В. Кулакова

Хронический пиелонефрит является частым заболеванием, сопровождающим различную урологическую патологию (мочекаменная болезнь, стриктура лоханочно-мочеточникового сегмента или мочеточничко-пузырного сегмента, аномалии развития почек и мочевых путей и др.), а также встречающимся самостоятельно (первично хронический пиелонефрит). Длительное и рецидивирующее течение этого заболевания может приводить к развитию хронической почечной недостаточности. Эффективность терапии хронического пиелонефрита, как правило, невысока и приводит лишь к более или менее длительной ремиссии, не избавляя пациента от болезни и опасности ухудшения функции почек. Даже при устранении фактора, индуцировавшего развитие хронического пиелонефрита (камни почек, нарушение пассажа мочи), это заболевание может прогрессировать, несмотря на проводимую противовоспалительную терапию, ста-

новясь основным патологическим процессом, вызывающим ухудшение функции почек. В связи с этим актуальны поиски новых более эффективных путей терапии хронического пиелонефрита.

В последние годы интенсивно изучается применение клеточной терапии для лечения различных хронических заболеваний с использованием стволовых клеток и клеток-предшественников различного происхождения. В клинических исследованиях показана эффективность такой терапии при хронической сердечной недостаточности, при лечении ожоговых ран и обширных дефектов кожи, для репарации дефектов костной ткани [1-3]. В эксперименте продемонстрирован терапевтический эффект при поражении центральной нервной системы, печени, почек, при сахарном диабете, язвенной болезни желудка, остеартрозах и др. патологиях [4-7]. При этом имеются данные о положительном влиянии стволовых клеток на системную воспалительную реакцию через воздействие на иммунную систему [8,9].

Таблица 1. Результаты исследования общего анализа мочи у интактных крыс и крыс с индуцированным хроническим пиелонефритом

Показатели	Интактные крысы	Крысы с хроническим пиелонефритом
Относительная плотность	1028 ± 3	1030 ± 5
pH	6,5 ± 0,1	7,1 ± 0,3*
Белок (г/л)	0,3 ± 0,05	10,2 ± 2,3*
Лейкоциты (кл. в п./зр.)	4,3 ± 0,5	44,8 ± 4,9
Эритроциты (кл. в п./зр.)	2,7 ± 0,3	13,6 ± 1,8*
Соли	Немного – 34% Умеренное количество – 16% Значительное количество – 50%	Умеренное количество – 16% Значительное количество – 84%
Бактериурия	+	+++

Примечание: достоверность различий по отношению интактным крысам * – p < 0,05

Имеются данные литературы о благоприятном действии костномозговых мезенхимальных стволовых клеток (КМ-МСК) при хронических воспалительных процессах за счет секреции ими комплекса цитокинов с противовоспалительным и антиапоптотическим действием, а также их способности ингибировать аутоиммунный компонент хронического воспаления за счет иммунодепрессивного действия [10-13].

В связи с этим нами было предпринято исследование влияния введения фетальных КМ-МСК в почки крыс с индуцированным хроническим пиелонефритом, приведшем к умеренному нарушению функционального состояния почек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 20 белых беспородных крысах-самках массой 260-300 г.

Моделирование хронического пиелонефрита осуществляли, учитывая ранее полученные нами данные о том, что для хронизации воспалительного процесса в почках необходимо помимо наличия инфекционного агента стойкое нарушение уродинамики верхних мочевых путей [14]. Это состояние вызывали скелетизацией обоих мочеточников, приводящей за счет склерозирования периретральной области и частичного нарушения кровоснабжения и иннервации мочеточника к ухуд-

шению пассажа мочи. Через 2 недели после операции внутривульварно через кубитальный катетер, проведенный по уретре, вводили культуру кишечной палочки в титре 10⁸ КОЕ/мл в объеме, превышающем емкость мочевого пузыря (обычно 0,8-1,0 мл). Критерием переполнения мочевого пузыря служило подтекание вводимой жидкости мимо катетера. При этом, как правило, происходил заброс инфекционного агента в почку (пузырно-лоханочный рефлюкс). С интервалом в 2 недели внутривульварное введение культуры кишечной палочки повторяли, контролируя изменения в анализе мочи и биохимические показатели крови, характеризующие азотовыделительную функцию почек (концентрация мочевины и креатинина). Обычно после 2-3-х введений выявляли стойкие изменения в моче воспалительного характера (щелочная реакция, протеинурия, лейкоцитурия, бактериурия), а в крови отмечалось повышение концентрации мочевины и креатинина выше исходных значений. Если эти изменения сохранялись в течение 2 недель, животных отбирали для последующих экспериментов.

Схема экспериментов. Под эфирным наркозом вскрывали брюшную полость. Левую и правую почку последовательно выводили в рану, пережимали сосудистую ножку микрохирургическим сосудистым зажимом и пункци-

онно инсулиновым шприцом вводили в область среднего сегмента по сагитальной линии почки 2 млн фетальных костномозговых мезенхимальных стволовых клеток в 0,1 мл физ. раствора (1-я серия, 10 крыс) или 0,1 мл физ. раствора (2-я серия, контроль, 10 крыс). Область инъекции прижимали марлевым шариком и после полного гемостаза снимали зажим с сосудистой ножки. Почку возвращали на место, лапаротомную рану ушивали двухрядным непрерывным швом нитью «Викрил» 2/0. Каждые 2 недели крыс высаживали в обменные клетки для сбора мочи. Кровь для биохимического анализа брали в эти же сроки из хвостовой вены. Общий анализ мочи выполняли по общепринятой методике. Биохимический анализ крови и мочи проводили на автоматическом анализаторе «ADVIA 1200» фирмы Bayer (США).

Фетальные костномозговые мезенхимальные стволовые клетки получали из аутопсийного материала нежизнеспособных плодов человека, полученных от женщин, искусственно прерывающих беременность. Методика культивирования и подготовки к пересадке описана в работах [6, 15].

Статистическую обработку цифрового материала проводили с помощью компьютерной программы «Statistica 6.0» с использованием непараметрических критериев для малых выборок. ■

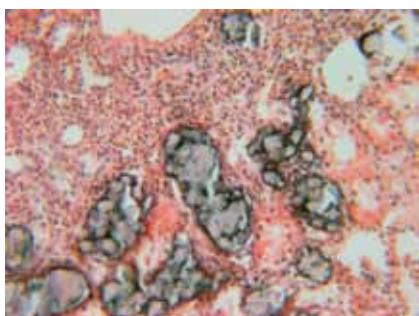


Рисунок 1. Гистологические изменения в почках крыс с индуцированным хроническим пиелонефритом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные показатели мочи, характеризующие выраженность воспалительного процесса в почках представлены в таблице 1. Видно, что по мере прогрессирования воспалительного процесса нарастает защелачивание мочи (рН от 7,0 до 8,6 выявлен у 50% животных этой группы), протеинурия, лейкоцитурия (от 8 до 170 клеток в поле зрения, а у 11% крыс лейко-

циты покрывали все поле зрения), бактериурия, а также содержание солей в осадке мочи (главным образом трипельфосфаты). Появлялась микрогематурия, степень которой существенно не менялась.

Нарастание признаков активности воспалительного процесса в почках сопровождалось прогрессирующим ухудшением их функционального состояния (таблица 2). Отмечено почти двукратное увеличение концентрации мочевины в крови, креатинин крови возрастал почти на 50%, клиренс креатинина снижался на 44%. Канальцевая реабсорбция натрия в целом по группе достоверно не менялась, однако у 50% крыс она была ниже минимальных значений этого показателя у контрольных крыс. В то же время реабсорбция кальция в почечных канальцах достоверно снижалась.

Такие изменения функциональных показателей почек соответствуют латентной стадии хрони-

ческой почечной недостаточности.

Окончательным подтверждением развития хронического пиелонефрита являлись данные макро- и микроскопического исследования почек подопытных животных. При визуальном осмотре во время лапаротомии регулярно выявляли бугристость поверхности почек за счет очаговых рубцовых втяжений в местах перенесенного острого воспаления или множественные белесые участки. Преимущественно, такие изменения носили односторонний характер. При гистологическом исследовании удаленных почек контрольных крыс выявляли склерозирование интерстиция, наличие диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации, склерозирование отдельных клубочков, расширение извитых канальцев и их заполнение гомогенным эозинофильным содержимым (гиалиновые цилиндры). Во многих канальцах имелись участки обызвествления (дистрофическая

Таблица 2. Показатели функции почек у интактных крыс и крыс с индуцированным хроническим пиелонефритом

Параметры	Интактные крысы	Крысы с хроническим пиелонефритом
Мочевина крови (моль/л)	4,9 ± 0,68	8,4 ± 2,23*
Креатинин крови (мкмоль/л)	51,1 ± 4,5	75,9 ± 6,3*
Клиренс креатинина (мл/мин/кг)	3,15 ± 0,55	1,77 ± 0,39*
Реабсорбция натрия (%)	99,79 ± 0,10	99,57 ± 0,19
Реабсорбция кальция (%)	98,88 ± 0,57	97,21 ± 0,51*

Примечание: достоверность различий по отношению интактным крысам * – p < 0,05.

Таблица 3. Изменения в общем анализе мочи у крыс с индуцированным хроническим пиелонефритом после пересадки фетальных КМ-МСК.

Показатели	До пересадки	Через 2 недели	Через 1 месяц	Через 1,5 месяца
Прозрачность	Мутная (100%)	Сл. мутная (80%) Мутная (20%)	Сл. мутная (75%) Мутная (25%)	Сл. мутная (80%) Мутная (20%)
Относительная плотность	1024 ± 4	1032 ± 4	1028 ± 4	1026 ± 4
рН	7,1 ± 0,1	7,0 ± 0,1	6,3 ± 0,1*	6,4 ± 0,1*
Белок	3,5 ± 0,4	2,1 ± 0,2*	1,4 ± 0,2*	1,6 ± 0,2*
Эпителий плоский	Умеренное количество (100%)	Единичные клетки (20%) Умеренное количество (60%) Значительное количество (20%)	Единичные клетки (60%) Умеренное количество (40%)	Умеренное количество (80%) Значительное количество (20%)
Лейкоциты (кл. в п./зр.)	36,1 ± 5,2	16,6 ± 4,8*	27,2 ± 6,1	28,9 ± 4,7
Эритроциты (кл. в п./зр.)	14,3 ± 4,6	27,8 ± 10,5	19,6 ± 9,3	31,8 ± 17,5
Бактерии	+++ (100%)	+++ (80%) ++ (20%)	+++ (75%) ++ (25%)	+++ (80%) + (20%)
Соли	Значительное количество (100%)	Значительное количество (80%) Немного (20%)	Значительное количество (30%)* Умеренное количество (40%) Немного (30%)	Значительное количество (20%)* Умеренное количество (30%) Единичные (50%)

Примечание: достоверность различий по отношению к крысам до пересадки КМ-МСК * – p < 0,05.

Таблица 4. Изменения в общем анализе мочи у крыс с индуцированным хроническим пиелонефритом в разные сроки после введения физиологического раствора.

Показатели	До пересадки	Через 2 недели	Через 1 месяц	Через 1,5 месяца
Прозрачность	Мутная (100%)	Сл. мутная (20%) Мутная (80%)	Мутная (100%)	Сл. мутная (20%) Мутная (80%)
Относительная плотность	1026 ± 4	1018 ± 3	1021 ± 4	1014 ± 3
pH	7,1 ± 0,1	7,0 ± 0,1	7,6 ± 0,1*	7,8 ± 0,1*
Белок (г/л)	3,2 ± 0,3	2,9 ± 0,2	3,4 ± 0,2	3,6 ± 0,2
Эпителий плоский	Умеренное количество (100%)	Умеренное количество (60%) Значительное количество (40%)	Умеренное количество (40%) Значительное количество (60%)	Умеренное количество (80%) Значительное количество (20%)
Лейкоциты (кл. в п./зр.)	39,6 ± 6,2	46,1 ± 4,1	44,2 ± 8,2	38,3 ± 5,1
Эритроциты (кл. в п./зр.)	9,1 ± 3,3	19,8 ± 9,4	15,6 ± 5,8	21,8 ± 11,9
Бактерии	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)
Соли	Значительное количество (100%)	Значительное количество (80%) Умеренное количество (20%)	Значительное количество (80%) Умеренное количество (20%)	Значительное количество (100%)

Примечание: достоверность различий по отношению к крысам до введения физ. раствора * – p<0,05.

кальцификация некротизированных эпителиоцитов) (рисунок 1). То есть, выявленные изменения полностью соответствуют картине хронического пиелонефрита.

За время наблюдения в опытной серии (1-я серия) все животные выжили, тогда как в контрольной серии (2-я серия) умерло 2 крысы (1 – через 2 недели и 1 – через 2 месяца) от прогрессирующей почечной недостаточности (летальность 16%).

В 1-й серии опытов в общем анализе мочи после пересадки клеток у большинства животных по ряду показателей выявлялась положительная динамика. В частности, уменьшалась мутность мочи, уменьшался pH мочи, сдвигаясь из нейтральных или щелочных значений в кислую сторону, достоверно уменьшалась протеинурия (таблица 3). В осадке мочи через 2 недели отмечалось снижение лейкоцитурии, однако в более поздние сроки количество лейкоцитов снова нарастало, практически достигая исходных значений. Бактериурия у большинства животных сохранялась на прежнем уровне и лишь у 20% уменьшалась. Интересным фактом явилось уменьшение содержания солевого осадка мочи, особенно выраженное спустя 1,5 месяца после введения КМ-МСК.

Во 2-й серии (контрольной) в

общем анализе мочи существенных изменений не происходило (таблица 4). Сохранялась высокая мутность мочи, сдвиг pH в щелочную сторону возрастал, протеинурия не уменьшалась, лейкоцитурия и бактериурия сохранялись на прежнем уровне.

При оценке функциональных параметров у всех крыс опытной серии отмечено достоверное улучшение основных показателей функционального состояния почек. Если динамика концентрации креатинина крови в обеих группах была практически одинаковой, то уровень мочевины крови после введения КМ-МСК был более стабильным и ближе к нормальным значениям, чем в контрольной серии, особенно при поздних сроках наблюдения (рисунок 2).

Клиренс креатинина в опытах с КМ-МСК постепенно возрастал, достигая нормальных значений к 1,5 месяцам, но позднее имел тенденцию к снижению, оставаясь к концу срока наблюдения все же выше исходных значений (рисунок 3А). В контрольной серии после кратковременного улучшения клиренс креатинина прогрессивно снижался и через 3-4 месяца был ниже исходных значений и достоверно ниже, чем в опытах с введением КМ-МСК. Канальцевая реабсорбция натрия

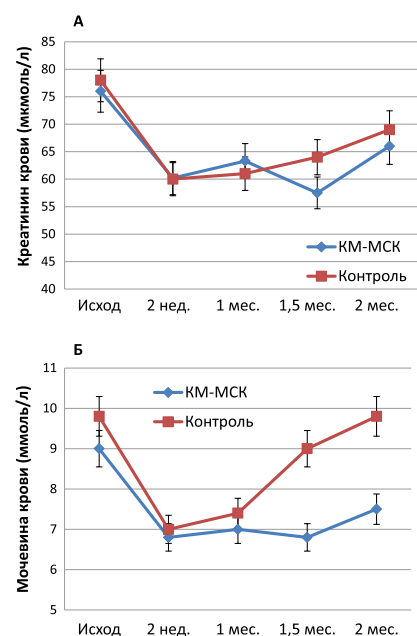


Рисунок 2. Динамика концентрации креатинина (А) и мочевины (Б) в крови крыс с хроническим пиелонефритом после интрапаренхиматозного введения КМ-МСК в сравнении с контролем.

в опытах с введением КМ-МСК постепенно возрастала, достигая максимальных значений через 1-2 месяца (рисунок 3Б). В конце срока наблюдения (3-4 месяца) этот показатель существенно снижался, достигая субнормальных значений. В контрольной серии реабсорбция натрия в первые 2 недели возрастала, но потом отмечался период снижения и стабилизации на значениях, более

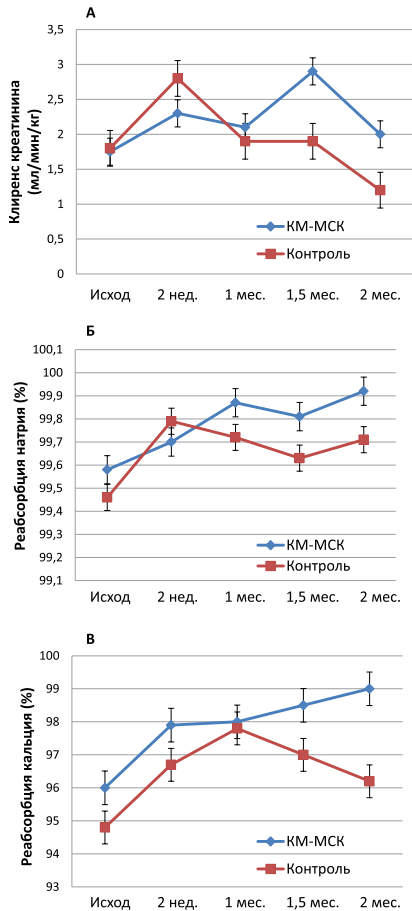


Рисунок 3. Динамика клиренса креатинина (А), реабсорбции натрия (Б) и реабсорбции кальция (В) у крыс с хроническим пиелонефритом после интрапаренхиматозного введения КМ-МСК в сравнении с контролем.

низких, чем в группе с введением КМ-МСК. Реабсорбция кальция в почечных канальцах в серии опытов с введением КМ-МСК во все сроки наблюдения была выше, чем в контрольной серии (рисунок 3В).

Гистологическое исследование почек проведенное через 3 месяца после введения стволовых клеток показало, что выявляемые изменения достаточно гетерогенны. В одной и той же почке в разных участках выявляются зоны склероза с умеренной инфильтрацией лимфогистиоцитарными элементами. В этих участках выявляются как относительно сохраненные клубочки, так и клубочки с разной степенью склерозирования. Большинство почечных канальцев расширено, деформировано, часть из

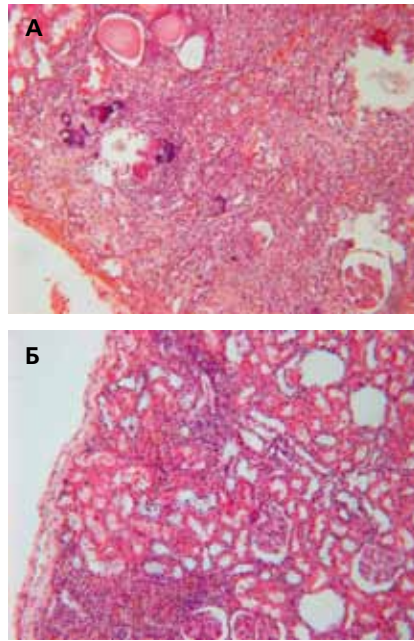


Рисунок 4. Почка крысы с хроническим пиелонефритом через 3 месяца после введения КМ-МСК.

А – склероз и умеренная клеточная инфильтрация интерстиция, деформированные почечные канальцы, частично заполненные эозинофильным содержимым. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х.

Б – относительно сохраненная паренхима. Очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х.

них заполнена гомогенным эозинофильным содержимым. Эпителий отдельных почечных канальцев кальцифицирован (рисунок 4А). В то же время встречаются участки с относительно сохраненной паренхимой и лишь диффузно-очаговой инфильтрацией интерстициального пространства лимфомононуклеарными элементами. Большинство клубочков и канальцев в этих участках мало изменены, и лишь отдельные канальцы расширены, но не имеют белкового содержимого (рисунок 4Б). В некоторых почках выявлялись только морфологические признаки пиелита без выраженных воспалительных изменений прилежащей паренхимы почки. На рисунке 5А видна выраженная лейкоцитарная инфильтрация

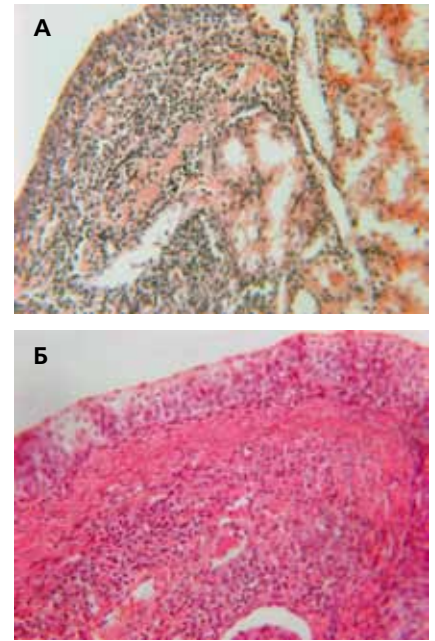


Рисунок 5. Почка крысы с хроническим пиелонефритом через 3 месяца после введения КМ-МСК.

А – выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация подслизистого слоя почечной лоханки. Относительно сохраненные прилежащие почечные канальцы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х.

Б – выраженный склероз и клеточная инфильтрация подслизистого слоя. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х.

подслизистого слоя почечной лоханки, затрагивающая лишь прилежащие к нему почечные канальцы, тогда как в более отдаленной зоне инфильтративных изменений не выявлено. В других экспериментах выявлялся выраженный склероз подслизистого слоя почечной лоханки, как следствие длительно текущего воспалительного процесса, и его массивная лимфогистиоцитарная инфильтрация (рисунок 5Б).

Оценка параметров гуморального иммунитета выявила уменьшение уровня иммуноглобулина G (IgG) и C₃-компонента комплекса в крови крыс с хроническим пиелонефритом. Введение КМ-МСК способствовало нормализации этих показателей и возрастания содержания IgM (таблица 5).

Таблица 5. Изменения показателей гуморального иммунитета у крыс с хроническим пиелонефритом после введения КМ-МСК (г/л).

Показатель	Интактные крысы	Крысы с хроническим пиелонефритом	Крысы с хроническим пиелонефритом + КМ-МСК
IgA	0	0,1 ± 0,1	0
IgG	5,34 ± 0,54	3,99 ± 0,23*	6,18 ± 0,69
IgM	0,40 ± 0,03	0,43 ± 0,02	0,56 ± 0,4*
C ₃	0,88 ± 0,06	0,62 ± 0,04*	0,81 ± 0,05
C ₄	0,11 ± 0,1	0,11 ± 0,1	0,12 ± 0,1

Примечание: * – достоверность разницы результатов по сравнению с контролем – p < 0,05.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами данные свидетельствуют, что введенные в пиелонефритическую почку КМ-МСК, приводят к кратковременному (2 недели) уменьшению признаков, характеризующих выраженность воспалительного процесса (лейкоцитурия, бактериурия), но при этом вызывают длительное улучшение функционального состояния поврежденного органа (ацидификация мочи, уменьшение протеинурии, улучшение азотовыделительной функции почек, фильтрационной функции клубочков и канальцевой реабсорбции). По всей видимости, КМ-МСК, не оказывая прямого действия на возбудитель, вызвавший пиелонефрит, уменьшают выраженность воспалительной реакции и сглаживают негативные последствия длительно текущего воспаления. Механизм их действия точно не установлен, но ряд авторов его связывают с иммуномодулирующими свойствами этих клеток и их способностью секретировать комплекс противовоспалительных цитокинов и факторов роста [7, 10, 16]. Отмечают способность МСК подавлять пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток и цитотоксических НК-клеток, а также секрецию ими провоспалительных цитокинов [13, 17], что оказывает иммуносупрессивный эффект и подавляет аутоиммунный компонент хронического воспаления [11]. В то же время имеются указания, что неактивированные МСК не оказыва-

ют иммуносупрессивного эффекта и для его проявления необходима активация этих клеток митогенами (конкавалина А в высокой дозе, супернатант культуры активированных лимфоцитов) или комплексом провоспалительных цитокинов (интерферон-γ + фактор некроза опухолей-α + интерлейкин-1α или β) [18, 19]. Исходя из этих данных, складывается представление, что терапевтическое действие КМ-МСК при хроническом пиелонефрите может реализоваться следующим образом. Инъецированные в почку КМ-МСК активируются комплексом провоспалительных цитокинов, выделяемых стромальными клетками почки в ответ на действие бактериального агента (а возможно, и бактериальным эндотоксином), что ведет к секреции ими комплекса цитокинов с противовоспалительным действием и факторов роста, которые, с одной стороны, способствуют уменьшению выраженности воспалительной реакции и вызываемого ею клеточного повреждения, а с другой стороны, стимулирует регенерацию поврежденных клеточных структур. Подавление пролиферации активированных Т-лимфоцитов и НК-клеток с цитотоксическим действием препятствует дальнейшему повреждению паренхимы органа. Именно действие этих факторов способствует сохранению или улучшению функционального состояния почки, несмотря на персистенцию микробного агента в паренхиме органа.

Изменения показателей гуморального иммунитета свидетель-

ствуют о повышенном расходовании C₃-компонента комплемента в иммунных реакциях с цитотоксическим эффектом и уменьшении концентрации IgG, участвующих во вторичном иммунном ответе и нейтрализации эндотоксинов, в крови крыс с хроническим пиелонефритом. C₃-компонент комплемента является ключевым звеном в каскаде иммунологических реакций, приводящих к образованию мембраноатакующего комплекса, способного при взаимодействии с клеткой-мишенью вызвать ее лизис. Уменьшение концентрации IgG в крови также может свидетельствовать о повышенном его расходовании в реакциях, связанных с активацией C₃-комплемента и нейтрализации бактериальных эндотоксинов. Дефицит IgG ослабляет вторичный иммунный ответ и может способствовать персистенции воспалительного процесса. Введение КМ-МСК способствовало нормализации этих показателей, что может служить свидетельством уменьшения альтеративного эффекта хронической воспалительной реакции и восстановления защитных возможностей гуморального звена иммунитета.

Проведенное нами гистологическое исследование через 3 месяца после введения КМ-МСК в пиелонефритическую почку выявило гетерогенную картину. Наряду с участками с выраженным склерозированием ткани и дегенерацией клубочков и канальцев выявляли зоны, где воспалительные изменения и склероз были вы-

ражены в минимальной степени. По-видимому, эта гетерогенность может быть объяснена ограниченной способностью к миграции введенных в почку КМ-МСК от места инъекции, поскольку выделяемые клетками гуморальные факторы действуют лишь в ближайшем окружении. Кроме того, в отдельных участках дегенеративные изменения могут перейти в необратимую фазу с полным замещением функциональных структур соединительной тканью еще до введения КМ-МСК, что, конечно, исключает возможность восстановления нормальной тканевой структуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные эксперименты доказали перспективность использования клеточной терапии при лечении хронического пиелонефрита. Введение в почку крыс с хроническим пиелонефритом фетальных КМ-МСК кратковременно уменьшает выраженность признаков активности воспалительного процесса в анализах мочи, но при этом стойко улучшает функциональное состояние почки. Это сопровождается нормализацией нарушенных показателей гуморального иммунитета и лучшей морфологической сохранностью

нефронов в отдельных участках органа.

Поскольку ведение КМ-МСК по нашим данным не способствует избавлению от бактериального агента, продолжающаяся бактериальная агрессия может постепенно нивелировать активацию процессов регенерации, индуцированную введенными клетками и в дальнейшем привести к утрате его функциональной полноценности. С учетом этих данных в дальнейшем целесообразно оценить эффективность клеточной терапии хронического пиелонефрита в комплексе с антимикробной терапией. ■

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, клеточная терапия, мезенхимальные стволовые клетки костного мозга.

Keywords: Chronic pyelonephritis, stem cell therapy, fetal bone-marrow mesenchymal cells.

ЛИТЕРАТУРА

1. Восстановление биорегуляторных резервов аутологических клеток костного мозга как способ повышения сократительной функции миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью (опыт клинического исследования) / Шумаков В.И., Темнов А.А., Гуреев С.В., Казаков Э.Н., Остроумов Е.Н., Онищенко Н.А. // В кн. Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций. Под ред. Шумакова В.И., Онищенко Н.А., М. 2009. С. 227-261.
2. Применение клеток костного мозга, иммобилизованных на матриксе, для устранения дефицита костной ткани в пораженных конечностях. / Быстров А.В., Шумаков В.И., Исаев И.В., Крашенинников М.Е. // В кн. Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций. Под ред. Шумакова В.И. и Онищенко Н.А. М. 2009. С. 283-296.
3. Первый опыт применения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для лечения больных с глубокими ожоговыми ранами кожи. / Расулов М.Ф., Васильченко А.В., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Кравченко В.И., Горшенин Т.Л., Пидцан Р.Е., Потапов И.В. // Клеточн. технол. в биол. и мед. 2005. № 1. С. 42-46.
4. Аскарлов М.Б. Трансплантация аутологических клеток костного мозга для лечения длительно незаживающих язв желудка: Дисс.... д-ра мед. наук. М. 2009.
5. Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е. Клеточная трансплантация – перспективное направление регенерационной медицины. // В кн. Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций. Под ред. Шумакова В.И. и Онищенко Н.А. М. 2009. С. 49-76.
6. Функциональные последствия интрапаренхиматозного введения фетальных стволовых и прогениторных клеток человека при хронической и острой почечной недостаточности у крыс / Кирпатовский В.И., Казаченко А.В., Плотников Е.Ю., Марей М.В., Мусина Р.А., Конькова Т.А., Дрожжева В.В., Надточий О.Н., Сухих Г.Т. // Клеточн. технол. в биол. и мед. 2006. № 2. С. 70-76.
7. Iwatani H., Imai E. Kidney repair using stem cells: myth or reality as a therapeutic option? // Nephrol. 2010. Vol. 23. № 2. P. 143-146.
8. Онищенко Н.А., Темнов А.А., Никольская А.О. Участие системы крови и иммунной системы в формировании адаптивной стратегии организма // В кн. Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций. Под ред. Шумакова В.И. и Онищенко Н.А. М. 2009. С. 15-48.
9. Шевченко О.П., Орлова О.В., Гуреев С.В. Результаты 6-месячного наблюдения пациентов после трансплантации аутологических клеток костного мозга: связь динамики маркеров воспаления и апоптоза с эффективностью лечения // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2005. № 3. С. 52-53.
10. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanism and clinical application / Ghannam S., Bouffi C., Djouad F., Jorgensen C., Noël D. // Stem Cell Res. Ther. 2010. Vol. 15. № 1. P. 2.
11. Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells / Newman R.E., Yoo D., LeRoux M.A., Danilkovitch-Miagkova A. // Inflamm. Allergy Drug Targets. 2009. Vol. 8. № 2. P. 110-123.
12. Tyndal A., Gratwohi A. Adult stem cell transplantation in autoimmune disease // Curr. Opin. Hematol. 2009. Vol. 16. № 4. P. 285-291.
13. Siegel G., Schaffer R., Dazzi F. The immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells // Transplantation. 2009. Vol. 87. № 9, suppl. S. 45-49.
14. Спонтанное развитие хронического пиелонефрита у животных с экспериментально вызванным нарушением уродинамики верхних мочевых путей / Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Кудрявцев Ю.В., Обухова Т.В., Котлярова Г.А. // В сб. Экспериментальная урология и нефрология. Общие проблемы патологии. М. 1996. С. 11-17.
15. Мусина Р.А., Бекчанова Е.С., Сухих Г.Т. Сравнение мезенхимальных стволовых клеток, полученных из различных тканей человека // Клеточн. технол. в биол. и мед. 2005. № 2. С. 89-94.
16. Трансплантация аутологических стволовых клеток костного мозга у кардиологических больных: иммунофенотипическая и цитокиновая характеристика аутоотрансплантатов / Сускова В.С., Онищенко Н.А., Шальнев Б.И., Емец В.И., Ермакова Л.П., Сусков С.И., Темнов А.А., Казаков Э.Н., Гуреев С.В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2005. № 3. С. 42-43.
17. Pistola V., Raffaghello L. Potential of mesenchymal stem cells for the therapy of autoimmune diseases // Expert Rev. Clin. Immunol. 2010. Vol. 6. № 2. P. 211-218.
18. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair / Shi Y., Hu G., Su J., Shi Y., Hu G., Su J., Li W., Chen Q., Shou P., Xu C., Chen X., Huang Y., Zhu Z., Huang X., Han X., Xie N., Ren G. // Cell Res. 2010. Vol. 20. № 5. P. 510-518.
19. Renner F., Eggenhofer E., Rosenauer A. Mesenchymal stem cells require a sufficient, ongoing immune response to exert their immunosuppressive function // Transplant. Proc. 2009. Vol. 41. № 6. P. 2607-2611.