

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-655-3-12>**CELL THERAPY FOR DIABETES COMPLICATIONS****КЛІТИННА ТЕРАПІЯ УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ****Orlenko V. L.**

*Doctor of Medical Sciences, Senior
Research Fellow
State Institution “V. P. Komisarenko
Institute of Endocrinology
and Metabolism of the National
Academy of Medical Sciences
of Ukraine”
Kyiv, Ukraine*

Орленко В. Л.

*доктор медичних наук, старший
науковий співробітник
Державна установа «Інститут
ендокринології та обміну речовин
імені В. П. Комісаренка Національної
академії медичних наук України»
м. Київ, Україна*

Kravchuk M. H.

*Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor,
Associate Professor at the Department
of Biology
Bogomolets National Medical
University
Kyiv, Ukraine*

Кравчук М. Г.

*кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри біології
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця
м. Київ, Україна*

Проблема цукрового діабету (ЦД) є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем світу. Одним з найбільш пріоритетних питань клінічної діабетології є своєчасна діагностика та адекватне патогенетичне лікування ускладнень цукрового діабету, адже саме вони є основною причиною інвалідизації та летальності хворих на ЦД. Серед них одне із пріоритетних місць займає діабетична стопа, яка призводить до ранньої інвалідизації, а нерідко і до смерті хворого. Лікування цього ускладнення є складним, тривалим, дорого вартісним і не завжди ефективним, тому розробка та впровадження нових прогресивних методів лікування діабетичної стопи є актуальним завданням сучасної медицини. Останніми роками, у лікуванні хворих на ЦД з трофічними виразками нижніх кінцівок все більше уваги приділяється методам клітинної терапії, як в експерименті, так і в клінічних дослідженнях.

Попередні дослідження на тваринах продемонстрували високий регенеративний потенціал МСК (мезенхімальних стовбурових клітин), що стало передумовою перевірки їх ефективності у людей.

Перші клінічні випробування на обмежених групах пацієнтів з оцінки безпеки вищевказаних клітинних та тканинних препаратів

показали, що їх застосування є безпечним та ефективним. Зараз активно продовжуються дослідження на великій кількості пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу. Першими, хто застосував МСК для лікування хронічних ран, були Badiavas and Falanga, які показали, що всі рани, які не вдавалося вилікувати протягом 1 року та більше, загоювалися після застосування МСК кісткового мозку (МСК – КМ) [1]. Позитивний ефект від застосування МСК-КМ був отриманий в багатьох дослідженнях [2; 3]. Втім, немає опублікованих даних рандомізованих досліджень з порівнянням застосування МСК-КМ зі стандартним лікуванням, оскільки досить складно стандартизувати методи отримання і обробки аспірата кісткового мозку, а їх отримання є інвазивною і не завжди безпечною хірургічною процедурою.

У якості джерел стовбурових клітин дорослого організму для покращення загоєння виразок діабетичної стопи найчастіше використовують пуповинну кров, плаценту та амніотичну мембрану, які є доступними, а їх отримання є неінвазивним і недорогим [4]. Так, дослідження ефективності застосування клітин пуповинної крові в лікуванні хворих на цукровий діабет другого типу з ураженням нижніх кінцівок показали переконливий ефект при їх внутрішньом'язовому введенні в литковий м'яз ураженої кінцівки, що, можливо, пов'язано з підтриманням функції β -клітин, субпопуляцій T – клітин та здатності ендотеліальних клітин судин до секреції судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) [5; 9].

Подальше вивчення механізму дії стовбурових клітин наводить дослідників на думку про необхідність використання комбінації стовбурових клітин та інших клітин або тканин різного походження для лікування хворих на діабет з периферичним ураженням артерій та виразками нижніх кінцівок, де останнім методом лікування залишається ампутація. В дослідженні останніх років активно використовують комбінації мезенхімальних стовбурових клітин з матриксу пупкового канатику (MSC) та гемопоетичні стовбурові клітини пуповинної крові CD34+ (HSC), які вводяться внутрішньом'язово в литковий м'яз, а також у тканини навколо виразки та у її дно, крім того, застосовуються соматичні клітини (алогенні неонатальні фібробласти), які аплікують безпосередньо на рану. Було показано, що всі пацієнти мали принаймні один рівень клінічного поліпшення після введення стовбурових клітин. Це свідчить про те, що досягнення терапевтичної мети – поліпшення перфузії кінцівки дійсно можливо. Повне загоєння рани було досягнуто протягом трьох місяців у декількох пацієнтів. Ці короткострокові результати вказують на потужний потенціал комбінації MSC + HSC з алогенними фібробластами для локального відновлення ураженої кінцівки. У світлі цих обнадійливих спосте-

режень і на основі результатів, описаних в літературі, автори вказують на необхідність більш раннього початку процедури застосування стовбурих клітин в плані лікування у хворих з тяжкою ішемією або з виразками, що не загоюються, для досягнення найкращих результатів [5].

В іншому дослідженні із застосуванням мезенхімальних стромальних клітин плаценти людини (МСК-ПЛ) в лікуванні хворих на цукровий діабет з периферичним ураженням артерій та діабетичною виразкою стопи показано, що з 15 пацієнтів, що брали участь у дослідженні, у 7 відбулося загоювання виразок (у 5 – повне і у 2 – часткове) протягом 3 місяців лікування клітинним препаратом; рівень циркулюючих ендотеліальних клітин (маркер ураження судин при периферичному ураженні артерій) знизився протягом одного місяця. Препарат добре переносився пацієнтами [2].

Дуже важливими є дані про безпечність та ефективність внутрішньовенного застосування мезенхімальних стромальних клітин плаценти людини (МСК-ПЛ) в лікуванні пацієнтів з діабетом 2 типу. Пацієнти отримували клітини плаценти шляхом внутрішньовенної інфузії тричі з інтервалом в один місяць в дозі $(1.22-1.51) \times 10^6$ на кг ваги та продовжували отримувати інсулін та терапію, спрямовану на ліквідацію ускладнень, пов'язаних з діабетом. Введення клітин, отриманих з плаценти, призвело до достовірного, майже двократного, зниження потреби в інсуліні з $67,3 \pm 18,7$ ОД до $34,7 \pm 13,4$ ОД ($p < 0,01$), а також до зниження глікозильованого гемоглобіну, підвищення рівня ендогенного інсуліну в крові. Внутрішньовенне введення МСК-ПЛ добре переносилось та не призводило до серйозних небажаних явищ [4]. Слід зазначити, що про безпечність та ефективність внутрішньовенного введення МСК-ПЛ свідчать і дослідження їх застосування при різних захворюваннях [4; 5; 6].

Амніотична мембрана ефективно застосовується в клінічній практиці вже понад 100 років як у нативному, так і у відновленому (після ліофілізації або кріоконсервування) стані. Вона показала високу ефективність при різних патологіях, в тому числі в офтальмології при опіках рогівки та кератитах різної етіології, а також при довго незагойних ранах, в тому числі при діабетичних виразках стопи. Так, пацієнти, які отримували амніотичну мембрану у вигляді розмороженого кріоконсервованого препарату тканини з життєздатними клітинами – Grafix мали достовірно частіше загоєння виразок 62% проти 21% у групі стандартного лікування ($p = 0,0001$), рани загоювались швидше – 42 дні проти 69,5 у контрольній групі ($p = 0,019$), рідше зустрічались небажані явища, а саме раньова інфекція. Загоєння виразки зберігалось у більшій кількості пацієнтів, які отримували Grafix. Це дозволило авторам дослідження зробити висновок, що

лікування кріоконсервованою амніотичною мембраною, яка зберігає після розморожування життєздатні клітини є добре контрольованим та більш ефективним, ніж стандартне лікування [7; 8].

Таким чином, клінічні дослідження, у яких застосовувалися МСК-ПЛ, аlogenні неонатальні фібробласти, амніотична мембрана у вигляді розмороженого кріоконсервованого препарату тканини з життєздатними клітинами діабету та їх комбінація для лікуванні пацієнтів на ЦД ускладнений периферичною нейропатією, периферичним ураженням артерій та трофічними виразками нижніх кінцівок продемонстрували безпечність та високий регенеративний потенціал, що підтверджено морфологічними та функціональними показниками [10]. Кращі результати отримано при проведенні комбінації клітинної і тканинної терапії та повторних трансплантаціях, але остаточний вибір виду терапії має залежати від діагнозу, важкості перебігу захворювання та з врахуванням індивідуальних факторів ризику у пацієнта.

Література:

1. Yoshikawa T, Mitsuno H, Nonaka I, Sen Y, Kawanishi K, et al. Wound therapy by marrow mesenchymal cell transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2008. Vol. 121. Issue 3. P. 860–877.
2. Poren Kong, Xiaoyun Xieb, Fang Lic, Yang Liub, Yingli Lu. Placenta mesenchymal stem cell accelerates wound healing by enhancing angiogenesis in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013. Vol. 438. Issue 2. P. 410–419.
3. Chen HK, Hung HF, Shyu KG, Wang BW, Sheu JR, et al. Combined cord blood stem cells and gene therapy enhances angiogenesis and improves cardiac performance in mouse after acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 2005. Vol. 35. P. 677–686.
4. Memon B, Abdelalim EM. Stem cell therapy for diabetes: Beta cells versus pancreatic progenitors. *Cells*. 2020. Vol. 9. P. 283.
5. Zhang Y, Chen W, Feng B, et al. The clinical efficacy and safety of stem cell therapy for diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis. *Aging Dis*. 2020. Vol. 11. P. 141–153.
6. Gu C, Huang S, Gao D, Wu Y, Li J, Ma K, Wu X, Fu X . Angiogenic Effect of Mesenchymal Stem Cells as a Therapeutic Target for Enhancing Diabetic Wound Healing. *Int J Low Extrem Wounds*. 2014. Vol. 13. Issue 2. P. 88–93.
7. Goncharova AG, Yurovaa KA, Shupletsova VV, et al. Characteristics of umbilical-cord blood and its use in clinical practice. *Cell Tissue Biol*. 2022. Vol. 16. P. 15–31.

8. Reddi AS, Kothari N, Kuppasani K, Ende N. Human umbilical cord blood cells and diabetes mellitus: recent advances. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2015. Vol. 10. Issue 3. P. 266–270.

9. Qinan Wu, Bing Chen, and Ziwen Liang. Mesenchymal Stem Cells as a Prospective Therapy for the Diabetic Foot. *Stem Cells International.* 2016. Vol. 2016: 4612167.

10. Roura S., Pujal J., Gálvez-Montón C. et al. The role and potential of umbilical cord blood in an era of new therapies: a review. *Stem Cell Res Ther.* 2015. Vol. 6. Issue 1. P. 123.