

И.Н. Игнатович

ИНДУКЦИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Представлены современные подходы к трансплантации островковых клеток в лечении инсулинозависимого сахарного диабета. Рассмотрены проблемы отторжения трансплантата и недостатки иммунодепрессии. Представлена концепция иммунологически выгодных зон для трансплантации.

Ключевые слова: трансплантация, островковые клетки, иммунологически выгодная зона.

I.N. Ignatovich

THE INDUCTION OF TOLERANCE IN SURGICAL TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

The article presents modern approaches to islet cells transplantation in treatment of insulin-dependent diabetes. The problems of transplant rejection and the deficiency of immunosuppressive therapy are considered. The conception of immunologically privileged sites for transplantation is performed.

Key words: transplantation, islet cells, immunologically privileged sites.



ИГНАТОВИЧ
Игорь
Николаевич,
кандидат
медицинских
наук,
ассистент
1-й кафедры
хирургических
болезней БГМУ

Сахарный диабет является актуальной проблемой современной медицины. Количество больных сахарным диабетом ежегодно увеличивается. Согласно эпидемиологическим данным, в мире наблюдается неуклонный рост количества больных и заболеваемости сахарным диабетом

[2]. Каждые 10-15 лет число больных удваивается [1]. При сохранении зарегистрированных темпов прироста, число больных с 110,4 млн. в 1994г. к 2010г. возрастет до 215 млн. [3].

Инвалидность, приводящая к нарушению качества жизни, при сахарном диабете значительно выше, чем в аналогичных возрастных группах без диабета. Сахарный диабет увеличивает летальность в 2-3 раза [4].

Работами В.И. Шумакова и соавт. [8], D.E.R. Sutherland [30], P.E. Lacy [19] и других исследователей разработан и внедрен в клиническую практику метод лечения сахарного диабета путем трансплантации культуры островковых клеток поджелудочной железы (ОКПЖ). Этот метод нашел применение в клинической практике в силу его безопасности, простоты и эффективности.

Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы у пациентов приводила к постоянному или довольно продолжительному снижению дозы экзогенного инсулина. У некоторых пациентов наступала длительная инсулинонезависимость (от нескольких месяцев до нескольких лет). Трансплантация предотвращала развитие поздних осложнений сахарного диабета, улучшала качество жизни больных, позволяла добиться их трудовой и социальной реабилитации.

Большой опыт трансплантации ОКПЖ в эксперименте накоплен в Научно-исследовательском институте трансплантологии и искусственных органов (Москва). Результаты этих экспериментов представлены в работах В.И. Шумакова и соавт. [10].

Постепенное снижение гипергликемии у крыс с аллоксановым диабетом и длительное поддержание гликемии на около нормальном уровне после пересадки им культур ОКПЖ плодов человека казалось парадоксом. Наступление этого эффекта может быть объяснено иммуномодулирующим и(или) иммуноальтерерирующим влиянием процесса культивирования, в результате которого погибают «лейкоциты-пассажиры», являющиеся стимуляторами иммунного конфликта.

В то же время, по мнению В.И. Шумакова и соавт. [9], поддержание нормогликемии у животных с экспериментальным сахарным диабетом после ксенотрансплантации ОКПЖ может быть связано с тем, что под влиянием ксенотранспланта-

ции может происходить мобилизация пролиферативного пула островковых клеток реципиента или дерепрессия стволовых клеток, расположенных в эпителии выводных протоков, в особенности вставочных отделов, в ацинарном эпителии или среди неповрежденных клеток островков.

Иммуногенность ОКПЖ в результате культивирования снижается, однако длительное функционирование трансплантата не возможно без иммунодепрессивной терапии. Однако стероиды обладают выраженной диабетогенностью [16, 24]. Циклоспорин А токсичен для изолированных островковых клеток, индуцирует инсулинорезистентность [13, 21]. Это снижает антидиабетический эффект трансплантации.

Кроме того, в случае использования опыта экспериментальных исследований по трансплантации ОКПЖ в клинической практике, применение иммунодепрессантов проявляет ряд отрицательных моментов. Это высокий риск развития злокачественных новообразований, гнойных осложнений, снижение общей резистентности организма. Иммунодепрессивная терапия отрицательно влияет на эффект трансплантации культуры ОКПЖ, проявляющийся в тормозящем влиянии на развитие вторичных осложнений сахарного диабета (нейропатии, ретинопатии, ангиопатии сосудов ног).

В связи с этим в настоящее время разрабатывается концепция достижения длительного функционирования трансплантированной культуры ОКПЖ без назначения иммунодепрессантов. В разработке данной концепции можно выделить три направления:

1. инкапсуляция культуры ОКПЖ в мембрану, непроницаемую для иммунных клеток и молекул реципиента, т.е. иммуноизоляция культуры ОКПЖ;
2. воздействие на иммунную систему реципиента;
3. трансплантация культуры ОКПЖ в иммунологически привилегированные места, в которых в силу их анатомического строения или функции имеются условия для развития иммунологической толерантности.

Сообщения, посвященные технически сложному способу иммуноизоляции культуры ОКПЖ появляются с начала 80-х годов. Этой проблеме посвящены исследования A.Sun et al [28], N.Teodorou et al [32], T.Ohyama et al [22].

В работе P.Prevost et al [23] исследовалась возможность использования полимера AN69 (полиакрилонитрила-натрия металилсульфоната) для иммуноизоляции культуры ОКПЖ. Авторы отмечали, что длительность выживания инкапсулированных ОКПЖ, помещенных внутрибрюшинно, больше, чем в контрольной группе (70 дней и 22 дня соответственно).

Об иммунопротективных свойствах мембраны, полученной из полимера AN69, на ксеногенной модели при внутри-

брюшинной трансплантации инкапсулированных ОКПЖ, сообщали C. Delaunay et al [15].

U. Siebers et al [27] рассматривали возможность использования инкапсуляции ОКПЖ с использованием альгината.

Однако K. Suzuki et al. [31], исследуя ОКПЖ, инкапсулированные в мембрану, полученную на основе политетрафлуорэтилена, через 2 недели после ксенотрансплантации под капсулу почки в 10% отмечался центральный некроз островковой ткани.

Исследуя способы воздействия на организм реципиента, Sawada et al [26], Sun et al [28] установили, что ортотопическая трансплантация печени у крыс индуцирует толерантность организма реципиента к другим трансплантатам, в т.ч. к островковым клеткам.

Saborio et al [25] предлагает для индукции толерантности в эксперименте вводить в тимус реципиента фрагмент синтетического иммунопептида класса 1 МНС в комбинации с антилимфоцитарной сывороткой.

Horton et al [18] предлагает для индукции толерантности производить донор-специфическую трансплантацию красного костного мозга перед трансплантацией культуры островковых клеток.

А.В.Шоттом и соавт.[7], С.И.Третьяком и А.В.Прохоровым [5], А.И.Романовским[6] описано совершенно новое явление в области трансплантационного иммунитета. Суть его сводится к тому, что на пересаженные чужеродные ткани в просвет сосудов и сердца не развивается реакция отторжения трансплантата, что обеспечивает его длительное сохранение без иммунодепрессивной терапии. В дальнейшем коллективом под руководством С.И.Третьяка впервые клинически апробирован ряд методик внутрисосудистой ксенотрансплантации с достижением стойкого антидиабетического эффекта.

Иммунологически привилегированные места для трансплантации исследованы R.Billingham and C.F.Barker [11]. Исходя из отсутствия лимфатического дренажа, R.Billingham отнес к этой категории щечный мешок грызунов и головной мозг.

Исследования W.Tze and J.Tai [33,34] направлены на изучение функционирования культуры ОКПЖ при аллотрансплантации в вещество головного мозга крыс с экспериментальным и спонтанным сахарным диабетом. Авторы отметили длительное функционирование аллотрансплантата (от 176 до 200 дней), нормализацию уровня глюкозы крови у всех крыс, подвергшихся трансплантации, без назначения иммунодепрессантов.

Исследования В. Bobzien et al [14] посвящены трансплантации культуры ОКПЖ в яички на ксеногенной модели (от крысы к мыши). Авторы установили, что культуры ОКПЖ ксенотрансплантированные в яички, функционируют на протяжении 60 дней, обеспечивая нормогликемию у мышей с экспериментальным диабетом, без назначения иммунодепрессантов. Подобные данные, получены в исследовании J. Head et al [17].

Развивая проблему иммунологически выгодных мест для трансплантации, ряд исследований направлен на создание искусственных иммунологически привилегированных мест, лишенных лимфатического оттока.

Так, в работе С.Ф.Баркер et al [12], особые условия создавали в препарированном лоскуте кожи и подкожной клетчатки диаметром 3 см, который связан с организмом лишь сосудисто-нервным пучком. Лимфатические сосуды, подводящие к лоскуту, пересекали.

Проводятся исследования новых локусов для трансплантации. В эксперименте С.И.Леоновичем и И.Н.Игнатовичем [3] доказано, что в качестве иммунологически привилегированного места для трансплантации может быть использован красный костный мозг. Это связано с особенностями его стро-

ения и функции: отсутствием лимфатического оттока, наличием плюрипотентных клеток и ретикулярной ткани.

Данные литературы свидетельствуют о перспективности изучения и практического использования иммунологически привилегированных мест для трансплантации. Достижения в способах иммунной супрессии, техники изоляции и культивирования островковых клеток, определение оптимальных локусов для трансплантации приведет к тому, что методом выбора в лечении сахарного диабета 1-го типа станет трансплантация культуры островковых клеток.

Литература

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет.-М.: Медицина, 1994.-384с.
2. Дедов И.И., Суццов Ю.И. Кудряков С.В. и др. Эпидемиология инсулинозависимого сахарного диабета // Проблемы эндокринологии.-1998.-№2.-С.47-51.
3. Леонович С.И., Игнатович И.Н., Слука Б.А. Трансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы в красный костный мозг в эксперименте // Белорусский медицинский журнал.- 2004.-№1.-С.55-57.
4. Осложнения сахарного диабета: Руководство/ Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Миленякая Т.М. и др. Под ред. И.И.Дедова.- М.-1995.-40 с.
5. Прохоров А.В., Третьяк С.И., Руденок В.В., Горанов В.А., Глинник А.А., Петракова О.Н. Влияние внутрисосудистой ксенотрансплантации островковых клеток поджелудочной железы на ряд иммунологических показателей // Белорусский медицинский журнал.- 2003.- №4.-С.87-89.
6. Романовский А.И. Новый подход к трансплантации островковых клеток поджелудочной железы в эксперименте // Актуальные проблемы современной медицины (Материалы научной конференции).-Мн.,1997.-С.76-78.
7. Шотт А.В., Третьяк С.И., Леонтьев А.С., Астапенко В.В., Абуховский А.А. Необычная реакция на чужеродные ткани.-Мн.-1992.-в 2-х частях.
8. Шумаков В.И., Игнатенко С.Н., Петров Г.Н. и др. Трансплантация почки и поджелудочной железы больным инсулинозависимым сахарным диабетом // Хирургия.-1991.-№7.-С.3-8.
9. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Сколецкий Н.Н., Игнатенко С.Н., Шальнев Б.И., Галибин О.В. Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы. М.: Изд-во «Канон», 1995.- 383 с.
10. Шумаков В.И., Шальнев Б.И., Блюмкин В.Н., Сколецкий Н.Н., Бабикина Р.А., Данилов М.А. Ксенотрансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы крысам с экспериментальным сахарным диабетом // Бюл. Эксперим. Биол. Мед.-1980.-№1.-С.48-50.
11. Barker C.F., Billingham R.E. Immunologically privileged sites // Advances in Immunology / eds Kunkel H.S., Dixon F.J.- New York, Academic Press, 1977.- P.25.
12. Barker C.F., Markmann J.F., Posselt A.M., Naji A. Studies of privileged sites and islet transplantation // Transplant. Proc.- 1991.-Vol. 23, №4.-P. 2138-2142.
13. Basadonna G., Montorfani F., Kakizaki K., Merrell R.C. Cyclosporin A and islet function // J Surg.- 1988.-156.-191-193
14. Bobzien B., Yasunami Y., Majercik M., Lacy P.E., Davie J.M. Intrastreptococcal transplants of islets xenografts (rat to mouse) // Diabetes.- 1983.- Vol. 32, №3.-P. 213-216.
15. Delaunay C., Darquy S., Honiger J., Capron F., Rouault C., Reach G. Glucose- insulin kinetics of a bioartificial pancreas made of an AN-69 hydrogel hollow fiber containing porcine islets and implanted in diabetic mice // Artif. Organs.- 1998.-22, №4.-P. 291-299.
16. Federlin K., Pozza G. Indications for clinical islet transplantation today and in the foreseeable future - the diabetologist's point of view // J Mol Med 1999.-77.-148-152
17. Head J.R., Neaves W.B., Billingham R.E. Immune privilege in the testis. Basic parameters of allograft survival // Transplantation.- 1983- Vol.36, №4.-P. 423-431.
18. Horton P.J., Hawthorne W.Y., Walters S.N., Patel AT, O'Connell P.J., Chapman R.D. Induction of allogeneic islet tolerance in a large-animal model // Cell Transplant - 2000.- Nov-Dec; 9(6).- P. 877-87.
19. Lacy P.E. Islet transplantation in diabetes mellitus // Diabetes.-1990.-Vol.11, №4.-P.1-3.
20. McCarthy D., Zimmet P./ International diabetes institute.AWHO Collab. Center for Diabetes Mellitus.-Melbourne.-1994.-15p.
21. Menegazzo L.A., Ursich M.J., Fukui R.T. et al. Mechanism of the diabetogenic action of cyclosporin A. // Horm Metab Res.- 1998.-30.-P.663-667
22. Ohyama T., Nahajima Y., Kanehiro H. et al. Long-term normalization of diabetes by xenotransplantation of newly developed encapsulated pancreatic islets // Transpl. Proc.- 1998.-Vol.30, №7.-P.3433-3435.
23. Prevost P., Flori S., Collier C., Muscat E., Rolland E. Application of AN 69 to islet encapsulation. Evaluation in streptozotocin- induced diabetic rat model // Ann. N.Y. Acad. Sci.- 1997.- №31.-P. 344-349.
24. Reach G. Islet transplantation: a field on the move // Nephrol Dial Transplant 2001.- 16.-893-896.
25. Saborio D.V., Chowdhury N.C., Jin M.X., Chandraker A., Sayegh M.H., Oluwole S.F., Regulatory T. Cells maintain peripheral tolerance to islet allografts induced by intrathymic injection of MHC class I allopeptides. // Cell Transplant.- 1999.- Jul-Aug; 8(4).-P. 375-81.
26. Sawada T., Anasuma Y., Furuya T., Saito K., Koyama K. Tolerance of islet allografts induced by orthotopic liver transplantation. // J Surg Rees- 1999.- Aug; 85(2).- P209-16
27. Siebers U., Horcher A., Bretiel R. Alginate-based microcapsules for immunoprotected islet transplantation // Ann. N.Y. Acad. Sci.- 1997.- №31-P. 304-312.
28. Sun A.M., O'Shea G., van Rooy H., Goosen M. Microencapsulation of the islands of Langerhans and the artificial pancreas // Journ. Annu. Diabetol.- 1982.-P. 161-168.
29. Sun J., Wang X., Wang C., Shee A.G. Sequential transplantation induced islet allograft tolerance. // Microsurgery - 2001.- 21(4)- P.148-52
30. Sutherland D.E.R., Moudry K.C. Clinical pancreas and islet transplantation // Transplant. Proc.-1987.-Vol.19, №1.-P.113-120.
31. Suzuki K., Bonner-Weir S., Hollister-Lock J., Colton C.K. Weir G.C. Number and volume of islet transplanted in immunobarrier devices // Cell. Transplant.- 1998.-7, №1.-P. 47-52.
32. Theodorou N.A., Tyhurst M., Howell S.L. Transplantation of the islands of Langerhans enclosed in diffusion chambers // Journ. Annu. Diabetol.- 1982.-P. 181-188.
33. Tze W.J., Tai J. Intracerebral allotransplantation of purified pancreatic endocrine cells and pancreatic islets in diabetic rats // Transplantation.- 1984.-Vol. 38, №2.-P.107-111.
34. Tze W.J., Tai J. Successful intracerebral allotransplantation of purified pancreatic endocrine cells in diabetic rat // Diabetes.- 1983.-Vol. 32, №12.- P.1185-1187.