

Клинические исследования применения инкапсулированных β -клеток для лечения сахарного диабета 1 типа

И.П. Пастер

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

Резюме. В обзоре представлена информация о клинических исследованиях применения инкапсулированных β -клеток для лечения сахарного диабета 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, β -клетки, инкапсуляция, 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 (ОЛ) поджелудочной железы (ПЖ) избирательно и необратимо разрушены в результате аутоиммунной «атаки» организма [1,2].

Число пациентов во всем мире, которые страдают от хронического заболевания СД, растет с угрожающей скоростью. Этому способствуют многие факторы, в частности, рост численности населения, старение, урбанизация, рост распространенности ожирения и снижение физической активности [3].

По оценкам специалистов, распространен-

ность СД во всех возрастных категориях в 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. [3].

Около 5-15% пациентов с СД 1 типа (0,54-1,60 миллиона во всем мире) чрезвычайно чувствительны к инсулинотерапии и им не хватает системы контроля-регулирования уровня гормона [4]. Это означает, что они страдают от серьезной рецидивирующей гипогликемии или низкого уровня глюкозы в крови.

У людей, которые не обращают внимания на предупреждающие симптомы (потливость, тремор и тахикардию) во время эпизодов гипогликемии, может развиваться головокружение, спутанность сознания и нарушение зрения [4]. В тяжелых случаях неконтролируемая гипогликемия может привести к коме или даже смерти. Страх рецидивирующей гипогликемии снижает качество жизни пациентов с СД 1 типа, а также

* 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: zdovado@ukr.net

может повлиять на соблюдение пациентом указаний лечащего врача и препятствовать достижению хорошего гликемического контроля.

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 [5]. СД 1 типа может привести к возникновению тяжелых системных осложнений, в том числе, диабетической нейропатии, нефропатии, ретинопатии, болезни сердца и инсульта при прогрессировании заболевания [6]. Также СД является причиной большей заболеваемости и смертности [7].

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) [8].

Внедрение новых научных достижений в клиническую практику направлено на оптимизацию лечения СД и его осложнений, что позволяет существенно улучшить качество жизни многих больных СД [9]. Современные исследования по терапии СД направлены на необходимость поиска средств (препаратов), действие которых максимально приближено к физиологическим условиям динамики секреции инсулина. Основные разработки ведутся фактически по трём направлениям: а) усовершенствование препаратов инсулина путём создания их аналогов с помощью генно-инженерной технологии; б) усовершенствование способов доставки инсулина путём разработки аэрозольных форм для введения с помощью специальных ингаляторов или разработки пероральных форм, предварительно иммобилизованных в полимерном гидрогеле; в) усовершенствование методов трансплантации ПЖ, ОЛ и β -клеток путём инкапсулирования в трансплантат или использование полученных с помощью генноинженерной технологии псевдо- β -клеток.

Известно, что трансплантация ОЛ человека может обеспечить хороший гликемический контроль у больных СД без необходимости введения экзогенного инсулина [10]. Основным фактором, ограничивающим её применение, является необходимость для реципиента придерживаться пожизненной иммуносупрессивной терапии, кото-

рая имеет серьёзные побочные эффекты.

Также большую роль играет дефицит донорских органов, поскольку для лечения одного пациента часто необходимы несколько доноров ПЖ [11]. Возможным альтернативным источником β -клеток являются свиньи. Пересадка ОЛ свиней может быть затруднена из-за видового иммунологического барьера, но технология инкапсулирования способна решить подобные вопросы.

Предупредить возможные отрицательные последствия пересадки донорского материала можно при помощи метода инкапсуляции ОЛ или β -клеток в капсулы с полупроницаемыми мембранами, которые образуют иммунологический барьер между трансплантатом и организмом реципиента при возможности неограниченной диффузии гормонов, питательных веществ, кислорода, мессенджеров и метаболитов [11-13].

Инкапсулирование ОЛ человека является стратегией, которая должна предотвратить отказ от пересадки ткани без необходимости назначения препаратов, препятствующих отторжению [12]. Несмотря на перспективные исследования на различных животных моделях, инкапсулированные ОЛ человека до сих пор не внедрены в клинических условиях. Успешное применение этой перспективной технологии затрудняют многие неиммунологические и иммунологические факторы, такие как биосовместимость, снижение иммунопротекции, гипоксия, низкая репликация β -клеток, перикапсулярное фиброзное разрастание, эффекты процесса инкапсуляции и воспаления после трансплантации [14].

Вместе с тем, последние исследования показывают, что процесс инкапсуляции не оказывает практически никакого влияния на клеточный транскриптом ОЛ человека и на их способности функционировать либо *in vitro*, либо *in vivo* [12]. Новые подходы, включающие дополнительные изменения на поверхности капсул для предотвращения фиброзного разрастания, имеют жизненно важное значение, если инкапсулированные ОЛ человека или суррогаты β -клеток должны стать действенным вариантом терапии СД 1 типа у людей.

Предметом данного обзора является информация о клинических исследованиях применения инкапсулированных β -клеток для лечения сахарного диабета 1 типа.

Клинические исследования применения инкапсулированных β -клеток для лечения сахарного диабета 1 типа

Анализ клинических исследований применения инкапсулированных β -клеток для лечения СД 1 типа проведен по базе данных сайта ClinicalTrials.gov, регистров Australian New Zealand Clinical Trials Registry, EU Clinical Trials

Огляди

Register (EU-CTR), ISRCTN, Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec), Chinese Clinical Trial Registry, Clinical Trials Registry – India, Clinical Research Information Service – Republic of Korea, Cuban Public Registry of Clinical Trials, German Clinical Trials Register, Iranian Registry of Clinical Trials, Japan Primary Registries Network, Pan African Clinical Trial Registry, Sri Lanka Clinical Trials Registry, The Netherlands National Trial Register и Thai Clinical Trials Register (TCTR), которые предоставляют данные о клинических исследованиях для включения в Международный регистр клинических исследований (International Clinical Trials Registry Platform) Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization) согласно определенным критериям [15].

По состоянию на 1 июля 2014 г., на официальном сайте www.ClinicalTrials.gov и регистра Australian New Zealand Clinical Trials Registry была размещена информация о 7 клинических исследованиях применения инкапсулированных β-клеток для лечения СД 1 типа (таблица).

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) и запущен в феврале 2000 г. [16]. 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 [16]. 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 [17]. С сентября 2009 г. обязательным стало представление информации о неблагоприятных событиях при клинических исследованиях.

Количество клинических исследований, которые ежегодно регистрируются на ClinicalTrials.gov,

стало 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») [18]. Так, в 2000 г. было зарегистрировано 5644 клинических исследования, 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 [19]. 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 для общественности на бесплатной основе, открытость для всех потенциальных регистраторов клинических исследований, управление некоммерческой организацией, наличие механизма обеспечения достоверности данных регистрации и возможность электронного поиска в реестре [20].

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 [18].

Таблица. Клинические исследования применения метода инкапсуляции трансплантата для терапии сахарного диабета 1 типа

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
1	NCT00790257 11.2008 – 12.2013 Recruiting 08.2011	A Monocentre Phase 1 Trial to Assess a Monolayer Cellular Device in the Treatment of Type 1 Diabetes	University clinical Hospital Saint-Luc, Brussels; Belgium <i>Denis Dufrane, MD, PhD</i>	<p>ClinicalTrials.gov Registry</p> <p>Устройство: Инкапсулированные в «Monolayer Cellular Device» ОЛ человека</p> <p>15 субъектов:</p> <p>Фаза 1А:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мужчины и женщины; • возраст 30-80 лет; • отрицательный тест на С-пептид; • СД 1 типа; • предшествующая трансплантация почки и иммуносупрессивная терапия; • предшествующая трансплантация ПЖ на сосудистой ножке и иммуносупрессивная терапия, но полная дисфункция трансплантата; • предшествующая трансплантация печени и иммуносупрессивная терапия; • предшествующая трансплантация сердца или лёгких и иммуносупрессивная терапия; • возможность одновременной трансплантации почки и инкапсулированных ОЛ человека; • совместимость групп крови донора и реципиента по ABO; • совместимость донора и реципиента по HLA. <p>Фаза 1В:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мужчины и женщины; • возраст 30-80 лет; • отрицательный тест на С-пептид; • пациенты без какой-либо иммуносупрессивной терапии, которым не может быть выполнена пересадка ПЖ на сосудистой ножке (сосудистые осложнения, психологические причины, ...); основная цель заключается в восстановлении секреции остаточного инсулина для стабилизации заболевания (снижение гипогликемии, ...); • совместимость групп крови донора и реципиента по ABO; • совместимость донора и реципиента по HLA. 	<p>Тип: обследование</p> <p>Распределение: -</p> <p>Классификация: исследование безопасности/эффективности</p> <p>Модель: исследование одиночных групп</p> <p>Маскировка: открытый тип</p> <p>Задача: лечение</p> <p>Фаза: I</p>
2	NCT00940173 07.2009 – 10.2014 Active, not recruiting 11.2012	A Phase I/IIa Open-label Investigation of the Safety and Effectiveness of DIABECCELL(R) [Immunoprotected (Aliginate-Encapsulated) Porcine Islets for Xenotransplantation] in Patients With Type I Diabetes Mellitus	Centre for Clinical Research and Effective Practice, Auckland, New Zealand <i>John Baker, MB ChB</i>	<p>Устройство: DIABECCELL®</p> <p>16 субъектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мужчины и женщины; • возраст 35-65 лет; • минимальная продолжительность заболевания – 5 лет; • диагноз заболевания согласно критериям American Diabetes Association; • пациенты должны были непрерывно получать инсулин с момента постановки диагноза (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2002); • пациенты с установленным диагнозом лабильного СД 1 типа с хорошо документированной длительной историей тяжелой метаболической нестабильности, которые не могут достичь приемлемого метаболического контроля (в т.ч. и при лечении с использованием непрерывной инфузии инсулиновым насосом), не испытывающие множественных эпизодов тяжелой гипогликемии, часто с незнанием о ней; или • с определенной степенью гипогликемии, которые не могут получить адекватное лечение одной лишь интенсивной инсулинотерапией, несмотря на интенсивное лечение СД квалифицированной диабетологической командой в течение не менее 6 месяцев до их включения в группу; • уровень HbA_{1c} ≥ 7% и ≤ 10% рассчитывается как среднее из последних четырех последовательных измерений на протяжении 8-недельного периода; разница между самым высоким и самым низким показателями измерений должна быть не более 0,5%; • при проведении глюкагон-стимулирующего теста уровень С-пептида плазмы <0,2 нг/мл (Scheen et al., 1996); • для женщин – невозможность наступления беременности (постменопауза более 2 лет или добровольная стерилизация). 	<p>Тип: обследование</p> <p>Распределение: не рандомизированное</p> <p>Классификация: исследование безопасности/эффективности</p> <p>Модель: исследование одиночных групп</p> <p>Маскировка: открытый тип</p> <p>Задача: лечение</p> <p>Фаза: I, II</p>

Огляди

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
3	NCT01379729 05.2011 – 05.2018 Recruiting 12.2013	Functional Survival of Beta Cell Allografts After Transplantation in the Peritoneal Cavity of Non-uremic Type 1 Diabetic Patients	Universitair Ziekenhuis Brussel, Brussels, Belgium Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Leuven, Belgium Bart Keymeulen, MD PhD Pieter Gillard, MD PhD (Sub-Investigator)	<p>Другое: Трансплантация инкапсулированных β-клеток 10 субъектов;</p> <p>Группа А (пациенты с длительно утраченной функцией после двух интрапортальных имплантаций >12 месяцев назад):</p> <ul style="list-style-type: none"> не базальный уровень С-пептида 0,09-0,5 нг/дл; уровень глюкозы в крови 100-200 мг/дл. <p>Группа В (пациенты-кандидаты на трансплантацию клеток ОЛ – возраст 18-65 лет, мужчины и женщины, лица европеоидного типа или нет; только пациенты в возрасте <50 лет будут получать ритуксимаб):</p> <ul style="list-style-type: none"> масса тела <100 кг (предпочтительно масса тела <80 кг); уровень С-пептида <0,07 нмоль/л (<0,2 мкг/л) через 6 мин. после введения глюкагона IV (1 мг) (гликемия >180 мг/дл); интенсивная инсулиноотерпия более 2 лет (предпочтительно инсулиновая помпа в течение последних 2 месяцев); наличие хотя бы одного хронического осложнения СД: - альбуминурия 30-1000 мг/24 часа при 3 отдельных определениях (>1 месяца), несмотря на приём ингибиторов АПФ; систолическое артериальное давление до 130 мм рт.ст. и диастолическое артериальное давление до 85 мм рт.ст. при измерениях в домашних условиях; - умеренная или тяжелая непролиферативная или пролиферативная ретинопатия; - скрытая типодиабетия 	<p>Тип: обследование</p> <p>Распределение: не рандомизированное</p> <p>Классификация: исследование безопасности/эффективности</p> <p>Модель: параллельное исследование</p> <p>Маскировка: открытый тип</p> <p>Задача: лечение</p> <p>Фаза: II</p>
4	NCT01736228 11.2012 – 12.2014 Active, not recruiting 10.2013	A Phase I/II Open-label Investigation of the Safety and Efficacy of DIABECCELL [Immunoprotected (Alginated) Encapsulated) Porcine Islets for Xenotransplantation] in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus	Argentina Adrián Abalovich	<p>Устройство: DIABECCELL[®]</p> <p>20 субъектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> мужчины и женщины; возраст 18-65 лет; диагностика заболевания (минимальная длительность 5 лет) согласно стандартам American Diabetes Association; пациенты должны были непрерывно получать инсулин с момента постановки диагноза (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2002); пациенты с установленным диагнозом лабильного СД 1 типа с хорошо задокументированной длительной историей метаболической нестабильности, которые не могут достичь приемлемого метаболического контроля (в т.ч. и при лечении с использованием непрерывной инфузии инсулиновым насосом), не испытывающие множественных эпизодов тяжелой гипогликемии, часто с незнанием о ней; уровень HbA_{1c} \leq 12% перед первой ксенотрансплантацией; уровень С-пептида плазмы <0,3 нг/мл при глюкозон-стимулирующем тесте (Scheep et al, 1996); для женщин, невозможность наступления беременности (постменопауза более 2 лет или добровольная стерилизация) или согласие на введение внутриматочной спирали. 	<p>Тип: обследование</p> <p>Распределение: не рандомизированное</p> <p>Классификация: исследование безопасности/эффективности</p> <p>Модель: исследование одиночных групп</p> <p>Маскировка: открытый тип</p> <p>Задача: лечение</p> <p>Фаза: II</p>

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
5	NCT01739829 11.2012 – 12.2014 Active, not recruiting 10.2013	A Phase IIb Open-label Investigation of the Safety and Efficacy of DIABECCELL [Immunoprotected (Alginate-Encapsulated) Porcine Islets for Xenotransplantation] in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus	Argentina <i>Adrián Abalovich</i>	<p>Устройство: DIABECCELL®</p> <p>8 субъектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мужчины и женщины; • возраст 18-65 лет; • диагностика заболевания (минимальная длительность 5 лет) согласно стандартам American Diabetes Association; пациенты должны были непрерывно получать инсулин с момента постановки диагноза (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2002); • пациенты с установленным диагнозом лабильного СД 1 типа с хорошо документированной длительной историей метаболической нестабильности, которые не могут достичь приемлемого метаболического контроля (в т.ч. и при лечении с использованием непрерывной инфузии инсулиновым насосом), не испытывающие множественных эпизодов тяжелой гипогликемии, часто с незнанием о ней; • уровень $HbA_{1c} \geq 7\%$ и $\leq 15\%$ рассчитывается как среднее из последних четырех последовательных измерений во время 8-недельного периода; разница между самым высоким и самым низким показателями измерений должна быть не более 1,0%; • уровень С-пептида плазмы $< 0,3$ нг/мл при глюкогон-стимулирующем тесте (Scheen et al., 1996); • для женщин, невозможность наступления беременности (постменопауза более 2 лет или добровольная стерилизация). 	<p>Тип: обследование</p> <p>Распределение: не рандомизированное</p> <p>Классификация: исследование безопасности/эффективности</p> <p>Модель: исследование одиночных групп</p> <p>Маскировка: открытый тип</p> <p>Задача: лечение</p> <p>Фаза: I, II</p>
6	NCT02064309 02.2014 – 03.2016 Recruiting 02.2014	An Open Label, Pilot Investigation, to Assess the Safety and Efficacy of Transplantation of Macro-encapsulated Human Islets Within the Bioartificial Pancreas Beta-Air in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus	Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden + Beta-O ₂ Technologies Ltd <i>Per-Ola Carlsson, MD, PhD (contact)</i>	<p>Устройство: устройство «Beta-Air» для инкапсуляции трансплантируемых ОЛ человека</p> <p>8 субъектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мужчины и женщины; • возраст > 18 лет; • продолжительность заболевания более 5 лет; • интенсивное лечение заболевания путём самоконтроля уровня глюкозы в крови не менее трёх раз в день или с помощью помповой инсулинотерапии под трижды или более раз в день или с помощью помповой инсулинотерапии под руководством диабетолога в течение 12 месяцев. 	<p>Тип: обследование</p> <p>Распределение: не указано</p> <p>Классификация: исследование безопасности/эффективности</p> <p>Модель: исследование одиночных групп</p> <p>Маскировка: открытый тип</p> <p>Задача: лечение</p> <p>Фаза: I, II</p>
7	ACTRN12609000192280 04.2009 – Completed	Encapsulated islets as a therapy for type 1 diabetes	<p>Australian New Zealand Clinical Trials Registry</p> <p>South Eastern Sydney Illawarra Area Health Service, Research Office, Prince of Wales Hospital, High Street, Randwick, NSW, Australia</p>	<p>Устройство: лечебное устройство</p> <p>6 субъектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мужчины и женщины; • возраст 18-50 лет; • нормальный вес тела (т.е. индекс массы тела < 30 кг/м², идеально < 25 кг/м²); • отсутствие продукции инсулина ПЖ; • трудности в контроле уровня глюкозы в крови, несмотря на соблюдение правил инъекции инсулина, физической активности и приёма пищи, что влияет на качество жизни; • не в состоянии распознать симптомы низкого уровня глюкозы в крови, для которых ни одна другая стратегия не была успешной; • особые случаи, например, быстрое снижение уровня глюкозы в крови, которое приводит к эпилепсии и где противозипелитическое лечение не подходит. 	<p>Тип: обследование</p> <p>Распределение: не рандомизированное</p> <p>Классификация: исследование безопасности/эффективности</p> <p>Модель: исследование одиночных групп</p> <p>Маскировка: открытый тип</p> <p>Задача: лечение</p> <p>Фаза: -</p>

Пояснения к таблице:

- колонка "Код и статус исследования": идентификатор в системе ClinicalTrials.gov или ANZCTR, дата начала и завершения исследования, статус исследования и дата последней верификации медицинской документации исследования;
- колонка "Название исследования": официальное название исследования;
- колонка "Исполнители исследования": базовая организация выполнения исследования, организация-соисполнитель исследования и главный исследователь;
- колонка "Направление и субъекты исследования": вид вмешательства, количество субъектов исследования и критерии отбора субъектов для исследования;
- колонка "Тип и дизайн исследования": тип исследования, распределение, классификация исследования, модель вмешательства, маскировка исследования, первичная задача исследования и фаза исследования.

Все данные в таблице приведены по состоянию на 01.07.2014.

Огляди

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 [18]¹. Часть записей (0,5% от общего количества зарегистрированных исследований) имели расширенный доступ.

Австралийский регистр клинических испытаний Новой Зеландии (The Australian New Zealand Clinical Trials Registry) был организован в Центре клинических испытаний Совета национального здравоохранения и медицинских исследований университета Сиднея (Clinical Trials Centre of National Health and Medical Research Council, University of Sydney) при финансовой поддержке Австралийского Совета национального здравоохранения и медицинских исследований (Australian National Health and Medical Research Council) и Исследовательского Совета здравоохранения Новой Зеландии (New Zealand Health Research Council) [21].

Анализ дат начала исследований (даты приведены согласно заявкам на проведение исследований) показал, что в 2008, 2011 и 2014 гг. было зарегистрировано по 1 клиническому исследованию, в 2009 и 2012 гг. – по 2 исследования.

Средняя продолжительность исследований составляет около 3 лет и 5 месяцев (от 2 лет и 2 месяцев до 7 лет и 1 месяца). Даты завершения исследований (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных исследования): в 2013, 2016 и 2018 гг. – по 1 клиническому исследованию, в 2014 г. – 3 исследования (для исследования ASTRN12609000192280 дата завершения не указана, что не позволяет также определить его продолжительность).

Текущий статус выполнения исследования: «набор» (активный набор участников исследования) – 3 исследования (42,9% от общего количества) и «активный, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) – 4 исследования (57,1%). В целом, последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2011, 2012 и 2014 гг. – для 1 исследования ежегодно и в 2013 г. – для 3 исследований (для исследования ASTRN12609000192280 дата верификации не указана).

Базовые учреждения исследований расположены в Аргентине и Бельгии (по 2 исследования

или по 28,6%), Австралии, Новой Зеландии и Швеции (по 1 исследованию или по 14,3%). Подавляющее большинство исследований проводится в одном специализированном учреждении, за исключением исследования NCT01379729 (выполняется в 2 учреждениях Бельгии).

В исследовании NCT02064309 была указана 1 организация-соисполнитель (другая организация, оказывающая поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности).

В 5 клинических исследованиях был указан 1 ответственный исполнитель (лицо, являющееся главным исполнителем и назначенное ответственной стороной согласно условиям протокола исследования), а в исследовании NCT02064309 – 1 контактное лицо. В исследовании ASTRN12609000192280 не было никаких указаний.

Все исследования были интервенционными, т.е. согласно протоколу исследователь назначал субъектам диагностические, терапевтические или другие виды вмешательств с последующим наблюдением и проведением оценки результатов медико-биологических исследований и/или последствий для здоровья.

По видам вмешательства исследования были распределены на следующие группы: «устройство» – 6 (85,7%) и «другое» – 1 (14,3%).

Количество участников в исследованиях составило в среднем около 11 субъектов (минимальное – 8, максимальное – 20). При этом для исследования ASTRN12609000192280 соответствующая информация отсутствовала.

Распределение для 4 исследований (57,1% от общего количества) было не рандомизированное (распределение участников по группам по решению врача) – и для 1 (14,3%) – рандомизированное (случайное распределение участников по группам). Для 2 исследований (28,6% от общего количества) способ распределения не был указан.

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

В 6 исследованиях (85,7% от общего количества) интервенционной моделью вмешательства была одиночная группа с односторонним исследованием и в 1 исследовании (14,3%) – параллельная группа, участники которой были отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования.

Во всех исследованиях маскировка не использовалась, т.е. все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства.

Основной целью всех исследований было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств

¹ 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.

для лечения заболевания, синдрома или состояния).

Для исследований 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 1 исследования (14,3% от общего количества), I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) – для 3 исследований (42,8%) и 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 (28,6%). Данные не представлены для исследования ASTRN12609000192280 (14,3% от общего количества).

Показано, что результаты 25-50% клинических исследований, которые приведены на сайте ClinicalTrials.gov, не были опубликованы, а среднее время на публикацию остальных составляет около 2 лет [22,23]. Хотя в большинстве клинических исследований применения метода микроинкапсуляции трансплантата при лечении эндокринных заболеваний не предусматриваются научные публикации результатов, в 2 исследованиях (NCT01379729 и ASTRN12609000192280) были указаны 7 статей.

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 6 клинических исследований в этом направлении.

Клиническое исследование NCT00790257

Согласно протоколу в University Clinical Hospital Saint-Luc (Брюссель, Бельгия) проводится первая фаза клинического исследования тестирования безопасности и эффективности однократной трансплантации инкапсулированных аллогенных ОЛ человека в альгинат-содержащем «Monolayer Cellular Device» в подкожную клетчатку 15 больных СД 1 типа, которым трансплантация васкуляризированной ПЖ не может быть предложена вследствие сосудистых заболеваний, пожилого возраста и по психологическим причинам [24].

Исследование разделено на 2 этапа [24]:

- фаза 1А: пациентам с СД 1 типа, уже имеющим пересаженные органы (почку, сердце, пе-

чень или совершенно нефункционирующую первоначально васкуляризованную ПЖ) и получающим иммуносупрессивную терапию, трансплантируют «Monolayer Cellular Device» с целью оценки потенциала инкапсулированных ОЛ человека к секреции инсулина без иммунологической реакции;

- фаза 1В: пациенты с СД 1 типа получают «Monolayer Cellular Device» без иммуносупрессии в целях оценки биосовместимости устройства.

Анализ базы данных «PubMed» позволил выявить научные публикации ответственного исполнителя клинического исследования Denis Dufrane, касающиеся ксенотрансплантации инкапсулированных ОЛ. Учитывая существующий дефицит органов для аллогенной трансплантации ОЛ для лечения СД 1 типа, в качестве альтернативного источника инсулин-продуцирующих клеток могут быть использованы свиньи [25]. Пересадка тканей этих животных может быть затруднена из-за видового иммунологического барьера, но инкапсулированные ОЛ свиней показали способность функционировать у приматов в течение, по крайней мере, 6 месяцев без иммуносупрессии [26]. Совместная трансплантация инкапсулированных ОЛ с мезенхимальными стволовыми клетками приматам улучшает функцию пересаженной ткани ПЖ в долгосрочной перспективе [27].

Клиническое исследование NCT01379729

Результат первичного измерения оценивается по показателю массы функционирующих β -клеток через 6 месяцев после трансплантации ПЖ. Масса функционирующих β -клеток будет рассчитана с помощью кламп-метода [28]. Исследователи предполагают, что масса функционирующих β -клеток будет на 20% больше, чем в контрольной группе.

Вторичные измерения массы функционирующих β -клеток будут проведены через 2, 12, 18, 24, 36, 48 и 60 месяцев после трансплантации.

В эти же сроки исследователи также будут сравнивать изменения по сравнению с показателями перед первой внутрибрюшинной трансплантацией:

- контроля обмена веществ;
- параметры безопасности;
- случаи гипогликемии;
- уровни аутоантител к клеткам ОЛ, субпопуляций лимфоцитов, Т-клеточной реактивности против ауто- и аллоантигенов в сравнении с аналогичными предтрансплантационными измерениями. Исследователи предполагают, что метаболический контроль и распространенность гипогликемии будут значительно улучшены на 12-й месяц после трансплантации. Гистопатология биопсийных образцов вну-

Огляди

трибрюшинного имплантата β -клеток человека во время второй подсадки будет выполнена для сравнения состава трансплантата, идентификации микроокружения организма-реципиента и корреляции с функциональной оценкой [28].

У реципиентов с потерей долгосрочной функции после интрапортальной имплантации и пациентов, которые являются кандидатами для трансплантации клеток ОЛ, будут выполнены:

1. Имплантация альгинат-инкапсулированного трансплантата β -клеток человека в «терапевтической» дозе во внутрибрюшинную полость пациентов с СД 1 типа, получающих иммуносупрессивную терапию с такролимусом/микофенолатом мофетила.
2. Гистопатологическое исследование биопсийных образцов внутрибрюшинного имплантата β -клеток человека.
3. Оценка безопасности, метаболических и иммунных эффектов альгинат-инкапсулированных имплантатов во внутрибрюшинной полости.

Согласно данным базы «PubMed», ответственные исполнители клинического исследования Gillard P. и Keumeulen B. совместно с коллегами ранее показали, что культивируемые препараты β -клеток, имеющие полную морфологическую характеристику по числу клеток и клеточному составу, функционально коррелируют с массой β -клеток, что может быть использовано для получения трансплантатов с воспроизводимым клинико-метаболическим результатом [29]. Так, для достижения признаков функционирующих трансплантатов, снижения амплитуды гликемических колебаний и риска гипогликемии необходимы были, по крайней мере, 2 миллиона β -клеток на каждый кг массы тела реципиента. Была установлена возможность использования кламп-метода для измерения *in vivo* массы функционирующих β -клеток после трансплантации. Показано, что у инсулин-независимых реципиентов β -клеток и трансплантата органокомплекса «поджелудочная железа-почка» масса функционирующих β -клеток составляет соответственно 25% и 63% по сравнению со здоровыми людьми.

Также эти исследователи показали на модели иммунодефицитных мышей с аллоксан-индуцированным диабетом преимущества имплантированных в брюшную полость альгинат-инкапсулированных клеток ОЛ человека над свободными имплантатами под почечную капсулу [30].

Клиническое исследование NCT02064309

Цели клинического исследования состоят в:

- изучении безопасности имплантации ОЛ человека, содержащихся в устройстве «Beta-Air», пациентам с СД 1 типа;

- изучении способности имплантации ОЛ человека, содержащихся в устройстве «Beta-Air», обеспечить улучшение гликемического контроля у больных СД 1 типа с уменьшением случаев гипогликемических эпизодов [31].

Клиническое исследование ACTRN12609000192280

Целью пилотного исследования является изучение эффективности трансплантации инкапсулированных ОЛ человека пациентам с СД 1 типа без назначения препаратов против отторжения [32].

Для этого альгинат-микроинкапсулированные ОЛ человека вводятся в брюшную полость реципиента курсом до 4 вливаний в среднем количестве 178200 островков на вливание.

Согласно данным базы «PubMed», ранее было показано, что трансплантация инкапсулированных клеток ОЛ плода свиньи нормализует уровень глюкозы крови иммунодефицитных мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом на протяжении 6 месяцев [33]. После удаления трансплантата через 25 недель после подсадки стимуляция глюкозой приводила к 96-кратному усилению секреции инсулина из эксплантатов, содержание инсулина было увеличено в 34 раза, а процент инсулин- и глюкагон-положительных клеток увеличивался от момента трансплантации соответственно в 10 и 3 раза.

Инкапсулированные клетки-предшественники ПЖ, полученные из эмбриональных стволовых клеток человека, оказывали положительный эффект на уровень глюкозы крови иммунодефицитных мышей с диабетом на протяжении 2 месяцев [34].

Согласно первому клиническому исследованию у четырёх пациентов с СД 1 типа без детектируемого С-пептида, которые получили внутрибрюшинную инфузию инкапсулированных ОЛ (в среднем по 178200 эквивалентов ОЛ), С-пептид был обнаружен уже в 1 день после трансплантации, а уровень глюкозы в крови и потребность в инсулине снизились [35]. У пациентов с множественной трансплантацией, С-пептид был обнаружен через 6 недель после третьей инфузии и оставался определяемым на протяжении 2,5 лет. При этом не наблюдалось влияния ни на потребность в инсулине, ни на гликемический контроль. Капсулы, извлечённые через 16 месяцев, были окружены фиброзной тканью и содержали некротические ОЛ. Серьёзные осложнения или инфекция не были отмечены.

Компания «Living Cell Technologies»

Компания «Living Cell Technologies» («LCT») была первоначально создана для коммерциализации

зации научных исследований в области лечения СД 1 типа и сегодня является признанным мировым лидером в трансплантации клеток с терапевтической целью [4,36].

Основанная профессором Bob Elliott и David Collinson как «Diatranz», компания начала комплектовать штат сотрудников в 1999 году, а в 2003 году была переименована в «LCT Limited» [4]. Компания зарегистрирована в Австралии, с научно-исследовательской базой и производственными объектами, расположенными в Новой Зеландии. Акции компании «LCT» котируются на Австралийской бирже и на бирже США.

Сегодня компания «LCT» активно продвигает два терапевтических устройства: DIABECCELL[®], которое в настоящее время находится на поздней стадии клинических испытаний для лечения СД 1 типа и может быть коммерчески доступным в 2019 году; и NTCELL[®], которое находится на первой стадии клинических испытаний в Новой Зеландии для лечения болезни Паркинсона [4,36].

Конкурентным преимуществом компании «LCT» является опыт в трансплантации инкапсулированных клеток [4]. Технология микрокапсул IMMUPEL[™] позволяет изолировать пересаженные клетки от иммунной системы пациента, что даёт возможность таким клеткам функционировать, не вызывая иммунной реакции и не требуя препаратов, которые подавляют иммунную систему и часто имеют негативные побочные эффекты. Эта технология может быть использована для трансплантации стволовых клеток, клеточных линий или первичных клеток.

Основные ресурсы компании сосредоточены на разработке DIABECCELL[®] в качестве эффективного средства лечения нестабильного СД 1 типа [4,36]. В 2011 году после успешного завершения I этапа испытаний DIABECCELL[®], в компании «LCT» оформили партнерство с компанией «Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.» (Япония) о создании совместного предприятия «Diatranz Otsuka Limited» в Новой Зеландии на паритетной основе. В уставной фонд предприятия компанией «LCT» передана передовая терапевтическая технология DIABECCELL[®], в то время как компания «Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.» внесла 25 млн долларов на финансирование развития этой технологии.

Капсулы DIABECCELL[®] содержат внутреннюю сердцевину альгината, покрытую поликатионоактивным полимером поли-L-орнитин, служащим в качестве стабилизирующего агента для усиления стенки капсулы, который маскируется наружным слоем из биосовместимого альгината [37]. Улучшить биосовместимость капсул и увеличить гидрофильные свойства их поверхности можно с помощью химического сшива-

ния/модификации слоя поли-L-орнитина с использованием генипина. В экспериментах *in vitro* подтверждена жизнеспособность ОЛ и способность высвобождать инсулин из химически модифицированных капсул в течение месяца и продемонстрировано улучшение биосовместимости в естественных условиях. Также эти полимерные микрокапсулы показали отличные механические свойства в клинических испытаниях после трансплантации людям.

Однако клинические эффекты этой технологии могут быть улучшены за счёт уменьшения воспалительной реакции после имплантации капсул в естественных условиях [38]. В настоящее время разработана биосовместимая система, которая включает инкапсулирование клеток в кальциево-альгинатные капсулы, покрытые фото-полимеризованным метакриловым гликолем хитозана, и фото-полимеризацию с помощью ультрафиолетовой лампы в присутствии фотоинициатора VA-086, что приводит к образованию капсул ~600 мкм. В условиях *in vitro* была продемонстрирована хорошая жизнеспособность ОЛ и выделение инсулина в течение месяца, а при трансплантации капсул *in vivo* – хорошая биосовместимость, особенно по сравнению со стандартными альгинат/поли-L-орнитин/альгинат капсулами.

DIABECCELL[®] содержит инсулин-продуцирующие клетки свиней, которые обладают свойством саморегуляции и эффективно вырабатывают инсулин в организме пациента [4]. Лечение включает в себя введение инкапсулированных клеток ПЖ свиньи в брюшную полость пациента с помощью простой лапароскопической процедуры. Уникальная запатентованная технология инкапсуляции компании «LCT» предупреждает атаку иммунной системы пациента на островковые клетки, что позволяет использовать клеточную терапию без необходимости совместного назначения иммунодепрессантов.

Целью использования DIABECCELL[®] является клинически значимое снижение частоты рецидивов гипо- и гипергликемии в результате улучшения метаболического контроля у пациентов с СД 1 типа и недостаточным контролем уровня глюкозы крови [4]. Невосприимчивыми к интенсивной терапии СД могут быть следующие состояния: нестабильный диабет, серьезная рецидивирующая гипогликемия, внезапная гипогликемия, рецидивирующая гипергликемия и рецидивирующий диабетический кетоацидоз.

К настоящему времени технология DIABECCELL[®] прошла несколько стадий клинических испытаний [4]. В частности, во время фазы I/IIa исследования безопасности, которая проводилась в России, восемь пациентов получили имплантаты DIABECCELL[®] с

Огляди

островковыми клетками в разных дозах, а некоторые из них – даже несколько доз. Анализ данных подтвердил безопасность и переносимость, а также эффективность у людей с инсулинозависимым СД 1 типа. Во время исследования у шести из восьми пациентов показано улучшение контроля уровня глюкозы крови, что подтверждалось снижением уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и снижением ежедневных доз инъекций инсулина. Два пациента полностью отказались от инъекций инсулина на период до 32 недель.

Во время фазы IIa завершённого исследования по подбору дозы, которая проводилась в Middlemore Hospital (Окленд, Новая Зеландия), 16 пациентов с СД 1 типа лечили клетками ОЛ в различных дозах: 5000, 10000, 15000 и 20000 IEQ/кг массы тела (эквивалентов ОЛ на килограмм массы тела) [4]. Через 52 недели уровни HbA_{1c} были снижены по сравнению с исходным в лечебных группах, получавших 5000, 10000 и 200000 IEQ/кг. Статистически значимое снижение количества скрытых гипогликемических эпизодов наблюдалось в группах, получавших 5000 и 10000 IEQ/кг. Сокращение использования инсулина было очевидно во всех группах лечения с выраженным эффектом в группах, получавших 5000 и 10000 IEQ/кг. Имплантаты клеток ОЛ хорошо переносились всеми пациентами. Также лечение оказывало положительное влияние на качество жизни (согласно анкетированию).

В фазу IIa продолжающегося в Аргентине исследования безопасности и эффективности включено восемь пациентов: первая группа из 4 человек получила две дозы DIABECCELL® по 5000 IEQ/кг; вторая группа из 4 человек – две дозы DIABECCELL® по 10000 IEQ/кг; в обеих группах вторая доза была имплантирована через 12 недель после первой [4]. Результаты промежуточного анализа наблюдения за обеими группами пациентов в течение 24 и 12 недель после второй трансплантации соответственно чётко показали клинически значимое снижение уровня HbA_{1c} , дозы инсулина и скрытой гипогликемии с большим эффектом в группе пациентов, получающих высокую дозу DIABECCELL®. Наиболее значительными клиническими эффектами были: снижение средней дозы инсулина на 20%; снижение уровня HbA_{1c} в среднем с предтрансплантационного 8,6% до 6,7% через 12 недель после второй имплантации; сокращение на 70% случаев скрытой гипогликемии.

Недавние исследования и опытно-конструкторские работы, выполненные в «Diatranz Otsuka Limited», указывают, что существует реальная возможность разработать более совершенную форму DIABECCELL® и пересмотр регуляторной системы для этой усовершенствованной формы

в настоящее время в стадии подготовки [4].

Доклинические исследования сотрудники компании «LCT» проводили на модели СД у нечеловекообразных приматов, как наиболее перспективной для оценки эффективности трансплантации клеток ОЛ свиньи, которые могут иметь клинические преимущества для использования у людей [39]. Для этого восьми взрослым обезьянам циномогусам со стрептозотоцин-индуцированным СД вводили внутривентриально по 10000 IEQs/кг микрокапсулированных в альгинат-полиорнитин-альгинатные капсулы ОЛ новорожденных поросят, а восьми контрольным животным – эквивалентную дозу пустых капсул плацебо. Всем животным были проведены повторные пересадки через 3 месяца после первой.

Отмечена хорошая переносимость пересадки и отсутствие каких-либо неблагоприятных последствий или гипогликемии [39]. После трансплантации средняя доза инсулина была уменьшена в опытной группе и увеличена в контрольной группе. Через 12 недель после первой трансплантации отмечено падение средней суточной дозы инсулина на 36% (95% CI: 6-65%, $p=0,02$) по сравнению с контрольной группой. После 24 недель разница увеличилась в среднем до 43% (95% CI: 12-75%, $p=0,01$) без существенных различий в значениях уровня глюкозы крови между двумя группами. Индивидуальные ответы после трансплантации островков были различны: одной из обезьян не требовалось введение инсулина на протяжении 36 недель. При терминальной аутопсии органы были нормальными, и не было отмечено никакой видимой перитонеальной реакции. Ни у одного из животных в крови или ткани не был обнаружен при помощи полимеразной цепной реакции свиной эндогенный ретровирус или экзогенные вирусные инфекции.

На этапе клинических исследований у пациентов с СД была изучена жизнеспособность и функция пересаженных инкапсулированных ОЛ новорожденных поросят на протяжении длительного периода [40]. Так, 41-летнему мужчине европеоидного типа с СД 1 типа и длительностью заболевания 18 лет провели лапароскопическую внутривентриальную пересадку альгинат-инкапсулированных ОЛ поросят в дозе 15000 IEQs/кг массы тела (общая доза островков составила 1305000 IEQs).

Через 12 недель после трансплантации доза инсулина была уменьшена на 30% ($p=0,0001$ при многофакторном регрессионном анализе) с 53 единиц непосредственно в день пересадки [40]. Доза инсулина возвратилась к предтрансплантационному уровню только на 49-й неделе. Улучшение гликемического контроля подтверждалось снижением уровня общего HbA_{1c} с 9,3% до трансплантации до 7,8% через 14 месяцев по-

сле неё. Показатель С-пептида свиньи в анализах мочи достиг пика (9,5 нг/мл) через 4 месяца после пересадки и обнаруживался в течение 11 месяцев (0,6 нг/мл). В ходе долгосрочной программы микробиологического мониторинга у пациента не выявлено никаких признаков свиной вирусной или ретровирусной инфекции.

Через 9,5 лет после трансплантации во время лапароскопии были обнаружены множественные узелки на всей брюшине [40]. Биопсия узелков показала наличие непрозрачных капсул, содержащих клеточные кластеры, которые при флуоресцентной микроскопии были окрашены как живые клетки. Иммуногистология выявила рассеянный инсулин и показала умеренное окрашивание глюкагон-содержащих клеток. Извлечённые капсулы были способны к секреции небольшого количества инсулина при культивировании в среде с высокими концентрациями глюкозы. При пероральном тесте на толерантность к глюкозе наблюдалось незначительное увеличение иммунореактивного инсулина в сыворотке крови, идентифицированного как свиной с помощью обращённо-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления. На основании полученных данных авторы сделали заключение о высоком потенциале метода ксенотрансплантации ОЛ для лечения СД 1 типа.

В то же время, существует предубеждение, что ксенотрансплантация клеток, тканей или органов свиньи может быть связана с передачей микроорганизмов свиньи и развитием зоонозов [41]. Среди всех микроорганизмов особый риск представляют собой эндогенные ретровирусы свиней, потому что они интегрированы в геном всех свиней и способны инфицировать клетки человека. В предыдущих доклинических и ретроспективных клинических испытаниях ксенотрансплантации не наблюдали передачи свиных эндогенных ретровирусов.

Во время проведения открытой фазы I/IIa первого клинического испытания безопасности/эффективности трансплантации альгинат-инкапсулированных клеток ОЛ свиньи в Новой Зеландии была проанализирована микробиологическая безопасность технологии [41]. Для этого до начала исследования для скрининга 26 микроорганизмов у донорских свиней породы Auckland Island и подготовки клеток островков, используемых для лечения, была использована многоуровневая стратегия тестирования с применением молекулярных методов, включая мультиплексную полимеразную цепную реакцию в реальном времени. Через 1, 4, 8, 12, 24 и 52 недели после трансплантации клеток ОЛ свиней пробы крови от 14 реципиентов были исследованы молекулярно-биологическими методами на возможность передачи свиных микроорга-

низмов, а сыворотки крови – на наличие антител против свиных эндогенных ретровирусов. Исследования с помощью полимеразной цепной реакции и иммунологических методов не обнаружили передачи свиных эндогенных ретровирусов или других микроорганизмов свиньи, что убедительно свидетельствует о безопасности ксенотрансплантации в компании «LCT».

Компания «LCT» является Study Sponsor (спонсор исследования – физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования и несущее ответственность за его организацию и/или финансирование) и Responsible Party (ответственная сторона – физическое или юридическое лицо, которое на законных основаниях несёт ответственность за решения или действия и, соответственно, ответственность за результат), а также представляет полную информацию о 3 клинических исследованиях: NCT00940173, NCT01736228 и NCT01739829.

Клиническое исследование NCT00940173

Целью исследования является разработка безопасности лапароскопической ксенотрансплантации в брюшную полость DIABECCELL® (альгинат-инкапсулированных островков поросят в дозах 5000, 10000, 15000 и 20000 IEQ/кг) у пациентов с СД 1 типа, по крайней мере, в течение 52 недель, а также получение предварительных доказательств эффективности DIABECCELL®, которая измеряется снижением уровня HbA_{1c} [42].

Поскольку в качестве донорского материала ОЛ человека не доступны в достаточном количестве, лучшим альтернативным источником в качестве наиболее физиологически совместимых ксеногенных инсулин-продуцирующих клеток являются ОЛ поросят [42]. Хотя использование свиных клеток повышает риск ксеногенных инфекций, это может быть сведено к минимуму путем получения клеток из свободных от патогенов животных, разводимых в изоляции и контролируемых на чистоту от указанных патогенов. На сегодняшний день мировой опыт у более чем 200 пациентов, которые получили трансплантаты тканей свиньи, не продемонстрировал свидетельств передаваемых ксеногенных инфекций.

Клиническое исследование NCT01736228

Целью исследования является определение эффективности и безопасности, по крайней мере, в течение 52 дней внутрибрюшинной ксенотрансплантации DIABECCELL® (две трансплантации альгинат-инкапсулированных ОЛ поросят в дозе 10000 IEQ/кг с интервалом не менее 12 недель, в

Огляди

общей сложности 20000 IEQ/кг) у пациентов с установленным СД 1 типа [43].

Клиническое исследование NCT01739829

Целью исследования является определение эффективности и безопасности, по крайней мере, в течение 52 дней внутрибрюшинной ксенотрансплантации DIABECCELL® (две трансплантации альгинат-инкапсулированных ОЛ поросят в дозах 5000 и 10000 IEQ/кг с интервалом три месяца, в общей сложности 10000 и 20000 IEQ/кг) у пациентов с установленным СД 1 типа [44].

Обсуждение

Для того, чтобы при трансплантации инкапсулированных ОЛ пациентам с СД 1 типа получить стандартную клиническую процедуру с точки зрения безопасности и воспроизводимости, должны быть приняты во внимание такие важные факторы, как защитное покрытие, объём трансплантата и место имплантации [45]. В частности, место имплантации должно отвечать следующим требованиям: 1) его пространство должно быть достаточно большим по отношению к объёму пересаженных тканей; 2) должна быть обеспечена близость к участку обильной васкуляризации с хорошим запасом кислорода; 3) должен быть доступ в режиме реального времени к физиологически представительным уровням глюкозы в крови; 4) должен быть лёгкий доступ для имплантации и обратимости процедуры (для безопасности); и, наконец, 5) место должно иметь минимальную раннюю воспалительную реакцию и способствовать долгосрочному выживанию.

Поскольку аллогенная трансплантация ОЛ оказалась затруднённой из-за нехватки ПЖ, ещё одним возможным и надёжным источником получения инсулин-продуцирующих клеток могут быть свињи [25]. До начала клинического применения ксенотрансплантации ОЛ животного происхождения необходимо ещё преодолеть структурную и физиологическую несовместимость свињи, как донора, и человека, как реципиента, для чего необходимо выполнить больше доклинических исследований на модели «pig-to-primate».

Лучшими для клинического применения при ксенотрансплантации, вероятно, будут клетки трансгенных свиней, но это направление требует проведения фундаментальных исследований в области врождённого и приобретённого иммунитета к клеткам свињи [46].

Выводы

Таким образом, изучению перспектив применения метода инкапсуляции трансплантата при лечении сахарного диабета 1 типа уделяется достаточно серьёзное внимание. Клинические исследования с использованием инкапсулированных β -клеток помогут оценить безопасность и эффективность применения соответствующих клинических протоколов, а также оптимальные схемы лечения для пациентов.

Благодарность

Автор выражает благодарность руководителю научной библиотеки Института Стаценко А.А. за техническую помощь в подготовке рукописи.

Список использованной литературы

1. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра // Киев: Медкнига, 2014. – 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow // Kiev: Medbook, 2014. – 192 p.).
2. Pugliese A. The multiple origins of Type 1 diabetes // Diabet Med. 2013, 30, 135-146.
3. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004, 27, 1047-1053.
4. Living Cell Technologies / <http://www.lctglobal.com>.
5. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management // JAMA. 2002, 287, 2570-2581.
6. Nathan D.M. Long-term complications of diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 1993, 328, 1676-1685.
7. Gregg E.W., Gu Q., Cheng Y.J., Narayan K.M., Cowie C.C. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000 // Ann. Intern. Med. 2007, 147, 149-155.
8. 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.
9. Аметов А.С. Перспективы развития диabetологии // Тер. архив. 2005, 10, 5-9. (Ametov A.S. Prospects of diabetology development // Therapeutic Arch., 2005, 10, 5-9).
10. Shapiro A.M. Islet transplantation in type 1 diabetes: ongoing challenges, refined procedures, and long-term outcome // Rev. Diabet Stud. 2012, 9, 385-406.
11. Dufrane D., Gianello P. Macro- or microencapsulation of pig islets to cure type 1 diabetes // World J. Gastroenterol. 2012, 18, 6885-6893.
12. Vaithilingam V., Tuch B.E. Islet transplantation and encapsulation: an update on recent developments // Rev. Diabet. Stud. 2011, 8, 51-67.
13. Buder B., Alexander M., Krishnan R., Chapman D.W., Lakey J.R. Encapsulated islet transplantation: strategies and clinical trials // Immune Netw. 2013, 13, 235-239.
14. Blasi P., Giovagnoli S., Schoubben A., Ricci M., Rossi C., Luca G., Basta G., Calafiore R. Preparation and in vitro and in vivo characterization of composite microcapsules for cell encapsulation // Int. J. Pharm., 2006, 324, 27-36.
15. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Data Providers / http://www.who.int/ictrp/search/data_providers/en/.
16. ClinicalTrials.gov: Background / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>.
17. ClinicalTrials.gov: About the results database / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/results>.
18. ClinicalTrials.gov: Trends, charts, and maps / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>.
19. About the International Committee of Medical Journal Editors /

- <http://www.icmje.org/about>.
20. 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>.
 21. The Australian New Zeland Clinical Trials Registry (ANZCTR). Homepage / <http://www.anzctr.org.au>.
 22. Ross J.S., Tse T., Zarin D.A., Xu H., Zhou L., Krumholz H.M. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis // *BMJ*. 2012, 344:d7292. doi: 10.1136/bmj.d7292.
 23. Ross J.S., Mocanu M., Lampropulos J.F., Tse T., Krumholz H.M. Time to publication among completed clinical trials // *JAMA Intern. Med.* 2013, 173, 825-828.
 24. NCT00790257 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00790257&Search=Search>.
 25. Dufrane D., Gianello P. Pig islet for xenotransplantation in human: structural and physiological compatibility for human clinical application // *Transplant. Rev. (Orlando)*. 2012, 26, 183-188.
 26. Dufrane D., Goebbels R.M., Gianello P. Alginate macroencapsulation of pig islets allows correction of streptozotocin-induced diabetes in primates up to 6 months without immunosuppression // *Transplantation*. 2010, 90, 1054-1062.
 27. Veriter S., Gianello P., Igarashi Y., Beaurin G., Ghyselincx A., Aouassar N., Jordan B., Gallez B., Dufrane D. Improvement of subcutaneous bioartificial pancreas vascularization and function by co-encapsulation of pig islets and mesenchymal stem cells in primates // *Cell Transplant.* 2013 Feb 4. doi: 10.3727/096368913X663550.
 28. NCT01379729 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01379729&Search=Search>.
 29. Gillard P., Keymeulen B., Mathieu C. β -cell transplantation in type 1 diabetic patients: a work in progress to cure // *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* 2010, 72, 71-98.
 30. Jacobs-Tulleneers-Thevissen D., Chintinne M., Ling Z., Gillard P., Schoonjans L., Delvaux G., Strand B.L., Gorus F., Keymeulen B., Pipeleers D.; Beta Cell Therapy Consortium EU-FP7. Sustained function of alginate-encapsulated human islet cell implants in the peritoneal cavity of mice leading to a pilot study in a type 1 diabetic patient // *Diabetologia*. 2013, 56, 1605-1614.
 31. NCT02064309 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT02064309&Search=Search>.
 32. ACTRN12609000192280 / <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=83778>.
 33. Foster J.L., Williams G., Williams L.J., Tuch B.E. Differentiation of transplanted microencapsulated fetal pancreatic cells // *Transplantation*. 2007, 83, 1440-1448.
 34. Tuch B.E., Hughes T.C., Evans M.D. Encapsulated pancreatic progenitors derived from human embryonic stem cells as a therapy for insulin-dependent diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011, 27, 928-932.
 35. Tuch B.E., Keogh G.W., Williams L.J., Wu W., Foster J.L., Vaithilingam V., Philips R. Safety and viability of microencapsulated human islets transplanted into diabetic humans // *Diabetes Care*. 2009, 32, 1887-1889.
 36. Tan P.L. Company profile: Tissue regeneration for diabetes and neurological diseases at Living Cell Technologies // *Regen. Med.* 2010, 5, 181-187.
 37. Hillberg A.L., Kathirgamanathan K., Lam J.B., Law L.Y., Garkavenko O., Elliott R.B. Improving alginate-poly-L-ornithine-alginate capsule biocompatibility through genipin crosslinking // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2013, 101, 258-268.
 38. Hillberg A.L., Oudshoorn M., Lam J.B., Kathirgamanathan K. Encapsulation of porcine pancreatic islets within an immunoprotective capsule comprising methacrylated glycol chitosan and alginate // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2014, Jun 11. doi: 10.1002/jbm.b.33185.
 39. Elliott R.B., Escobar L., Tan P.L., Garkavenko O., Calafiore R., Basta P., Vasconcellos A.V., Emerich D.F., Thanos C., Bamba C. Intraperitoneal alginate-encapsulated neonatal porcine islets in a placebo-controlled study with 16 diabetic cynomolgus primates // *Transplant. Proc.* 2005, 37, 3505-3508.
 40. Elliott R.B., Escobar L., Tan P.L., Muzina M., Zwain S., Buchanan C. Live encapsulated porcine islets from a type 1 diabetic patient 9.5 yr after xenotransplantation // *Xenotransplantation*. 2007, 14, 157-161.
 41. Wynyard S., Nathu D., Garkavenko O., Denner J., Elliott R. Microbiological safety of the first clinical pig islet xenotransplantation trial in New Zealand // *Xenotransplantation*. 2014, May 7. doi: 10.1111/xen.12102.
 42. NCT00940173 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00940173&Search=Search>.
 43. NCT01736228 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01736228&Search=Search>.
 44. NCT01739829 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01739829&Search=Search>.
 45. V riter S., Gianello P., Dufrane D. Bioengineered sites for islet cell transplantation // *Curr. Diab. Rep.* 2013, 13, 745-755.
 46. Poncelet A.J., Denis D., Gianello P. Cellular xenotransplantation // *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2009, 14, 168-174.
- (Надійшло до редакції 3.07.2014)

Клінічні дослідження застосування інкапсульованих β -клітин для лікування цукрового діабету 1 типу

І.П. Пастер

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Представлена інформація про клінічні дослідження застосування інкапсульованих β -клітин для лікування цукрового діабету 1 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, β -клітини, інкапсуляція, клінічні дослідження.

Clinical trials in the use of encapsulated β -cells for the therapy of type 1 diabetes mellitus

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 encapsulated β -cells for the therapy of type 1 diabetes mellitus.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, β -cells, encapsulation, clinical trials.