

УДК 616.379-008.64-08:576.344

# Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. III. Клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения основного заболевания

Н.Д. Тронько,  
И.П. Пастер\*

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Представлена информация о клинических исследованиях по применению стволовых клеток для лечения сахарного диабета первого типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет первого типа, стволовые клетки, клинические исследования.

## Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) первого типа является хроническим заболеванием, поражающим генетически предрасположенных лиц, у которых инсулинсекретирующие  $\beta$ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ) избирательно и необратимо разрушены в результате аутоиммунной «атаки» организма [1].

СД 1 типа приводит к росту заболеваемости и прогрессированию ишемической болезни сердца, инсульта и заболеваниям периферичес-

ких артерий, а также к 2-4-кратному увеличению риска смертельных исходов при этих заболеваниях [2,3].

СД 1 типа может привести при прогрессировании заболевания к возникновению тяжелых системных осложнений, в том числе, диабетической нейропатии, нефропатии, ретинопатии, болезни сердца и инсульта [4]. СД также является причиной для большей заболеваемости и смертности [5].

Число людей, страдающих СД, постоянно увеличивается. Этому способствуют многие факторы, в частности, рост численности населения, старение, урбанизация, рост распространенности ожирения и отсутствия физической активности [6].

По оценкам специалистов, распространен-

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: pasteur@bigmir.net

## ОГЛЯДИ

ность СД для всех возрастов во всем мире составляла 2,8% в 2000 г. и составит 4,4% в 2030 г., а общее количество людей, страдающих СД, увеличится с 171 миллиона в 2000 г. до 366-400 миллионов в 2030 г., даже если распространенность ожирения останется стабильной до 2030 г. [6,7].

СД 1 типа является одним из наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте, что приводит к значительной заболеваемости и смертности, а также огромным затратам на здравоохранение. Хуже того, ожидается удвоение заболеваемости СД 1 типа у детей в возрасте до 5 лет к 2020 г. [6].

Общая стоимость диагностики СД, по оценкам специалистов, составляла 174 млрд долларов в 2007 г., которая включала 116 млрд долларов прямых медицинских расходов и 58 млрд долларов косвенных расходов (выплаты по инвалидности, потере работы и преждевременной смертности) [8].

В 2012 г. распространенность СД 1 типа в Украине составила 1311335 больных или 2885,0 человек на каждые 100 тысяч населения [9]. Количество лиц, у которых СД был впервые выявлен в 2012 г., превысило 121 тысячу.

Более 80 лет основной терапевтический подход ограничивался лечением симптомов СД заместительной инсулинотерапией. Результаты проведенного исследования «Контроль сахарного диабета и его осложнений» («Diabetes Control and Complications Trial») показали, что жесткая регуляция уровня глюкозы крови при интенсивной инсулинотерапии приводит к значительному повышению риска тяжелых гипогликемических реакций, таких как приступы и кома, и не исключает вероятности развития вторичных деструктивных осложнений СД (нефропатии, нейропатии, ретинопатии и сердечно-сосудистой патологии) [10,11].

Современные исследования по терапии СД направлены на поиск средств (препаратов), действия которых максимально приближены к физиологическим условиям динамики секреции инсулина [12]. Основные разработки ведутся фактически по трем направлениям: а) усовершенствование препаратов инсулина путем создания их аналогов с помощью генно-инженерной технологии; б) усовершенствование способов доставки инсулина путем разработки аэрозольных форм для введения с помощью специальных ингаляторов или разработки пероральных форм, предварительно иммобилизованных в полимерном гидрогеле; в) усовершенствование методов трансплантации ПЖ, островков Лангерганса и  $\beta$ -клеток путем инкапсулирования трансплантата или использование полученных с помощью генно-инженерной технологии

псевдо- $\beta$ -клеток.

Цель регенеративной медицины при терапии СД заключается в создании неограниченного источника  $\beta$ -клеток, которые имеют происхождение от самого пациента и являются неиммуногенными, способными вырабатывать и секретировать инсулин соответственно физиологическим потребностям организма и самообновляемыми [13].

Весьма перспективным методом терапии СД является также использование стволовых клеток (СК) в качестве практически неограниченного источника физиологически компетентного заменителя первичных островков Лангерганса [14-16].

Предметом данного обзора является информация о клинических исследованиях по применению СК для лечения СД 1 типа.

#### **Клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения сахарного диабета 1 типа**

Анализ клинических исследований по применению стволовых клеток для лечения сахарного диабета 1 типа проведен по базе данных сайта ClinicalTrials.gov [17].

ClinicalTrials.gov – это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services) совместно с Национальным институтом здоровья (National Institute of Health) и Управлением по продовольствию и медикаментам (Food and Drug Administration) и представлен широкой публике в феврале 2000 г. [18]. В настоящее время веб-сайт ClinicalTrials.gov поддерживает Национальная медицинская библиотека (National Library of Medicine) Национального института здоровья без привлечения средств от коммерческих организаций.

ClinicalTrials.gov предоставляет свободный доступ к информации о клинических исследованиях по проверке эффективности экспериментальных препаратов для лечения широкого спектра серьезных или угрожающих жизни заболеваний и состояний [18]. Информация об исследованиях появляется на веб-сайте в момент их начала и постоянно обновляется спонсорами или главными исследователями на протяжении всего исследования. После регистрации на сайте информация об исследовании не удаляется. В некоторых случаях результаты представляют после окончания исследования.

Согласно требованиям раздела 801 Поправок к закону США о продуктах питания и медикаментах от 2007 г. основные результаты

клинических исследований должны быть представлены, как правило, не позднее одного года после их завершения [19]. С сентября 2009 г. обязательным стало представление информации о неблагоприятных событиях при клинических исследованиях.

Количество клинических исследований, которые ежегодно регистрируются на ClinicalTrials.gov, начало стремительно расти после принятия Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors) в сентябре 2005 г. требования регистрации в качестве условия публикации в соответствии с Едиными требованиями к рукописям, представленным в биомедицинские журналы («Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals») [20]. Так, в 2000 г. было зарегистрировано 5644 клинических исследований, в 2002 г. – 8588, в 2004 г. – 12055, в 2006 г. – 35920, в 2008 г. – 66352, в 2010 г. – 101255 и в 2012 г. – 138898 исследований.

Международный комитет редакторов медицинских журналов представляет объединение главных редакторов медицинских журналов, которое утверждает Единые требования к рукописям [21]. Последний пересмотр документа был проведен в августе 2013 г. редакторами ведущих медицинских журналов мира, таких как «Annals of Internal Medicine», «British Medical Journal», «Canadian Medical Association Journal», «Chinese Medical Journal», «Journal of the American Medical Association», «Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde» («The Dutch Medical Journal»), «New England Journal of Medicine», «New Zealand Medical Journal», «The Lancet», «The Medical Journal of Australia», «Revista Médica de Chile», «Tidsskrift for Den Norske Lægeforening» («The Journal of the Norwegian Medical Association»), «Ugeskrift for Læger» («Journal of the Danish Medical Association»), а также представителями Национальной медицинской библиотеки Национального института здоровья и Всемирной ассоциацией медицинских редакторов (World Association of Medical Editors).

Справедливости ради стоит отметить, что Международный комитет редакторов медицинских журналов не является сторонником одного конкретного регистра, но выдвигает требования о соответствии нескольким критериям: доступность общественности на бесплатной основе, открытость для всех потенциальных регистраторов клинических исследований, управление некоммерческой организацией, наличие механизма обеспечения достоверности данных регистрации и возможность электронного по-

иска в реестре [22].

По состоянию на 1 июля 2013 г. на официальном сайте www.ClinicalTrials.gov была размещена информация о 147963 исследованиях, которые проводятся в 186 странах мира, из которых 64526 исследований (43,6% от общего количества) за пределами США, 60586 (40,9%) – в США, 9273 (6,3%) – совместно в США и других странах и для 13578 (9,2%) исследований информация о месте проведения исследования не была предоставлена спонсором [20].

Количество клинических обследований (119857 записей или 81,0% от общего количества зарегистрированных исследований) значительно превалировало над количеством клинических наблюдений (27418 или 18,5%) и включало 79938 записей об изучении медикаментов или биологических эффектов, 29906 записей – поведенческих реакций, 13425 записей – хирургических процедур и 10616 записей – приборов и устройств [20]<sup>1</sup>. Часть записей (0,5% от общего количества зарегистрированных исследований) имели расширенный доступ.

По состоянию на 1 июля 2013 г. на официальном сайте www.ClinicalTrials.gov была размещена информация о 22 клинических исследованиях по применению стволовых клеток для лечения сахарного диабета 1 типа (таблица).

Анализ дат начала исследований (даты согласно заявкам на проведение исследований) показал, что в 2003 г. было зарегистрировано 1 клиническое исследование, в 2006 г. – 2, в 2007 г. – 1, в 2008 г. – 5, в 2009 г. – 3, в 2010 г. – 6, в 2011 г. – 2 и в 2012 г. – 1 исследование (данные для 1 исследования не представлены).

Средняя продолжительность исследований составляет около 4 лет и 4 месяцев (от 12 месяцев до 9 лет и 3 месяцев). Даты завершения исследований (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных исследования): в 2009-2011 гг. – по 1 исследованию, в 2012 г. – 6 исследований, в 2013 г. – 2, в 2014 г. – 8 и в 2015 г. – 1 исследование (данные для 1 исследования не представлены).

Текущий статус выполнения исследования: «набор» (активный набор участников исследования) – 10 исследований (45,5% от общего количества), «завершен» (исследование успешно завершено, участников не обследуют и не лечат) – 2 исследования (9,1%), «активный, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) – 1 исследование

<sup>1</sup> Клиническое обследование может включать более одного типа вмешательства (соответственно, для одного обследования может быть более одной записи). В связи с этим, сумма записей по типу вмешательства не равна общему числу клинических обследований.

## ОГЛЯДИ

(4,5%) и «остановлен» (исследование остановлено раньше времени до набора первого участника) – 1 исследование (4,5%). Для 8 исследований (36,4% от общего количества) статус выполнения и набора участников «неизвестный», так как информация не была обновлена в последнее время. В целом, последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2007-2009 гг. – для 1 исследования ежегодно, в 2010-2012 гг. – для 5 исследований ежегодно и в 2013 г. – для 4 исследований.

Почти половина всех исследований (10 исследований или 45,5% от общего количества) проводится в клиниках Китая. Также базовые учреждения исследований расположены в США (3 исследования или 13,9%), Бразилии (2 исследования или 9,1%), Великобритании, Германии, Индии, Мексике, Филиппинах, Чили и Швеции (по 1 исследованию или по 4,5%). Подавляющее большинство исследований проводится в одном специализированном учреждении, за исключением исследований NCT00690066 (выполняется в 20 учреждениях США) и NCT00703599 (выполняется в 2 учреждениях Филиппин).

По 1 организации-соисполнителе (другие организации, оказывающие поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности) было указано в 4 исследованиях, по 2 организации – в 2 исследованиях и 3 организации – в 1 исследовании.

По видам вмешательства исследования были распределены на следующие группы: «биологическое» – 10 (45,5% от общего количества), «процедура» – 8 (36,4%), «медикаменты» – 1 (4,5%), «устройство» – 1 (4,5%) и «другое» – 2 (9,1%).

Среднее количество участников в исследованиях составило около 47 субъектов (минимальное – 15, максимальное – 200).

Тип исследования во всех случаях был интервенционный, т.е. исследователь согласно протоколу назначал субъектам диагностические, терапевтические или другие виды вмешательств с последующим наблюдением и проведением оценки медико-биологических результатов и/или последствий для здоровья.

Распределение для 6 исследований (27,3% от общего количества) было рандомизированное (случайное распределение участников по группам) – и для 10 (45,4%) – не рандомизированное (распределение участников по группам по решению врача). Для 6 исследований (27,3% от общего количества) способ распределения не был указан.

Согласно классификации исследований, 19 из них (86,4% от общего количества) были предназначены для оценки безопасности препарата

в условиях предполагаемого использования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья, а 2 исследования (9,1%) – только для оценки эффективности (для 1 исследования или для 4,5% данные отсутствовали).

В 12 исследованиях (54,5% от общего количества) моделью вмешательства были одиночная группа (однонаправленное исследование), а в 10 исследованиях (45,5%) – параллельная, при которой участники были отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования.

В 19 исследованиях (86,4% от общего количества) маскировка не использовалась, т.е. все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства, 1 исследование (4,5%) было одиночным слепым (о назначении вмешательства не знал или исследователь или участник) и 2 исследования (9,1%) – двойным слепым (о назначении вмешательства не знали две или более сторон). В исследовании NCT00690066 (двойное слепое) о сути назначенного вмешательства не знали субъект, медицинский работник, исследователь и эксперт по оценке результатов, в исследовании NCT00971503 (одиночное слепое) – эксперт по оценке результатов и в исследовании NCT01157403 (двойное слепое) о сути назначенного вмешательства не знали субъект, медицинский работник, исследователь и эксперт по оценке результатов, в исследовании NCT00971503 (одиночное слепое) – эксперт по оценке результатов и в исследовании NCT01157403 (двойное слепое) – субъект и исследователь.

Основной целью 21 исследования (95,5% от общего количества) было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения заболевания, синдрома или состояния) и только для 1 исследования NCT01068951 (4,5%) – профилактика (оценка одного или нескольких вмешательств для предупреждения развития конкретного заболевания, синдрома или состояния).

Для исследований, которые были связаны с изучением новых лекарственных препаратов или биологических продуктов, были указаны следующие фазы исследований: I фаза (включает первоначальные исследования для определения метаболизма и фармакологических эффектов препаратов на человеческий организм, побочных эффектов, связанных с увеличением дозы, и для получения в ранние сроки данных об эффективности; может включать здоровых участников и/или пациентов) – для 3 исследований (13,6% от общего количества), I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) – для 11 исследований (50,0%), II фаза (включает

контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) – для 6 исследований (27,4%) и II/III фаза (представляет собой сочетание II и III фаз, где III фаза включает расширенные контролируемые и неконтролируемые испытания после получения предварительных данных, свидетельствующих об эффективности препарата, и предназначенные для сбора дополнительной информации для оценки соотношения общей пользы и риска препарата и обеспечения адекватной базы для врачебной оценки) – для 1 исследования (4,5%). Указание фазы отсутствовало для исследования NCT01068951 (4,5% от общего количества), целью которого была профилактика.

Подавляющее большинство клинических исследований не предусматривают научные публикации результатов. Показано, что результаты 25-50% клинических исследований не были опубликованы, а среднее время на публикацию составляет около 2 лет [23,24].

Однако анализ базы данных медицинских и биологических публикаций «PubMed», созданной Национальным центром биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information) на основе раздела «Биотехнология» Национальной медицинской библиотеки, позволил выявить научные публикации исполнителей 4 клинических исследований в этом направлении.

Согласно результатам исследования NCT00315133, в клинике наиболее положительные результаты были получены при аутологичной трансплантации СК костного мозга 23 пациентам с СД 1 типа [25,26]. Согласно протоколу исследования, мобилизованные циклофосфамидом и колониестимулирующим фактором гранулоцитов СК костного мозга пациентов собирали методом лейкофореза и криоконсервировали. Через некоторое время пациентам вводили антигитомоцитарный глобулин кролика и циклофосфамид, а затем проводили внутривенную инфузию СК ( $3 \times 10^6$  CD34+ клеток на 1 кг массы тела пациента) и подкожное введение колониестимулирующего фактора гранулоцитов. В результате, 20 из 23 пациентов полностью отказались от инъекций инсулина, из них 12 пациентов – на длительный период (до 4 лет) и еще 8 пациентов приобрели переходящую инсулинонезависимость. У большинства пациентов снизилась потребность в инсулине, что сопровождалось повышением уровня С-пептида в крови. Основными осложнениями

этой процедуры были лихорадка, крапивница, сыпь, двухсторонняя пневмония и эндокринные нарушения (болезнь Грейвса, гипотиреоз и переходящий гипогонадизм).

Это исследование позволяет предположить, что отказ от экзогенного введения инсулина у пациентов с впервые выявленным СД 1 типа может быть достигнут после иммуноабляции и восстановления иммунной системы с помощью трансплантации аутологичных гематопоэтических СК [25, 26].

По результатам исследования NCT00807651 предложена процедура лечения пациентов с СД 1 типа и диабетическим кетоацидозом трансплантацией аутологичных немиелоаблативных гематопоэтических СК, которые собирали после предварительной обработки циклофосфамидом и антигитомоцитарным гемоглобином [27].

После трансплантации гематопоэтических СК полная ремиссия, которая определялась как независимость от инсулина, наблюдалась у 15 из 28 пациентов (53,6%) в течение 19,3 месяцев в период от 4 до 42 месяцев [27]. Полная ремиссия чаще достигалась у пациентов без диабетического кетоацидоза (70,6% против 27,3% у пациентов с диабетическим кетоацидозом). В группе пациентов без диабетического кетоацидоза уровень С-пептида натощак, его пиковое значение во время проведения орального теста на толерантность к глюкозе, а также площадь под кривой уровня С-пептида этого теста были значительно повышены в течение 1 месяца после трансплантации и оставались высокими в течение 24-месячного наблюдения. В группе пациентов с диабетическим кетоацидозом значительное повышение уровня С-пептида и его пикового значения во время проведения орального теста на толерантность к глюкозе наблюдали только в 18 и 6 месяцев соответственно. Случаи смертности не зарегистрированы.

Для изучения острой реакции клеток периферической крови пациентов с СД 1 типа на трансплантацию аутологичных немиелоаблативных гематопоэтических СК были отобраны 6 пациентов с полной ремиссией и 3 пациента, которые оставались инсулинозависимыми [28]. Уровень С-пептида был значительно выше в первой группе пациентов. Показано, что в 6 месяцев наблюдения острая реакция лимфоцитов характеризовалась снижением CD3+CD4+, CD3+CD8+ популяции Т-клеток и восстановлением популяций В-клеток и естественных клеток-киллеров в обеих группах пациентов без существенных различий между ними.

Активность большинства связанных с иммунитетом генов и сигнальных путей в одноядерных клетках периферической крови обеих

## ОГЛЯДИ

групп повышалась в то время, как ни один из транскрипционных факторов иммунного регуляторного компонента существенно не изменялся; группа пациентов с полной ремиссией отмечена большим количеством генетических событий, модифицированных трансплантацией аутологичных немиелоаблативных гематopoэтических СК, чем группа пациентов, которые оставались инсулинозависимыми, и с каждой группой ассоциировались: отчетливая картина вышестоящих сигнальных путей, система коэкспрессирующихся генов, а также гены активаторного хроматинового блока (хаб-гены), например, TCF7 и GZMA [28]. Таким образом, трансплантация гематopoэтических СК может улучшить функцию островков поджелудочной железы у пациентов с впервые выявленным СД 1 типа, возможно, за счет элиминации специфических аутореактивных Т-клеток.

Согласно результатам исследования NCT01341899, при трансплантации аутологичных гематopoэтических СК (криоконсервированные прогениторные клетки CD34+) 13 пациентам с впервые выявленным СД 1 типа, 10 из которых имели диабетический кетоацидоз, было отмечено постепенное восстановление количества лимфоцитов, снижение уровня сывороточных антител, интерлейкина-1, интерлейкина-17 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  [29]. 11 пациентам требовалась значительно меньшая доза инсулина для адекватного контроля гликемии, что сопровождалось снижением уровня гликозилированного гемоглобина и увеличением концентрации С-пептида. Три пациента достигли независимости от экзогенного инсулина на 7-54 месяца.

Выживание оставшихся  $\beta$ -клеток было положительно связано с функцией  $\beta$ -клеток, но отрицательно – с аутоантителами [29]. Количество клеток CD34+ позитивно коррелировало с концентрациями в сыворотке интерлейкина-10, интерлейкина-14, трансформирующего фактора роста- $\beta$  и С-пептида, однако отрицательно – с уровнем в сыворотке фактора некроза опухоли- $\alpha$  и дозой инсулина после трансплантации.

По результатам исследования NCT01350219 предложена процедура «ментор-терапии стволовыми клетками» (Stem Cell Educator Therapy), в которой кровь пациента циркулирует по замкнутой системе, где происходит сепарация лимфоцитов из цельной крови и кратковременное совместное культивирование их с прилипшими мультипотентными стволовыми клетками пуповинной крови с последующим возвращением в систему кровообращения пациента [30].

В исследовании на 15 пациентах с СД 1 типа, средний возраст которых составил 29 лет (диапазон: от 15 до 41), а медиана истории болез-

ни – 8 лет (диапазон: от 1 до 21), была показана хорошая переносимость «ментор-терапии стволовыми клетками» и отсутствие отрицательных эффектов [30]. При этом отмечено заметное улучшение уровня С-пептида, уменьшение средних значений гликозилированного гемоглобина, снижение средней суточной дозы инсулина как у 6 пациентов с некоторой остаточной функцией  $\beta$ -клеток, так и у 6 пациентов без остаточной функции  $\beta$ -клеток. Также было отмечено увеличение базального и стимулированного глюкозой уровня С-пептида через 40 недель. В контрольной группе (3 пациента) отсутствовали значительные изменения.

У пациентов, которые получали «ментор-терапию стволовыми клетками», отмечено также увеличение экспрессии костимулирующих молекул (в частности, CD28 и ICOS), увеличение количества Т-супрессорных клеток, экспрессирующих CD4+, CD25+ и Foxp3+, и восстановление баланса цитокинов Th1, Th2 и Th3 [30]. Таким образом, предварительные данные свидетельствуют о том, что «ментор-терапия стволовыми клетками» безопасна, улучшает метаболический контроль у пациентов с СД 1 типа, приводит к обратному развитию аутоиммунных реакций и способствует регенерации  $\beta$ -клеток островков Лангерганса.

## Выводы

Таким образом, изучению перспектив применения клеточной терапии для лечения СД 1 типа уделяется достаточно серьезное внимание. Исследования с использованием СК помогут оценить безопасность и эффективность применения соответствующих клинических протоколов, а также оптимальные схемы лечения для пациентов.

Наиболее рациональным представляется проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований при соблюдении условий стандартизации обработки клеточного материала и клинических протоколов, основанных на результатах пилотных исследований. В реестры клинических испытаний необходимо вносить данные только тех исследований, которые соответствуют международным этическим стандартам, позволяют четко интерпретировать результаты, оценить безопасность и эффективность предложенного способа лечения. Выполнение всех этих положений, несомненно, приведет к ускорению прогресса в этой области медицинской науки.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность руководителю научной библиотеки Института Стаценко А.А. за техническую помощь в подготовке рукописи.

**Таблица.** Клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения сахарного диабета 1 типа

№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
1	NCT00315133 12.2003 – 12.2012 Неизвестный 11.2010	Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Early Onset Type 1 Diabetes Mellitus – a Phase I/II Study	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil + Northwestern University + Genzyme Votarelli J.C., MD, PhD	Процедура: иммуносупрессия и трансплантация аутологических стволовых клеток Процедура: трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток 24 субъекта	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
2	NCT00465478 03.2006 – 03.2014 Набор 04.2007	Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation in Treating Patients With Type 1 or 2 Diabetes Mellitus – a Phase 1/2 Study	Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong, China Chen L., MD Wang X., MD, PhD Hou W., MD Dong J., MD Tang K., MD, PhD Hou X., MD Sun L., MD	Процедура: трансплантация аутологических мононуклеарных клеток костного мозга 200 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
3	NCT00646724 01.2008 – 01.2014 Набор 06.2011	Cotransplantation of Islet and Mesenchymal Stem Cell in Type 1 Diabetic Patients	Fuzhou General Hospital, Fuzhou, Fujian, China Tan J., Prof.	Биологическое: котрансплантация островков Лангерганса и мезенхимальных стволовых клеток 30 субъектов	Тип: обследование Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
4	NCT00690066 06.2008– 12.2010 Неизвестный 02.2011	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PROCYMAL® (Ex Vivo Cultured Adult Human Mesenchymal Stem Cells) for the Treatment of Recently Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM)	United States of America: University of Alabama, Birmingham, Alabama Scripps Whittier Diabetes Institute, LaJolla, California Stanford University, Stanford, California University of Florida, Gainesville, Florida Diabetes Research Institute, Miami, Florida и 15 организаций в США + Juvenile Diabetes Research Foundation	Медикаменты: PROCYMAL® Внутривенная инфузия культивируемых ex vivo мезенхимальных стволовых клеток взрослого человека 60 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: двойное слепое исследование (субъект, медицинский работник, исследователь и эксперт по оценке результатов) Задача: лечение Фаза: II
5	NCT00703599 11.2007 – 12.2009 Неизвестный 06.2008	Phase I/II Study of Intravenous Administration of Activated Autologous Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction in Patients With Type 1 Diabetes	Beverly Hills Medical Group, Makati City, Manila, Philippines Veterens Memorial Medical Centre, Quezon City, Manila, Philippines Barronechea E.A., MD Lucero F.Q., MD	Процедура: внутривенное введение аутологических стволовых клеток жировой ткани 30 субъектов	Тип: обследование Распределение: не указано Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II

## ОГЛЯДИ

№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
6	NCT00788827 01.2008 – 11.2012 Неизвестный 07.2011	A Phase I Safety and Tolerability Study Following the Infusion of Autologous Expanded Progeny of an Adult CD34+ Stem Cell Subset (InsulinCytes) to Patients With Type I Diabetes Mellitus and a Successful Renal Transplant	Imperial College NHS Healthcare Trust, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom <i>Pusey C., MD</i>	Биологическое: дифференциация аутологичных стволовых клеток CD34+ в иммунопродуцирующие клетки и введение в организм или хвост поджелудочной железы реципиента 18 субъектов	Тип: обследование Распределение: не указано Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I
7	NCT00807651 02.2008 – 02.2013 Неизвестный 03.2010	Safety and Efficacy Study of Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Early Onset Type 1 Diabetes – a Phase II Study	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, Shanghai, China <i>Ning G., MD, PhD</i>	Процедура: иммуносупрессия и трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток 30 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
8	NCT00873925 03.2009 – 10.2012 Завершён 04.2013	Transfusion of Autologous Umbilical Cord Blood Plus Vitamin D and Omega 3 Fatty Acids to Preserve Beta Cell Function in Children With Recent Onset Type 1 Diabetes – A Pilot Study	University of Florida, Gainesville, Florida, United States + Juvenile Diabetes Research Foundation + National Institutes of Health <i>Haller M.J., MD</i>	Биологическое: трансфузия аутологичной крови пуповины 15 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
9	NCT00971503 02.2011 – 02.2012 Отозван 07.2011	Safety and Efficacy of Arterial Delivery of Autologous Bone Marrow Cells in the Treatment of Insulin-Dependent Diabetes	School of Medicine, Pontificia Universidad Catolica de Chile, Santiago de Chile, Chile <i>Mesples A.D., MD</i>	Процедура: имплантация аутологичного костного мозга непосредственно в поджелудочную железу 34 субъекта	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: простое слепое исследование (эксперт по оценке результатов) Задача: лечение Фаза: II
10	NCT00989547 Неизвестный 10.2009	Transfusion of Autologous Umbilical Cord Blood to Reverse Hyperglycemia in Children With Type 1 Diabetes – A Pilot Study	Forscherguppe Diabetes der Technischen Universität, München, Bavaria, Germany	Другое: трансфузия аутологичной пуповинной крови VITA 34 23 субъекта	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: не указано Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I
11	NCT01068951 06.2010 – 05.2013 Набор 03.2012	Open Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Autologous Mesenchymal Stem Cells in Treatment of Recently Diagnosed Patients With Type 1 Diabetes Mellitus	Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden <i>Carlsson P.-O., MD, PhD</i>	Биологическое: аутологичная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток 20 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: профилактика Фаза: не указана

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
12	NCT01121029 05.2010 – 12.2012 Завершён 12.2012	Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabetes Mellitus	Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, Nuevo Leon, Mexico <i>Lavalle F.J., MD</i>	Процедура: трансплантация аутологических гемопозитивных стволовых клеток 15 субъектов	Тип: обследование Распределение: не указано Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
13	NCT01143168 06.2010 – 12.2011 Неизвестный 06.2010	A Pilot Study on Transplantation Therapy Using Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells and Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus	Armed Police General Hospital, P.R.China, Beijing, China <i>Shi X.Y., MD</i>	Биологическое: трансплантация аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга и мезенхимальных стволовых клеток пуповины 24 субъекта	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I
14	NCT01157403 07.2010 – 08.2014 Набор 06.2013	Autologous Transplantation of Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Patients With Onset of Type 1 Diabetes	Endocrine Department, the southwest Hospital of the Third Military Medical University Chongqing, Chongqing, China	Биологическое: аутологичная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток костного мозга 80 субъектов	Тип: обследование Распределение: не указано Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: двойное слепое исследование (субъект и исследователь) Задача: лечение Фаза: II, III
15	NCT01219465 09.2010 – 12.2012 Неизвестный 09.2010	Safety and Efficacy of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Infusion for Initial Type 1 Diabetes	The Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao, Shandong, China	Биологическое: трансфузия мезенхимальных стволовых клеток пуповины 50 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
16	NCT01285934 01.2009 – 12.2014 Набор 04.2013	A Trial of High Dose Immunosuppression and Autologous Hematopoietic Stem Cell Support Versus Intensive Insulin Therapy in Adults With Early Onset Type 1 Diabetes Mellitus	Northwestern University, Chicago, Illinois, United States + University of Sao Paulo General Hospital <i>Burt R., MD</i>	Процедура: трансплантация аутологических гемопозитивных стволовых клеток 30 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
17	NCT01322789 09.2008 – 12.2015 Набор 11.2010	Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in Newly-diagnosed Type 1 Diabetic Patients	University Hospital, School of Medicine of Ribeirão Preto, Brazil <i>Voltairelli J., MD, PhD</i>	Биологическое: внутривенная инфузия мезенхимальных стволовых клеток 10 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II

## ОГЛЯДИ

№№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
18	NCT01341899 06.2006 – 12.2015 Набор 07.2011	Prospective Study of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat New Onset Type 1 Diabetes	Division of Endocrinology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, China <i>Zhu D., MD, PhD</i>	Процедура: иммуносупрессия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток 50 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
19	NCT01350219 09.2010 – 09.2014 Набор 10.2012	Stem Cell Educator Therapy in Type 1 Diabetes	Tianhe Stem Cell Biotechnologies Inc., China + Chinese government fundings	Устройство: «Ментор-терапия стволовыми клетками» (Stem Cell Educator) для изоляции лимфоцитов, их культивирования с мультипотентными стволовыми клетками пулоvinной крови и последующей аутологичной инфузией лимфоцитов 100 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
20	NCT01374854 01.2009 – 12.2014 Активный, без набора 11.2012	Umbilical Mesenchymal Stem Cells and Mononuclear Cells Infusion in Type 1 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Open-label Study	Fuzhou General Hospital, Fuzhou, Fujian, China <i>Tan J., Prof.</i>	Биологическое: инфузия мезенхимальных стволовых клеток пулоvinной крови в артерию поджелудочной железы 44 субъекта	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
21	NCT01496339 01.2012 – 05.2014 Набор 06.2012	Phase 1/2 Clinical Study of MesSCs Infusion in Type 1 Diabetes	The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, China + Zhejiang University + Wenzhou Medical University + Zhenjiang First People's Hospital <i>Xiang C., Prof.</i>	Биологическое: трансплантация мезенхимальных стволовых клеток через артерию поджелудочной железы или внутривенная инфузия 50 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
22	NCT01832441 03.2011 – 05.2014 Набор 04.2013	Study Safety and Efficacy of Bone Marrow Derived Autologous Cells for the Treatment of Diabetes Mellitus	Chaitanya Hospital, Pune, India <i>Bagu A.E., MS</i>	Другое: ауто трансплантация мезенхимальных стволовых клеток костного мозга 100 субъектов	Тип: обследование Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II

Все данные в таблице приведены по состоянию на 01.07.2013

## Список использованной литературы

- Burns C.J., Persaud S.J., Jones P.M. Stem cell therapy for diabetes: do we need to make beta cells? // J. Endocrinol. 2004, 183, 437-443.
- Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management // JAMA. 2002, 287, 2570-2581.
- Secchiero P., Candido R., Corallini F. et al. Systemic tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery shows antiatherosclerotic activity in apolipoprotein E-null diabetic mice // Circulation. 2006, 114, 1522-1530.
- Noguchi H. Pancreatic stem/progenitor cells for the treatment of diabetes // Rev. Diabet. Stud. 2010, 7, 105-111.
- Gregg E.W., Gu Q., Cheng Y.J. et al. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000 // Ann. Intern. Med. 2007, 147, 149-155.
- Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004, 27, 1047-1053.
- Borowiak M. The new generation of beta-cells: replication, stem cell differentiation, and the role of small molecules // Rev. Diabet Stud. 2010, 7, 93-104.
- Wagner R.T., Lewis J. et al. Stem cell approaches for the treatment of type 1 diabetes mellitus // Transpl. Res. 2010, 156, 169-179.
- Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2012 рік // Ендокринологія. 2013, 18, № 1, додаток 1, 36 с.
- Nathan D.M. Long-term complications of diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 1993, 328, 1676-1685.
- The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 1993, 29, 977-986.
- Аметов А.С. Перспективы развития диабетологии // Тер. архив. 2005, 10, 5-9.
- Yechoor V., Chan L. Minireview: beta-cell replacement therapy for diabetes in the 21st century: manipulation of cell fate by directed differentiation // Mol. Endocrinol. 2010, 24, 1501-1511.
- Тронько Н.Д., Пастер И.П. Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. I. Источники получения  $\beta$ -клеток (1 часть) // Ендокринологія. 2012, 17, № 2, 66-73.
- Тронько Н.Д., Пастер И.П. Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. I. Источники получения  $\beta$ -клеток (2 часть) // Ендокринологія. 2012, 17, № 3, 74-84.
- Пастер И.П., Тронько Н.Д. Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. II. Применение стволовых клеток для лечения основного заболевания и его осложнений // Ендокринологія. 2013, 18, № 2, 65-77.
- ClinicalTrials.gov / <http://www.clinicaltrials.gov>.
- ClinicalTrials.gov: Background / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>.
- ClinicalTrials.gov: About the results database / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/results>.
- ClinicalTrials.gov: Trends, charts, and maps / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>.
- About the International Committee of Medical Journal Editors / <http://www.icmje.org/about>.
- International Committee of Medical Journal Editors: Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Updated august 2013 / <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.
- Ross J.S., Mocanu M., Lampropulos J.F. et al. Time to publication among completed clinical trials // JAMA Intern Med. 2013, 173, 825-828.
- Ross J.S., Tse T., Zarin D.A. et al. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis // BMJ. 2012, 344:d7292.
- Voltarelli J.C., Couri C.E., Stracieri A.B. et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus // JAMA. 2007, 297, 1568-1576.
- Couri C.E., Oliveira M.C., Stracieri A.B. et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus // JAMA. 2009, 301, 1573-1579.
- Gu W., Hu J., Wang W. et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis influences complete remission after treatment with hematopoietic stem cell transplantation in adolescents with type 1 diabetes // Diabetes Care. 2012, 35, 1413-1419.
- Zhang X., Ye L., Hu J. et al. Acute response of peripheral blood cell to autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetic patient // PLoS One. 2012, 7(2):e31887. doi: 10.1371/journal.pone.0031887.
- Li L., Shen S., Ouyang J. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation modulates immunocompetent cells and improves  $\beta$ -cell function in Chinese patients with new onset of type 1 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012, 97, 1729-1736.
- Zhao Y., Jiang Z., Zhao T. et al. Reversal of type 1 diabetes via islet  $\beta$ -cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells // BMC Med. 2012, Jan 10;10:3. doi: 10.1186/1741-7015-10-3.

(Надійшла до редакції 09.09.2013)

## Досягнення регенеративної медицини в терапії цукрового діабету 1 типу. III. Клінічні дослідження по застосуванню стовбурових клітин для лікування основного захворювання

**М.Д. Тронько, І.П. Пастер**

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Представлена інформація про клінічні дослідження по застосуванню стовбурових клітин для лікування цукрового діабету першого типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет першого типу, стовбурові клітини, клінічні дослідження.

## Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. III. Clinical trials in the use of stem cells for the therapy of main disease

**M.D. Tronko, I.P. Pasteur**

State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Summary.** Information are presented, on the clinical trials in the use of stem cells for the therapy of type 1 diabetes mellitus.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, stem cells, clinical trials.