

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

И.П. Пастер*,
Н.Д. Тронько

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

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

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

Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) 1 типа является хроническим заболеванием, поражающим генетически предрасположенных лиц, у которых инсулинсекретирующие β -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 периферических артерий, а также к 2-4-кратному увеличению риска смертельных исходов при этих заболеваниях [2].

СД 1 типа может привести при прогрессировании заболевания к возникновению тяжелых системных осложнений, в том числе, диабетической нейропатии, нефропатии, ретинопатии, болезни сердца и инсульта [3]. СД также является причиной возрастания заболеваемости и смертности [4].

Число людей, страдающих осложнениями СД, постоянно увеличивается. Так, в 2012 г. распространенность СД с осложнениями в Украине составила 501694 больных или 1289 человек на каждые 100 тысяч взрослого населения, а заболеваемость на СД с осложнениями – 33482 больных или 86 человек на каждые 100 тысяч взрослого населения [5]. Общее количество зарегистрированных осложнений СД, в т.ч. впервые выявленных, составило: для СД с поражением почек – 76004 и 5488 случаев, для диабетической ретинопатии – 172901 и 11260 случаев, для диабетической катаракты – 49646

* 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

и 3727 случаев и для диабетической гангрены – 7164 и 2250 случаев. Количество ампутаций, связанных с СД, составило 3370 операций или 0,74 на 10 тысяч населения, а послеоперационная летальность – 6,05%.

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) [6, 7].

Современные исследования по терапии СД направлены на поиск средств (препаратов), действие которых максимально приближено к физиологическим условиям динамики секреции инсулина [8]. 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 β -клеток путем инкапсулирования трансплантата или использование полученных с помощью генно-инженерной технологии псевдо- β -клеток.

Цель регенеративной медицины при терапии СД заключается в создании неограниченного источника β -клеток, которые имеют происхождение от самого пациента и являются неиммуногенными, способными вырабатывать и секретировать инсулин соответственно физиологическим потребностям организма и самообновляемыми [9].

Весьма перспективным методом терапии СД является также использование стволовых клеток (СК) в качестве практически неограниченного источника физиологически компетентного заменителя первичных островков Лангерганса [10-13].

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

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

Анализ клинических исследований по применению стволовых клеток для лечения сахарного диабета 1 типа проведен по базе данных сайта ClinicalTrials.gov [14]. ClinicalTrials.gov – это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (US 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).

По состоянию на 1 ноября 2013 г. на официальном сайте www.ClinicalTrials.gov была размещена информация об 11 клинических исследованиях по применению стволовых клеток для лечения осложнений сахарного диабета 1 типа (табл.).

Анализ дат начала исследований (даты приведены согласно заявкам на проведения исследований) показал, что в 2009 г. было зарегистрировано 3 клинических исследования, в 2005 и 2007 гг. – по 2 клинических исследования, в 2008, 2010, 2012 и 2013 гг. – по 1 исследованию.

Средняя продолжительность исследований составляет около 2 лет и 2 месяцев (от 8 месяцев до 4 лет). Даты завершения исследований (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных исследования): в 2011 г. – 3 клинических исследования, в 2010, 2011 и 2013 гг. – по 2 исследования, в 2008 и 2012 гг. – по 1 исследованию.

Текущий статус выполнения исследования: «набор» (активный набор участников исследования) – 3 исследования (27,3% от общего количества), «завершен» (исследование успешно завершено, участники не обследуют и не лечат) – 3 исследования (27,3%), «информация отсутствует» (информация не обновлялась в течение длительного времени) – 3 исследования (27,3%) и «активный, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) – 2 исследования (18,1%). В целом, последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2012 г. – для 3 исследований, в 2009 и 2011 гг. – для 2 исследований, в 2007, 2008, 2010 и 2013 гг. – для 1 исследования ежегодно.

Больше всего исследований (по 3 иссле-

дования или по 27,3% от общего количества) проводится в клиниках Германии и Испании. Также базовые учреждения исследований расположены в США (2 исследования или 18,1%), Израиле, Индии и Чехии (по 1 исследованию или по 9,1%). Подавляющее большинство исследований проводится в одном специализированном учреждении, за исключением исследований NCT00987363 и NCT01257776 (выполняются в 4 и 2 учреждениях Испании соответственно).

В исследовании NCT00434616 было указано 3 организации-соисполнителя (другие организации, оказывающие поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности), а в исследованиях NCT00872326 и NCT00987363 – по 1 организации.

В 8 клинических исследованиях (72,7% от общего количества) были указан 1 ответственный исполнитель (лицо, являющееся главным исполнителем и назначенное ответственной стороной согласно условиям протокола исследования), в исследовании NCT01257776 (9,1%) – 2, в исследовании NCT00872326 (9,1%) – 3 и в исследовании NCT00987363 (9,1%) – 13.

Все исследования были интервенционными, 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.

По видам вмешательства исследования были распределены на следующие группы: «процедура» – 6 (54,5% от общего количества), «медикаменты» – 2 (18,2%), «биологическое» – 2 (18,2%) и «другое» – 1 (9,1%).

Среднее количество участников в исследовании составило около 61 субъекта (минимальное – 15, максимальное – 250).

Распределение для 7 исследований (63,6% от общего количества) было рандомизированное (случайное распределение участников по группам) – и для 1 (9,1%) – не рандомизированное (распределение участников по группам по решению врача). Для 3 исследований (27,3% от общего количества) способ распределения не был указан.

Согласно классификации исследований, все они были предназначены для оценки безопасности препарата в условиях предполагаемого использования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья.

В 6 исследованиях (54,5% от общего количества) интервенционной моделью вмешательства была параллельная группа, при которой участники были отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования, а в 5 исследованиях (45,5%) – одиночная (однонаправленное исследование).

В 9 исследованиях (81,8% от общего количества) маскировка не использовалась, т.е. все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства, 1 исследование (9,1%) было одиночным слепым (о назначении вмешательства не знал или участник или эксперт по оценке результатов) и 1 исследование (9,1%) – двойным слепым (о назначении вмешательства не знали субъект, медицинский работник, исследователь и эксперт по оценке результатов).

Основной целью всех исследований было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения 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 2 исследований (18,2% от общего количества), I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) – для 5 исследований (45,4%), 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 2 исследований (18,2%) 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 (9,1%). Указание фазы отсутствовало для исследования NCT00815217 (9,1% от общего количества).

В подавляющем большинстве клинических

ОГЛЯДИ

исследований не предусматриваются научные публикации результатов. Показано, что результаты 25-50% клинических исследований не были опубликованы, а среднее время на публикацию составляет около 2 лет [15, 16].

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 3 клинических исследований в этом направлении.

Согласно протоколу исследования NCT00872326, неоваскулогенез, индуцированный терапией стволовыми клетками, может быть полезным подходом у больных СД с ограниченным сосудистым гомеостазом [17]. Неоваскулогенез и клиническое улучшение сравнивали в начале исследования и через 3 и 12 месяцев после внутриартериального введения аутологичных одноядерных клеток костномозгового происхождения («ВММНС») ($100-400 \times 10^6$ клеток) 20 больным СД с тяжелой артериальной ишемией ниже колена. Хотя время наступления клинического эффекта отличалось среди пациентов, после 12 месяцев наблюдения у всех пациентов имело место заметное улучшение согласно классификации Резерфорда-Беккера, шкалы диабетических ран Техасского университета и лодыжечно-плечевому индексу в леченной конечности. Клинический результат согласуется с неоваскулогенезом, который оценивался через 3 месяца визуально с помощью цифровой субтракционной ангиографии и количественно – с помощью программного обеспечения «MetaMorph». К сожалению, местная клеточная терапия не повлияла благотворно на высокий уровень смертности у этих пациентов. Авторы исследования делают заключение, что у пациентов с СД и критической ишемией конечности внутриартериальная перфузия аутологичных одноядерных клеток костного мозга является безопасной процедурой, приводящей к значительному увеличению сосудистой сети в ишемических областях и способствующей заметному клиническому улучшению.

Целью авторов исследования NCT01065337 была оценка безопасности и эффективности трансплантации костномозговых клеточных продуктов с точки зрения улучшения микроциркуляции и снижения показателя ампутации у 24 пациентов с диабетической стопой

и критической ишемией конечностей [18]. Для лечения диабетических язв индуцированным реваскуляризации 24 пациента были рандомизированы для получения мононуклеарных клеток костного мозга (ВМС) или клеток костного мозга, обогащенных CD90+ клетками (клетками репарации тканей, TRC). В общей сложности в лечение включились 22 пациента; у одного пациента из группы «TRC» и двух из группы «ВМС» в ходе наблюдения не отмечено заживления ран. За время наблюдения по одному пациенту из каждой группы лечения умерли до завершения исследования: один после достижения заживления ран (группа «ВМС»), другой – не достигнув заживления ран (группа «TRC»). Таким образом, у 18 пациентов показано заживление ран после 45 недель. Общее количество примененных клеток было в 3,8 раза ниже в группе «TRC», но пациенты этой группы получали значительно более высокие количества CD90+ клеток. По данным ангиографии, улучшение микровазкуляризации отмечено у некоторых пациентов; чрескожное напряжение кислорода значительно улучшилось по сравнению с исходными показателями в обеих группах лечения. Авторы делают вывод, что трансплантация обоих видов клеток является безопасным и выполнимым методом, который позволяет улучшить микроциркуляцию и приводит к полному заживлению ран.

Согласно публикации авторов исследования NCT01232673 их целью было местное применение концентрата аутологичных стволовых клеток костного мозга для предотвращения ампутации конечности у пациентов с СД, которые страдают окклюзией периферических артерий [19]. Для этого 96 пациентов с критической ишемией конечностей и язвой стопы были рандомизированы на 2 группы. Пациенты в группе I (n=42, 36 мужчин, 6 женщин, $66,2 \pm 10,6$ лет) прошли местное лечение концентратом аутологичных стволовых клеток костного мозга, в то время как пациенты в группе II (n=54, 42 мужчины, 12 женщин, $64,1 \pm 8,6$ года) получали стандартную медицинскую помощь. В течение 120 дней наблюдения частота большой ампутации конечностей в группах I и II составляла 21% и 44% соответственно ($p < 0,05$). Только в сохранных конечностях пациентов группы I давление пальцев ног и плечевой индекс пальцев ног увеличились (с $22,66 \pm 5,32$ до $25,63 \pm 4,75$ и с $0,14 \pm 0,03$ до $0,17 \pm 0,03$ мм рт. ст. соответственно). Количество CD34+ клеток в концен-

трате костного мозга снизилось с возрастом ($p=0,024$), хотя корреляции между возрастом и выздоровлением не было. Было сделано неожиданное наблюдение, касающееся относительной лимфопении костного мозга в первоначальных концентратах костного мозга у пациентов, у которых не удалась терапия концентратом аутологичных стволовых клеток костного мозга (21% ампутаций конечности, $p<0,040$). Авторы пришли к выводу, что такая терапия приводит к сохранению конечности у пациентов, страдающих критической ишемией конечностей и язвой стопы, в 79% случаев. В остальных 21% случаев лимфопения и тромбоцитопения были идентифицированы как потенциальные причинные факторы, заставляя думать, что по крайней мере частичная коррекция с добавлением тромбоцитов может давать положительный эффект.

Выводы

Таким образом, изучению перспектив применения клеточной терапии для лечения осложнений 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, позволяя 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 осложнений сахарного диабета 1 типа

№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
1	NCT00282685 10.2005 – 10.2008 Набор 11.2007	Restoration of Nerve Functions by Intra-Arterial Transplantation of Bone Marrow Progenitor Cells in Patients With Diabetic Poly Neuropathy (PNP)	Division of Cardiology and Vascular Medicine, Johann Wolfgang Goethe University Hospitals, Frankfurt, Germany, 60590 <i>Andreas M. Zeiher, MD</i>	Процедура: трансплантация прогениторных клеток костного мозга 20 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I
2	NCT00434616 04.2007 – 04.2011 Активный, без набора 04.2011	Security and Effectiveness of Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation to Avoid Amputations in Patients With Limb-threatening Ischemia: A Multicentric Randomized Placebo-controlled Double-blind Study	Franziskus Hospital Berlin Vascular Center, Berlin, Germany, D 10787 + SRH Klinikum Karlsbad-Langensteinbach + Stiftungsklinikum Boppard + Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier <i>Berthold Amann, MD</i>	Процедура: аутогенная трансплантация клеток костного мозга 90 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, III

ОГЛЯДИ

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
3	NCT00815217 02.2009 – 02.2010 Информация отсутствует 12.2008	The Role of Lipoaspirate Injection in the Treatment of Diabetic Lower Extremity Wounds and Venous Stasis Ulcers	Veterans Affairs Medical Center, Washington D.C., District of Columbia, United States, 20422 <i>Karen Evans, MD</i>	Процедура: инъекция липоаспирата 250 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/ эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: простое слепое исследование (эксперт по оценке результатов) Задача: лечение
4	NCT00872326 12.2007 – 05.2009 Завершен 09.2009	Phase I/II Study of Regenerative Cell Therapy in Treating Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia	University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain, 41007 + Carlos III Health Institute, Madrid, Spain, 28029 <i>Antonio de la Cuesta, MD</i> <i>Manuel Constantino, PhD</i> <i>Rafael J Ruiz-Salmeron, PhD</i>	Процедура: инфузия аутологических мононуклеарных клеток костного мозга 20 субъектов	Тип: обследование Классификация: исследование безопасности/ эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
5	NCT00922389 07.2009 – 01.2011 Информация отсутствует 06.2009	A Randomized, Controlled, Parallel Design, Safety and Efficacy Study of Granulocyte Colony Stimulating Factor Mobilized Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cell Therapy in Subjects With Diabetic Limb Ischemia	Fortis F.L.T.Rajah Dhall Hospital, New Delhi, Delhi, India, 110 070 <i>Dr. Anoop Misra, MD</i>	Процедура: имплантация мононуклеарных клеток периферической крови, мобилизованных гранулоцитарным колониестимулирующим фактором 36 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/ эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
6	NCT00987363 07.2009 – 12.2011 Активный, без набора 01.2011	Phase 1/2 Clinical Trial of Therapeutic Angiogenesis With Autologous Bone Marrow-derived Mononuclear Cells in Diabetic Patients With Chronic Critical Limb Ischemia Without Revascularization Options	Hospital Universitario Reina Sofia, Cordoba, Spain, 14004 Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain, 18012 Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, Spain, 30008 Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain, 41013 + Fondo de Investigacion Sanitaria <i>Francisco Tadeo Gomez, MD, PhD</i> <i>Jose Patricia Linares, MD, PhD</i> <i>Diego Martinez, MD, PhD</i> <i>Antonio Chacon, MD, PhD</i> <i>Jose Garcia-Revillo, MD, PhD</i> <i>Miguel Canis, MD</i> <i>Pablo Gonzalez, MD</i> <i>Salvador Oyonarte, MD</i> <i>Eduardo Ros, MD, PhD</i> <i>Rafael Ros, MD, PhD</i> <i>Magdalena Carmona, MD</i> <i>Javier Peiro, MD</i> <i>Ricardo Asensio, MD</i>	Другое: инфузия аутологических клеток костного мозга 60 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/ эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II

№№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
7	NCT01065337 08.2005 – 02.2009 Завершен 05.2012	Study on Induced Wound Healing Through Application of Expanded Autologous Bone Marrow Stem Cells in Diabetic Patients With Ischemia-induced Chronic Tissue Ulcers Affecting the Lower Limbs	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein Westfalen, Bad Oeynhausen, Germany, 32545 <i>Diethelm Tschopp, Prof Dr Dr</i>	Биологическое: введение клеток костного мозга, обогащенных CD90+ мезенхимальными стволовыми клетками 30 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
8	NCT01232673 10.2008 – 12.2010 Завершен 03.2013	Autologous Bone Marrow Stem Cell Transfer in Patients With Chronic Critical Limb Ischemia and Diabetic Foot	University Hospital Ostrava, Czech Republic <i>Vaclav Prochazka, MD, PhD</i>	Процедура: введение концентрата костного мозга 96 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
9	NCT01257776 12.2010 – 12.2012 Набор 05.2010	Phase I-II Study of the Use of Human Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells as Regenerative Therapy in Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia	University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain, 41007 CABIMER (Andalusian Center for Molecular Biology and Regenerative Medicine), Seville, Spain, 41092 <i>Rafael J Ruiz-Salmeron, MD, PhD</i> <i>Antonio De la Cuesta, MD</i>	Медикаменты: введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани 36 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
10	NCT01686139 01.2013 – 07.2013 Информация отсутствует 09.2012	Phase 1/2 Study: Treatment of Patients With Diabetic Foot Complications With Allogeneic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stromal Cells (ABMD-MSC)	Orthopedic Rehabilitation out-patient clinic, Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel <i>Itzhak Siev-Ner, MD</i>	Биологическое: введение аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга 20 субъектов	Тип: обследование Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование отдельных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
11	NCT01736059 07.2012 – 12.2013 Набор 11.2012	A Pilot Clinical Trial of the Feasibility and Safety of Intravitreal Autologous Adult Bone Marrow Stem Cells in Treating Eyes With Vision Loss From Retinopathy	University of California Davis, Sacramento, California, United States, 95817 <i>Susanna s Park, MD PhD</i>	Медикаменты: введение CD34+ стволовых клеток костного мозга 15 субъектов	Тип: обследование Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование отдельных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I

Все данные в таблице приведены по состоянию на 1 ноября 2013 года

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.
- 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.
- Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2012 рік // Ендокринологія. 2013, 18, № 1, додаток 1, 36 с. (Handbook of main indices of the endocrinological service of Ukraine for 2012 // Endokrynologia. 2013, 18, Suppl. 1, 36 p.).
- 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. (Ametov A.S. Prospects of diabetology development // Therapeutic Arch. 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 β -клеток (1 часть) // Ендокринологія. 2012, 17, № 2, 66-73. (Tronko N.D., Pasteur I.P. Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. I. Sources of β -cell production (part 1) // Endokrynologia. 2012, 17, N 2, 66-73).
- Тронько Н.Д., Пастер И.П. Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. I. Источники получения β -клеток (2 часть) // Ендокринологія. 2012, 17, № 3, 74-84. (Tronko N.D., Pasteur I.P. Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. I. Sources of β -cell production (part 2) // Endokrynologia. 2012, 17, N 2, 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. (Pasteur I.P., Tronko N.D. Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. II. Use of stem cells for the therapy of main disease and its complications // Endokrynologia. 2013, 18, N 2, 65-77).
- Тронько Н.Д., Пастер И.П. Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. III. Клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения основного заболевания // Ендокринологія. 2013, 18, № 3, 53-63. (Tronko M.D., Pasteur I.P. Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. III. clinical trials in the use of stem cells for use of stem cells for the therapy of main disease // Endokrynologia. 2013, 18, N 3, 53-63).
- ClinicalTrials.gov / <http://www.clinicaltrials.gov>.
- 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.
- Ruiz-Salmeron R., de la Cuesta-Diaz A., Constantino-Bermejo M. et al. Angiographic demonstration of neoangiogenesis after intra-arterial infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in diabetic patients with critical limb ischemia // Cell Transplant. 2011, 20, 1629-1639.
- Kirana S., Stratmann B., Prante C. et al. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients // Int. J. Clin. Pract. 2012, 66, 384-393.
- Prochazka V., Gumulec J., Jaluvka F. et al. Cell therapy, a new standard in management of chronic critical limb ischemia and foot ulcer // Cell Transplant. 2010, 19, 1413-1424.

(Надійшла до редакції 14.11.2013)

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

І.П. Пастер, М.Д. Тронько

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 ускладнень цукрового діабету першого типу.

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

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

I.P. Pasteur, M.D. Tronko

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 complications of type 1 diabetes mellitus.

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