

# НОВОСТИ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

## КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ

### Способность гемопоэтических клеток костного мозга к ангиогенезу утрачивается с возрастом

Способность гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) костного мозга дифференцироваться в предшественники эндотелия в ответ на повреждение ткани была показана в эксперименте Grant [1]. ГСК как предшественники ангиобластов успешно использовали в экспериментальных моделях ряда заболеваний для стимуляции ангиогенеза [1–3].

Известно, что проявлениями старения системы гемопоэза являются общее снижение иммунной функции, а также более частое развитие лейкемии [4]. Было также показано, что с возрастом значительно уменьшается и общее количество ГСК в костном мозге [5]. Таким образом, в стареющем организме происходит не только уменьшение количества ГСК, но и снижение или изменение их функции. Однако, остается не изученным изменение потенциала ГСК к дифференцировке в ангиобласты, способность стимулировать ангиогенез и репаративную регенерацию тканей при их трансплантации или миграции в очаг повреждения. Изучение этих процессов представляет особый интерес при современном развитии методов клеточной терапии негематологических заболеваний аутогенными клетками немолодых пациентов.

Биологический процесс ангиогенеза уменьшается физиологически при старении и при ряде патологических состояний, например, таких, как сахарный диабет [4]. Основываясь на этих данных, исследовательская группа из University of Iowa (Iowa, USA) предположила, что способность ГСК к васкуляризации и репарации тканей в целом также может уменьшаться с возрастом. Авторы проверили эту гипотезу на модели повреждения кожи у мышей–диабетиков.

На коже диабетических и обычных линейных мышей создавали повреждение. Через 3 дня выполняли локальные (под рану) сингенные трансплантации свежеизолированных *lin*(–) клеток костного мозга от молодых (2–4 месяца) и от старых (20–24 месяца) животных. Заживление раны и степень ангиогенеза оценивали морфологически.

Выявлено, что при терапии молодыми и старыми *lin*(–) клетками через 11 дней у обычных мышей существенного уменьшения раны не наблюдалось. Однако у мышей–диабетиков при введении молодых клеток рана уменьшалась на 42%. Более существенное влияние молодые и старые *lin*(–) клетки оказывали на степень васкуляризации раны. Так, при трансплантации молодых клеток у обычных мышей значительно повышалась объем и плотность сосудов, а у мышей–диабетиков эти показатели были еще выше. При трансплантации старых клеток авторы получили абсолютно противоположный результат – снижение степени ангиогенеза по сравнению с контролем (введение физиологического раствора).

Авторы заключают, что ГСК костного мозга теряют свой терапевтический про–ангиогенетический потенциал с возрастом, превращаясь в «анти–ангиогенетические агенты». При введении старых *lin*(–) клеток у мышей уменьшается количество сосудов, уменьшается их диаметр, а также преобладает образование капилляров над образованием мелких артериол. В данном эксперименте не были изучены молекулярные механизмы развития таких эффектов, что, возможно, позволило бы усовершенствовать технологию аутоотрансплантации у пожилых пациентов.

Таким образом, клеточная терапия негематологических заболеваний собственными ГСК у пожилых пациентов будет иметь низкий «регенеративный эффект», в связи с утратой способности клеток прямо или косвенно участвовать в ангиогенезе. Стимуляция ангиогенеза является одной из ключевых причин применения про–ангиогенетических клеток или агентов в регенеративной медицине. В связи с этим, актуальным направлением будет поиск новых популяций клеток, не утративших способности к стимуляции ангиогенеза у пожилых пациентов, а также использование аллогенных клеток, не обладающих значительной иммуногенностью, полученных от молодых доноров.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Grant M.B., May W.S., Caballero S. et al. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat. Med.* 2002; 8: 607–12.
2. Kawamoto A., Tkebuchava T., Yamaguchi J. et al. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia. *Circ.* 2003; 107: 461–8.

3. Stepanovic V., Awad O., Jiao C. et al. Leprdb diabetic mouse bone marrow cells inhibit skin wound vascularization but promote wound healing. *Circ. Res.* 2003; 92: 1247–53.

4. Bell D.R., Van Zant G. Stem cells, aging, and cancer: inevitabilities and outcomes. *Oncogene* 2004; 23: 7290–6.

5. de Haan G., Van Zant G. Dynamic changes in mouse hematopoietic stem cell numbers during aging. *Blood* 1999; 93: 3294–301.

Подготовил А.Л. Поспелов  
по материалам *Stem Cells* 2006; 24: 717–21