Інноваційне використання стовбурових клітин у комплексному лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи

М.Д. Тронько[1], Г.М. Бутенко[2], С.В. Болгарська[1], О.І. Ковзун[1], П.І. Немтінов[4], В.Л. Орленко[1], І.П. Пастер[1], Л.К. Соколова[1], Р.В. Салютін[3], А.М. Устименко[2]

[1] Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
[2] Державна установа «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
[3] Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України»
[4] Інститут клітинної терапії

Резюме. Представлено огляд наукових публікацій із питань інноваційного використання стовбурових клітин у комплексному лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи.
Ключові слова: синдром діабетичної стопи, стовбурові клітини, інноваційне використання, наукові публікації, огляд.

Актуальність проблеми цукрового діабету та його ускладнень

Проблема цукрового діабету (ЦД) є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем світу. За даними ВООЗ, кількість хворих на ЦД у світі сягає близько 0,5 млрд [1]. Кожні 15-20 років кількість хворих на ЦД збільшується вдвічі.

* 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

© М.Д. Тронько, Г.М. Бутенко, С.В. Болгарська, О.І. Ковзун, П.І. Немтінов, В.Л. Орленко, І.П. Пастер, Л.К. Соколова, Р.В. Салютін, А.М. Устименко

В Україні офіційно зареєстровано понад 1,3 млн пацієнтів із ЦД. Утім за оцінками клініко-епідеміологічних досліджень, реальна кількість хворих в Україні становить близько 2,5-3 млн осіб, серед яких близько 15-20% працездатного населення [2].

Однією з найбільш пріоритетних проблем клінічної діабетології є ускладнення ЦД, зокрема — синдром діабетичної стопи (СДС), який призводить до ранньої інвалідності, а нерідко й до смерті хворого. В Україні кількість ампу-

VERTE

тацій нижніх кінцівок значно перевищує такий показник у розвинутих країнах світу. Загальноприйняті світові епідеміологічні показники свідчать, що поширеність трофічних виразкових уражень нижніх кінцівок серед хворих на ЦД становить 4-12%.

За даними статистики, у 50% випадків високих ампутацій нижніх кінцівок унаслідок виразкових уражень хворі помирають упродовж 1 року після операції. За оцінками західних епідеміологів, смертність від СДС є еквівалентною смертності від деяких форм онкопатології, що зумовлює надзвичайне медико-соціальне значення цього ускладнення. Розвиток ускладнень ЦД, у тому числі СДС, насамперед залежить від ступеня компенсації діабету, тому впровадження інноваційних методів лікування ЦД є пріоритетним у сучасній діабетології.

Інноваційні методи лікування пацієнтів із цукровим діабетом і його ускладненнями

Сучасні дослідження з терапії ЦД спрямовано на пошук засобів (препаратів), дію яких максимально наближено до фізіологічних умов динаміки секреції інсуліну [3]. Основні розробки ведуться фактично за трьома напрямами: а) вдосконалення препаратів інсуліну шляхом створення їх аналогів за допомогою генно-інженерної технології; б) вдосконалення способів доправлення інсуліну шляхом розробки аерозольних форм для введення за допомогою спеціальних інгаляторів або пероральних форм, попередньо іммобілізованих у полімерному гідрогелі; в) вдосконалення методів трансплантації підшлункової залози (ПШЗ), острівців Лангерганса і β-клітин шляхом інкапсулювання трансплантата або використання отриманих за допомогою генно-інженерної технології псевдо-β-клітин.

Мета регенеративної медицини для терапії хворих на ЦД полягає в пошуках доступних і безпечних джерел клітин для β-клітинної замісної терапії як автологічного, так і алогенного походження, здатних продукувати та секретувати інсулін відповідно фізіологічним потребам організму [4].

Сьогодні за допомогою трансплантації стовбурових клітин (СК) можна поліпшити дедалі зростаюче число захворювань, таких як вроджена катаракта, діабетичні ретинопатія та кератопатія, інфаркт міокарда, опіки очей і шкіри, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона та діабетичні виразки стоп [5].

Вельми перспективним методом терапії хворих на ЦД є також використання СК як практично необмеженого джерела фізіологічно компетентного замінника первинних острівців Лангерганса [6].

Біологія стовбурових клітин

Ідентифіковано головні чинники транскрипції, що визначають ембріональний розвиток острівців ПШЗ, це може дозволити маніпулювати диференціюванням ембріональних СК з утворенням інсулінопродукуючих клітин. Головну роль у розвитку ПШЗ та експресії генів у зрілих β-клітинах відіграє рівень експресії транскрипційного чинника Pdx1 — панкреатичного дуоденального хомеобоксу 1. Нобелевську премію з фізіології та медицини 2012 року отримали Джон Гардон (John B. Gurdon) та Шинья Яманака (Shinya Yamanaka) за встановлення факту, що зрілі клітини можуть бути перепрограмованими в плюрипотентні клітини завдяки використанню невеликої кількості транскрипційних чинників. Отримані в такий спосіб клітини є індукованими плюрипотентними СК, що відкриває великі перспективи для використання таких клітин у лікуванні пацієнтів із ЦД 1-го типу.

Основною проблемою в спробах використати клітини-попередники для замісної терапії β-клітинами є регуляція секреторної активності пересаджених клітин. Диференціювання клітин-попередників у клітини, що продукують інсулін, має супроводжуватися індукцією секреторного шляху, забезпечуючи тим самим накопичення інсуліну та його швидке виділення у відповідь на низку фізіологічних сигналів. Для досягнення цього в клітинах необхідно активізувати складну систему месенджерних шляхів (із залученням аденілатциклази та протеїнкінази А, діацилгліцеролу та протеїнкінази С, Са-кальмодулінового сигнального шляху) та експресії генів, яка дуже нагадує таку в нормальних β-клітинах. Нарешті, СК потрібно уникнути деструкції імунною системою реципієнта.

Перспективи застосування стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи

Базове лікування хворих із СДС включає: адекватну антибактеріальну терапію, відновлення магістрального кровобігу, розвантаження ураженої кінцівки та методи стимуляції загоювання виразкових уражень.

Одним із приоритетних напрямів лікування пацієнтів із СДС є застосування СК.

Незважаючи на той факт, що СК виділяють та застосовують вже понад 40 років, насправді існує відносно невелика кількість клінічних випробувань із дослідженням впливу мезенхімальних СК (МСК) на загоєння хронічних ран. Пошук на ClinicalTrials.gov по ключових словах «мезенхімальні стовбурові клітини та рани» показав лише 50 випробувань, 29 з яких було відкрито на кінець 2014 року.

МСК знайдено в різних нішах організму людини, таких як кістковий мозок, вартонові драглі, жирова тканина, пульпа зуба, м'язи та шкіра [7]. Для підтвердження фенотипу МСК мають відповідати таким критеріям, як: адгезія до пластику *in vitro*, експресія на поверхні клітинних маркерів CD73, CD105 і CD90 і відсутність експресії CD45, CD34, CD14 або CD11b, CD79α або CD19 і людського лейкоцитарного антигену DR (HLA-DR) [8].

Першими, хто застосував МСК для лікування хронічних ран, були E.V. Badiavas і V. Falanga, які показали, що всі рани, які не вдавалося залікувати протягом понад 1 року, загоювалися після застосування МСК кісткового мозку [9]. Позитивний ефект від застосування МСК кісткового мозку отримано в багатьох дослідженнях [10, 11]. Утім немає опублікованих даних рандомізованих досліджень із порівнянням застосування МСК кісткового мозку зі стандартним лікуванням, оскільки досить складно стандартизувати методи отримання й обробки аспірату кісткового мозку, а їх отримання є інвазійною та не завжди безпечною хірургічною процедурою [12]. Тому з метою уникнення можливих ускладнень як джерела СК дорослого організму для поліпшення загоєння виразок у хворих із СДС найчастіше використовують пуповинну кров, плаценту та амніотичну мембрану, які є доступними, а їх отримання — неінвазійним і недорогим [13].

Коротко зазначимо, що МСК здатні мігрувати до травмованих/уражених ділянок, впливаючи на регенерацію тканин як завдяки секреції трофічних чинників, так і паракринним медіаторам; мають імуносупресивні властивості завдяки цитокінам та імуномодулюючим речовинам, що виділяють. Доправлення СК у тканини-мішені може бути здійснено шляхом безпосереднього нанесення на рану, внутрішньом'язової або внутрішньоартеріальної ін'єкцій [14, 15].

Експериментальні дослідження з використанням стовбурових клітин

Наразі експерименти на тваринах зі стрептозотоциніндукованим діабетом відіграють важливу роль для детальної характеристики СК, демонстрації їх біологічних ефектів і прогнозування важливих клінічних результатів. Мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини (ММСК) виступають одним із перспективних терапевтичних інструментів, які можуть не лише сповільнити процеси мікро- та макросудинних ушкоджень у хворих із таким поширеним ускладненням ЦД, як виразка на стопі, а й запобігти (віддалити) ампутації кінцівки. Серед багатьох джерел СК (як автологічного, так і алогенного походження) особливий інтерес становить плацента людини як легко доступне, безпечне джерело СК, що мають високий проліферативний і регенеративний потенціал, отримання їх не пов'язано з порушенням етичних норм та юридичних аспектів, є можливість негайного застосування «за вимогою». Сприятливу активність МСК плаценти в загоєнні ран зумовлено чинниками росту та позаклітинним матриксом, які продукуються клітинами тканини плаценти [16, 17].

В експериментальній роботі [18] проведено дослідження ефективності застосування МСК плаценти людини (МСК-ПЛ) у загоєнні ран шкіри в щурів Goto-Kakizaki (GK) із діабетом. Для цього кожному щуру зі змодельованим стрептозотоцином діабетом створювали ексцизійні рани із середнім діаметром 8 мм на всю товщину шкіри спини; через шість годин проводили підшкірну трансплантацію МСК-ПЛ навколо рани. Початковий розмір ран був однаковим в усіх експериментальних групах. Рани, які були обколоті МСК-ПЛ, загоювалися значно швидше, ніж у контрольних щурів. Так, цілковите закриття ран, які обколювали МСК-ПЛ, відбувалося в тварин на 15-у добу, водночас рани в тварин контрольної групи були значно вираженими, зі слабкою тенденцією до загоєння. За результатами гістохімічного аналізу показано приживлення трансплантованих МСК-ПЛ в ушкоджених ділянках шкіри з утворенням товстого прошарку грануляційної тканини та включеннями колагену. На 15-й день після введення МСК-ПЛ навколо рани товщина новосформованого епідермального шару в тварин цієї групи була значно більшою, ніж у тварин конт-

VERTE

рольної групи, без введення клітин. Крім того, розташування волокон у тканині загоєних ран шкіри виявилося більш впорядкованим у групі з введенням МСК-ПЛ. І, нарешті, з'явилися волосяні фолікули в процесі регенерації тканин шкіри в тварин із МСК-ПЛ, чого не відбувалося в контрольній групі.

Дослідження впливу МСК-ПЛ *in vivo* на локальну продукцію запальних цитокінів у ранах шкіри показало, що в ранах, обколотих МСК-ПЛ, значно зменшувалися рівні локальних прозапальних цитокінів, таких як TNF-α, IL-6 і IL-1, а також збільшувався рівень протизапального цитокіну IL-10. Ці результати свідчать, що лікування МСК-ПЛ сприяє загоєнню ран шкіри за рахунок пригнічення секреції прозапальних цитокінів і збільшення продукції IL-10 у зоні ушкодження.

Отже, показано, що МСК-ПЛ можуть сприяти загоєнню ран шляхом імуномодуляції через NF-κB і IL-10, а функціональна взаємодія між імплантованими МСК-ПЛ та імунними клітинами рани може бути використаною як потенційна можливість лікування різних захворювань [18].

Аналогічні результати отримано й іншими дослідниками. Показано, що загоєння ран у щурів із трансплантованими МСК-ПЛ було значно швидшим, ніж у контрольній групі, а гістологічний аналіз зразків загоєних ран показав більшу щільність мікросудин у біопсійному матеріалі, ніж у необколотих МСК-ПЛ ранах. До того ж імуногістохімічне дослідження підтвердило наявність і приживлення трансплантованих МСК-ПЛ у тканині рани, їх диференціацію в рані *de novo* та включення в судинну систему реципієнта з поліпшенням ангіогенезу, що можна пояснити секрецією МСК-ПЛ таких проангіогенних молекул, як VEGF, HGF, bFGF, TGF-β і IGF-1 на біоактивних рівнях. Отже, МСК-ПЛ можуть бути потенційними кандидатами для застосування в лікуванні резистентних хронічних ран у хворих на ЦД [19].

Ще в одному дослідженні доведено перспективність застосування адгерентних МСК плаценти людини як джерела клітин для лікування ЦД [20]. Показано, що МСК-ПЛ можуть утворювати кластери острівцевоподібних клітин під час культивування в безсироватковому середовищі, яке містить специфічні чинники росту та диференціювання, а після трансплантації вони можуть сприяти відновленню острівцевих клітин ПШЗ в експериментальних мишей зі стрептозотоциніндукованим діабетом. Також завдяки qRT-PCR показано експресію інсуліну, глюкагону та соматостатину в недиференційованих МСК-ПЛ і в кластерах острівцевоподібних клітин, а імуноцитохімічне дослідження продемонструвало здатність диференційованих кластерів острівцевоподібних клітин експресувати людський інсулін, глюкагон і соматостатин. Крім того, у кластерах острівцевоподібних клітин виявлено велику кількість підшлункових транскрипційних чинників ngn3 і Isl1.

Як недиференційовані МСК-ПЛ (трансплантували під капсулу нирки мишей із діабетом), так і кластери острівцевоподібних клітин (трансплантували в перитонеальну порожнину в біосумісних поліуретан-полівінілпіролідонових макрокапсулах) проявляли здатність до секреції інсуліну у відповідь на глюкозу, що підтверджено відновленням гіперглікемії після видалення трансплантатів. Крім того, оцінка сироваткового інсуліну в мишей після введення їм клітин людини продемонструвала збільшення рівня саме людського інсуліну. Водночас рівень мишачого інсуліну був незначним, що може свідчити про відсутність ендогенної регенерації ПШЗ, а підтримка гомеостазу глюкози відбувалася за рахунок секреції інсуліну трансплантованими клітинами. Проте трансплантація як МСК-ПЛ, так і кластерів острівцевоподібних клітин, отриманих із МСК-ПЛ, мишам зі стрептозотоциніндукованим діабетом приводила до відновлення нормальних показників глюкози на 15-й день після трансплантації. На 3-й день після видалення трансплантатів майже всі миші загинули від гіперглікемії. Слід зазначити, що трансплантація як недиференційованих МСК-ПЛ, так і кластерів острівцевоподібних клітин мишам зі стрептозотоцин-індукованим діабетом не призводила до появи ознак імунного відторгнення, що підтверджено гістологічними дослідженнями та відсутністю HLA-DR маркерів на клітинній поверхні.

Оскільки попередні дослідження з недиференційованими МСК із пуповини та амніотичної мембрани показали їх неспроможність до продукції та секреції інсуліну, а як трансплантати не були здатними відновлювати нормоглі-

кемію в тварин зі стрептозотоциніндукованим діабетом, застосування МСК-ПЛ можуть бути гідною альтернативою для клітинної замісної терапії пацієнтів із ЦД [20-22].

Отже, наведені дані свідчать про перспективність застосування СК, отриманих із плаценти людини, як невичерпного джерела алогенних СК для клітинної замісної терапії хворих на ЦД завдяки неінвазійності, необмеженій кількості та відсутності етичних проблем, пов'язаних з їх отриманням.

Іншим джерелом для швидкого отримання популяції СК є пуповинна (кордова) кров людини (ПКЛ), яка є легко доступною та збирається без жодного ризику для немовля-донора [23]. ПКЛ містить СК у більшій кількості, ніж кістковий мозок, а реакція «трансплантат проти хазяїна» після її застосування є найслабшою серед таких після застосуванням інших алогенних клітин [24]. Отже, ПКЛ є альтернативним джерелом гемопоетичних СК для клітинної терапії пацієнтів із різними захворюваннями, у тому числі ЦД [24].

У дослідженні [25] вивчали ефективність застосування мононуклеарних клітин пуповинної крові людини (МНК-ПКЛ) у лікуванні ран кінцівок у щурів зі стрептозотоциніндукованим діабетом. Показано, що розміри рани зменшувалися швидше в групах тварин, яким вводили одноразово МНК-ПКЛ у хвостову вену, ніж у діабетичних і недіабетичних контрольних тварин. Встановлено, що місцеве застосування гемодіалізату кордової крові людини теж сприяло швидшому загоєнню ран, ніж застосування свіжоприготованого телячого гемодіалізату та солкосерилу окремо **(рис. 1)** [25].

Також встановлено, що внутрішньовенне введення МНК-ПКЛ сприяло нормалізації рівня глюкози в крові діабетичних щурів завдяки продукції інсуліну інсулінпродукуючими клітинами — похідними від трансплантованих МНК-ПКЛ [26]. Також після застосування МНК-ПКЛ відбувається послаблення окисного стресу в щурів зі стрептозотоциновим діабетом і діабетичними ранами **(рис. 2)** [27].

Дослідження гістологічних препаратів показало, що в зразках ран щурів із діабетом, оброблених МНК-ПКЛ, відбувається зменшення інфільтрації запальними клітинами, прискорюються ангіогенез та процес грануляції. Імовірно, цей ефект пов'язано із самовідновлювальними та мультипотентними властивостями СК **(рис. 3)** [28]. Оскільки відомо, що дорослі СК можуть модулювати імунну та запальну відповідь для сприяння загоєнню ран, цілком логічно, що трансплантація автологічних та алогенних МСК на поверхню ран у щурів сприяє утворенню нових кров'яних судин і формуванню грануляційної тканини завдяки вивільненню низки цитокінів і молекул позаклітинного матриксу, включаючи IL-3, IL-6, IL-15, VEGF, PDGF, HGF, TGF-B, ICAM-1, VCAM-1, а також фібронектину, який тісно пов'язаний із кровотворенням і загоєнням ран [29, 30].

В іншому дослідженні в щурів зі стрептозотоциніндукованим діабетом і запаленням на дорсальному боці кінцівки показано, що МНК-ПКЛ частково відновлюють дегенеровані нейрони та функцію стегнового нерва [31]. На 3, 7, 14-й день після введення в ліву стегнову артерію МНК-ПКЛ або фосфатний буферний розчин (ФБР) досліджували рівень сироваткового чинника росту нервів (nerve growth factor — NGF) за допомогою ELISA; експресію NF-200 у стегновому нерві (СН) визначали за допомогою імуногістохімії; визначали діаметр та округлість СН; розраховували співвідношення капілярів і м'язових волокон у литковому м'язі світловою мікроскопією; визначали нейронну дегенерацію (демієлінізація, атрофія аксонів, розріджене розташування нервових волокон) електронною мікроскопією. У групі щурів, яким вводили в стегнову артерію МНК-ПКЛ, показник сироваткового NGF збільшувався нарівні з NF-200. Хоча різницю в діаметрах СН не встановлено, виявлено поліпшення округлості СН, що пов'язано зі збільшенням числа капілярів в інервованому литковому м'язі, а також зменшення проявів нейрональної дегенерації. Важливо відзначити, що за допомогою електронейрографії показано значне відновлення провідності СН у щурів, яким вводили МНК-ПКЛ [31].

Ці данні доводять, що МНК-ПКЛ частково зменшують прояви нейрональної дегенерації та поліпшують функцію СН і можуть бути корисними як для профілактики, так і для лікування виразок на ногах.

В іншому дослідженні наведено метод культивування клітин із заморожених зразків кордової крові в середовищі, збагаченому FGF4, SCF і FLT3-лігандом, який дозволив отримати клітини з потужним паракринним ефектом,

VERTE

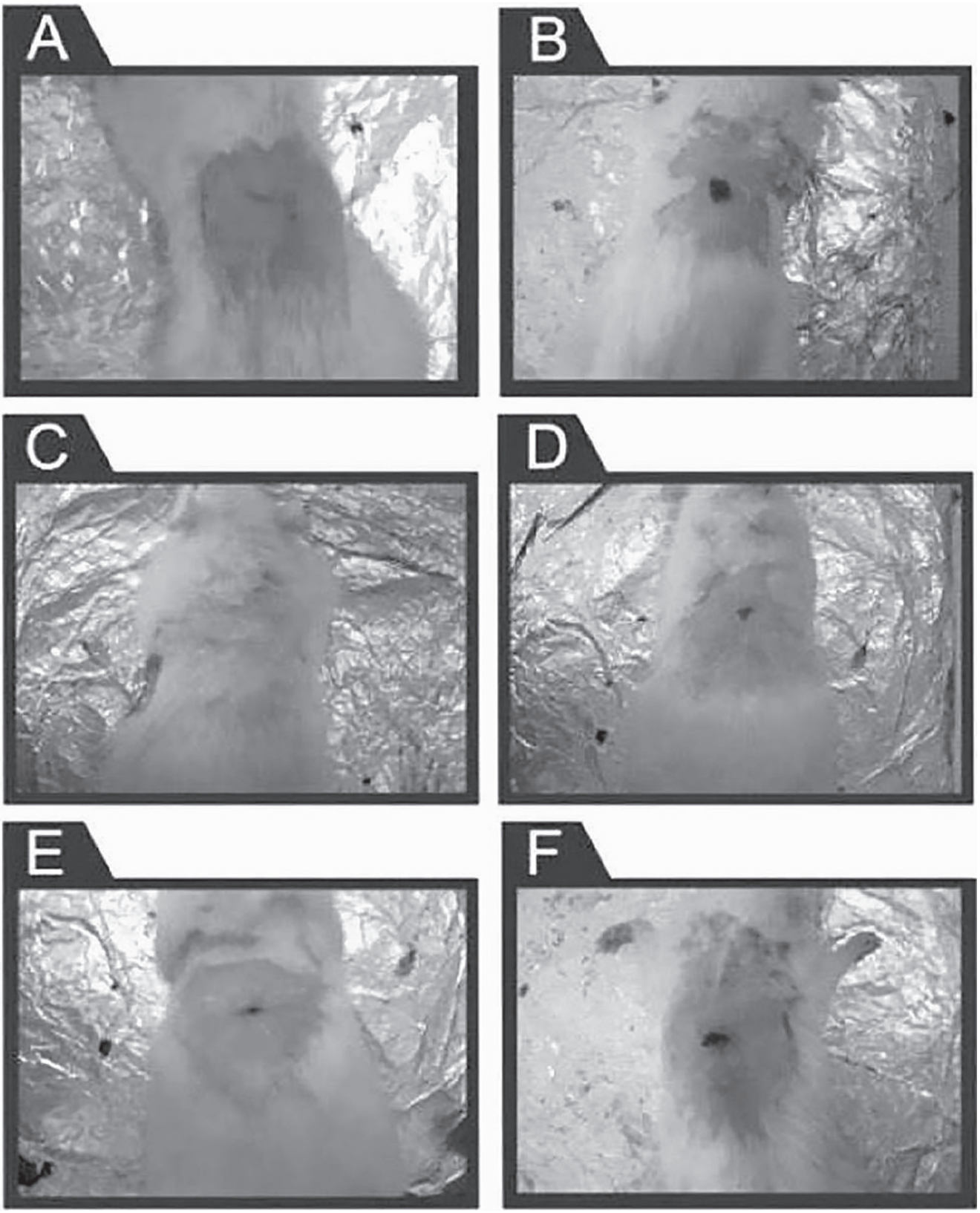

Рис. 1. Зовнішній вигляд ран на 16-у добу після обробки: A — МНК-ПКЛ; B — фосфатним буферним розчином в/в (ФБР); C — гемодіалізатом кордової крові людини; D — гемодіалізатом із телячої крові; E — солкосерилом (контроль); F — ФБР місцево (контроль) [25].

що сприяло істотному відновленню тканини задньої кінцівки в мишей із діабетом зі змодельованою ішемією та доведено приживлення й диференціювання культивованих клітин у нову судинну мережу та м'язи. Спостерігалось поліпшення кровобігу та значне зменшення некрозу кінцівки в мишей. Побічних ефектів, пов'язаних з ін'єкцією культивованих клітин, не спостерігалось [32].

Подібні дані отримано в іншому експерименті з дослідження ефективності застосування МНК-ПКЛ у загоєнні діабетичних ран у щурів-альбіносів: лікування субкультивованими $CD34^+$ клітинами сприяло зменшенню розмірів ран, прискоренню загоєння епідермісу та значному прискоренню реваскуляризації порівняно з контрольною діабетичною групою. Внутрішньоартеріальна трансплантація МСК-ПКЛ

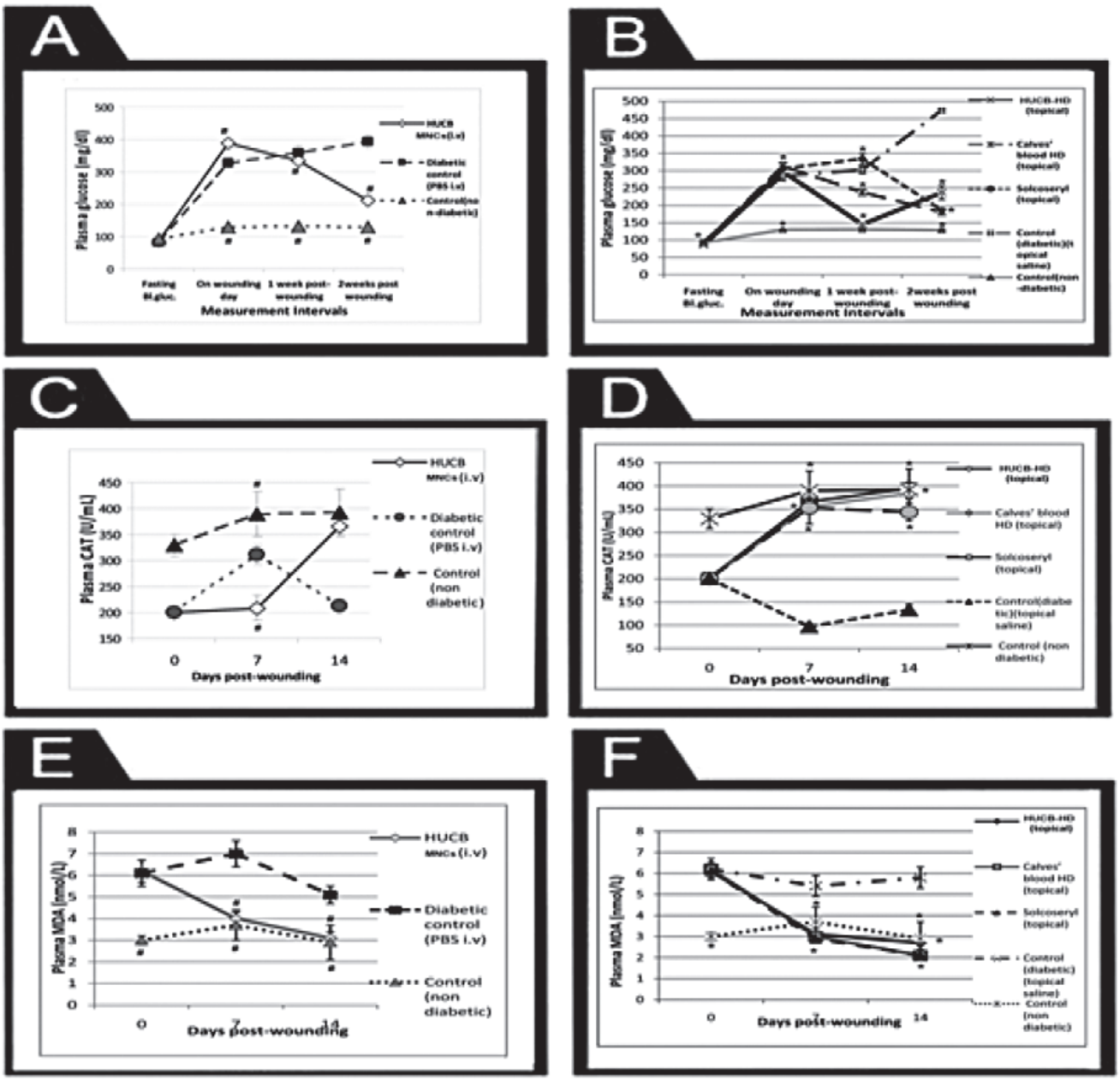

Рис. 2. Рівні в плазмі глюкози (мг/дл), каталази (Од/мл) і малонового діальдегіду (нмоль/мл) у різних групах (n=6 у групі). Колонки ліворуч — 1-й експеримент (в/в введення МНК-ПКЛ); колонки праворуч — 2-й експеримент (місцеве застосування) із застосуванням ГД-ПКЛ, ГД-КТ і солкосерилу: глікемія (A, B) натще в день обробки рани, потім — щотижня двічі; каталаза (C, D) і малоновий діальдегід (E, F) у день обробки рани, на 7-й і 14-й дні після обробки;. # — вірогідна різниця з діабетичною контрольною групою (ФБР в/в), p≤0,001; * — вірогідна різниця з діабетичною контрольною групою (ФБР місцево), p≤0,001 [27].

VERTE

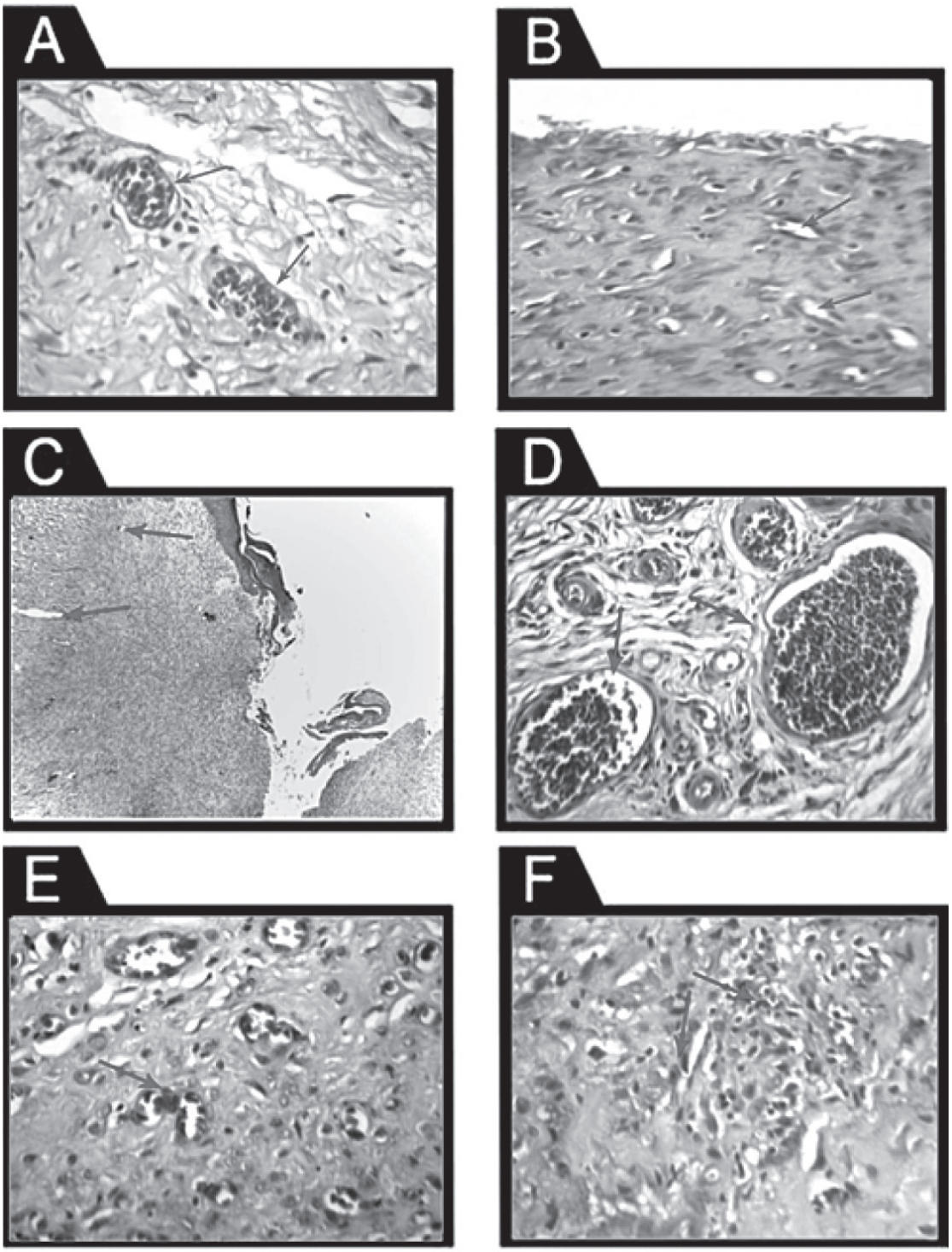

Рис. 3. Мікрофотографії тканини діабетичної рани на 14-й день після обробки (забарвлення гематоксилін-еозином): A — в/в МНК-ПКЛ — судинна проліферація (стрілки) та фіброплазія з посиленою реепітелізацією (×400); B — в/в ФБР — рани залишаються відкритими із субепітеліальним ексудатом із нейтрофілів у верхній частині поля, кров'яні судини незрілі (стрілки), з мінімальною проліферацією (×200); C — солкосерил — трапляється м'яка ангіоплазія, але кровоносні судини ще не зрілі, зі звуженим просвітом, помітна фіброзно-колагенова реакція (стрілки) та мінімальна проліферація епітелію (×100); D — ГД-ПКЛ — судинна проліферація (стрілки) та фіброплазія, епітелізація із субепітеліальною ангіоплазією (×200); E — ГД-КТ — судинна проліферація (стрілки), помірна ексудація макрофагами, поверхнева епітелізація з помірним запаленням, в основному за рахунок макрофагів (×400); F — місцево ФБР — відсутність закриття у верхній частині поля, субепітеліальний ексудат нейтрофілів, велика кількість нейтрофілів із низьким рівнем фіброзної проліферації, мала кількість кровоносних судин, незрілих і розташованих неправильно (стрілки) (×200) [28].

Таблиця 1. Площа рани, період епітелізації, волога та суха грануляції, кількість гідроксипроліну в лікованих і нелікованих щурів із діабетом і нормальних щурів [25]

Параметр	1-й експеримент (в/в)			2-й експеримент (місцево)				
	Мононуклеарні клітини кордової крові людини	Контроль діабету (ФБР)	Контроль (не діабет)	Гемодіалізат кордової крові людини	Гемодіалізат крові теляти	Солкосерил	Контроль діабету (фізрозчин)	Контроль (не діабет)
Площа рани (см^2)								
0-й день	1,85±0,2	1,87±0,09	1,85±0,1	1,87±0,1	1,85±0,1	1,85±0,1	1,86±0,1	1,85±0,1
4-й день	0,94±0,2 [a]	1,53±0,1	1,52±0,1	0,92±0,3 [b]	1,35±0,1	1,47±0,3	1,52±0,3	1,52±0,1
8-й день	0,43±0,1 [a]	1,36±0,08	1,15±0,2	0,3±0,1 [b]	0,69±0,3 [b]	0,96±0,3	1,18±0,2	1,15±0,2
12-й день	0,03±0,03 [a]	0,87±0,3	0,56±0,1	0,02±0,02 [b]	0,12±0,1 [b]	0,4±0,3	0,54±0,4	0,56±0,1
16-й день	0,01±0,01 [a]	0,6±0,4	0,04±0,02	0±0	0,01±0,02	0,07±0,1	0,12±0,04	0,04±0,02
20-й день	0±0	0,31±0,4	0,006±0,008	0±0	0±0	0,002±0,004	0,04±0,04	0,006±0,008
Епітелізація (дні)	15,7±1,2 [a]	22,8±2,2	19,7±1,8	13,5±1,4 [b]	16,8±1,8 [b]	18,2±2,3 [b]	23,5±2,1	19,7±1,8
Вага вологої грануляції (мг/100 г маси тіла)	163±7,2 [a]	110±6,3	120±3,5	168±10 [b]	130±2,2 [b]	119±2,7	113±2,7	120±3,5
Вага сухої грануляції (мг/100 г маси тіла)	66±9,1 [a]	28±3,1	33±3,7	72±6,7 [b]	38±2,6 [b]	31±3,5	29±2,9	33±3,7
Гідроксипролін (мг/г тканини)								
0-й день	118,3±1	117,9±2,4	133±1,4	119±1,6	119,2±2,1	117,6±2,7	119,5±2	133±1,4
15-й день	133,6±0,6 [a]	38,3±2,1	90,2±0,8 [b]	87,6±2 [b]	81,1±3 [b]	78,5±1,6 [b]	37,6±1,1	90,2±0,8 [b]

Примітка: показники наведено як середнє±SD від 6 щурів/група; [a] — вірогідна різниця з показником групи контролю діабету (ФБР) (p<0,01); [b] — вірогідна різниці з показником групи контролю діабету (фізрозчин) (p<0,01).

щурам із діабетичними виразками шкіри показала, що кількість новоутворених кровоносних судин у зоні виразок значно збільшується на 3-й день, утворення грануляційної тканини активується на 7-й день, а багатошаровий плоский епітелій формується вже на 14-й день. Стан зони виразки шкіри також значно поліпшувався на 7-й і 14-й дні, що можна пояснити секрецією епітеліальними кератиноцитами кератину-19 і його участю у формуванні позаклітинного матриксу **(табл. 1)** [33, 34].

Інше дослідження вказує на те, що СК, виділені з вартонового студня й трансплантовані мишам із діабетом і лігіруванням судин нижніх кінцівок, сприяють значному поліпшенню кровобігу, підвищенню щільності капілярів, зменшенню апоптозу в ендотеліальних клітинах і збільшенню експресії гіпоксія-індукованого чинника 1α (hypoxia-inducible factor — HIF-1) і IL-8 [35].

Отже, пуповина — багате джерело СК, які легко виділяються, зберігаються, мають слабку імуногенність та високу ефективність у лікуванні хронічних ран [36]. Тому МСК-ПКЛ є перспективним інструментом для ефективного лікування пацієнтів із діабетичною периферичною нейропатією, периферичним ураженням артерій і трофічними виразками нижніх кінцівок.

Достатня кількість даних вказують на важливу роль плацентарних чинників росту в процесі загоєння ран. Цей список включає (але не обмежується лише ними) епідермальний чинник росту (EGF), основний чинник росту фібробластів (bFGF), чинник росту тромбоцитів (PGF), чинник росту ендотелію судин (VEGF), чинник росту гепатоцитів (HGF), трансформуючий чинник росту-β (TGF-β), чинник росту кератиноцитів (KGF). Вказані мультифункціональні чинники росту підтримують міграцію, проліферацію та диференціацію фібробластів, ендотеліальні клітини, а також епітеліальні клітини, задіяні у формуванні грануляційної тканини, утворенні нових кровоносних судин і реепітелізації ран. Крім того, амніотичною мембраною секретуються протизапальні чинники (IL-10, антагоніст рецептора IL-1, PGE2) і антибактеріальні пептиди (дефенсини, нейтрофільний желатиназа-асоційований ліпокалін і кателіцидин) [37-39]. Завдяки продукції багатьох чинників, зокрема TGF-β3, HGF і IL-10, амніотична мембрана має протирубцеві властивості [40, 41] **(табл. 2)** [78].

Амніон містить неонатальні фібробласти, епітеліальні та мезенхімальні клітини з низькою імуногенністю, що спрощує його використання в клініці. Попри те, що тканинні макрофаги

VERTE

Таблиця 2. Властивості амніону і хоріона людини [78]

Властивості	Амніон	Хоріон
Фізичні		
Товщина	111±78 мкм	431±113 мкм
Максимальна сила натяжіння	0,166 (0,15-0,25 кг/см)	0,117 (0,05-0,1 кг/см)
Максимальне напруження	30,2 кг/см^2	5,9 кг/см^2
Шари	Епітеліальний, базальна мембрана, компактний, мезодермальний, губчастий	Мезодермальний, псевдобазальна мембрана, трофобласт
Клітини тканини	Епітеліальні клітини, фібробласти, мезенхімальні стовбурові клітини, макрофаги	Фібробласти, мезенхімальні стовбурові клітини, макрофаги, клітини-трофобласти
Кількість клітин (у середньому на плаценту)	~20 мільйонів стромальних клітин[a] 50-70 мільйонів епітеліальних клітин	25-40 мільйонів стромальних клітин[a]
Функція *in utero*	Бар'єрна, захисна	Стромальний бар'єрний шар, захисна; обмін трофобластів, секреторна
Позаклітинний матрикс		
Структурний матрикс	Колагени I, III, IV, V, VI, еластин	Колагени I, III, IV, V, VI, тропоеластин
Глікопротеїни	Фібронектин, ламініни, нідоген	Фібронектин, ламініни, нідоген
Протеоглікани	Хондроітин, дерматану сульфат, гіалуронан, декорин, біглікан	Хондроітин, дерматану сульфат, гіалуронан, декорин, біглікан, версикан, перлікан
Вибрані чинники росту[б]	EGF, HGF, TGF-β (1, 3), bFGF, KGF, NGF, VEGF, PDGF, PIGF, TGF-α Муцин Дефензини TIMPS, CTGF, IL-1RA Groα, sICAM, IL-6, IL-8, MCP-1, MIF, serpin E1, SDF-1α, IL-10, IL-4, GCSF	HGF, TGF-β1, TGF-α, bFGF, VEGF, PDGF, PIGF Інтерферон α Дефензини TIMP-1 IL-6, IL-8, IL-4, SDF-1α, IL-10, GCSF

Примітка: а — оцінка ґрунтується на 20 г і 25-40 г ваги вологого амніону та хоріона відповідно; б — основні амніотичні чинники росту також присутні в хоріоні; EGF — епідермальний чинник росту; HGF — чинник росту гепатоцитів; TGF-β (1, 3) — трансформуючий чинник росту бета 1, 3; bFGF — основний чинник росту фібробластів; KGF — чинник росту кератиноцитів; NGF — чинник росту нервів; VEGF — чинник росту ендотелію судин; PDGF — чинник росту тромбоцитів; PIGF — плацентарний чинник росту; TGF-α — трансформуючий чинник росту альфа; TIMPS — тканинні інгібітори металопротеїназ; TIMP1 — тканинний інгібітор металопротеїнази 1; CTGF — чинник росту сполучної тканини; IL-1RA — антагоніст рецептора інтерлейкіну 1; Groα — ріст-регулюючий онкоген альфа; sICAM — молекула міжклітинної адгезії; IL — інтерлейкін; MCP-1 — хемоатрактантний білок моноцитів 1, MIF — чинник пригнічення міграції макрофагів; serpin E1 — інгібітор активатора плазміногену E1; SDF-1α — стромальний клітинний чинник 1α, G-CSF — гранулоцитарний колоніестимулюючий чинник.

потенційно можуть викликати імунну реакцію, кількість резидентних макрофагів у тканині є занизькою, і немає жодних повідомлень про побічні ефекти, пов'язані з наявністю тканинних макрофагів в амніотичних мембранах [42].

Хоріон має два шари: мезенхімальний і трофобластний. Структурний і клітинний склад мезенхімального шару хоріона подібний до такого мезенхімального шару амніону **(рис. 4).** Фібробласти, МСК, поодинокі макрофаги присутні в мезенхімальному шарі хоріона. Трофобластний шар хоріона має інший склад структурного матриксу — основною клітинною популяцією його є клітини трофобласта, імуногенність яких залишається невизначеною. Це може пояснити широке клінічне застосування амніону та нечасте використання хоріона [43].

Амніотична мембрана (АМ) і пуповинна тканина використовуються протягом багатьох років для лікування виразок рогівки, опікових ран

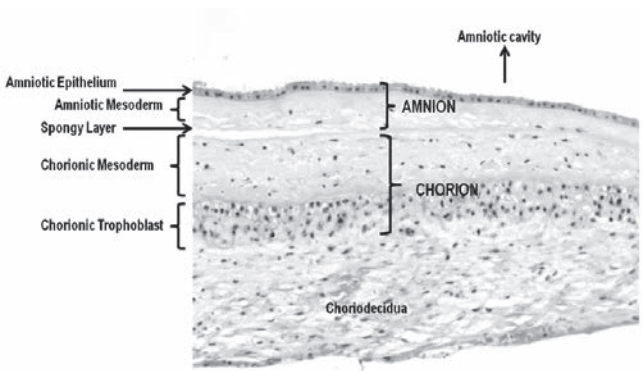

Рис. 4. Мікроскопічна структура амніону та хоріона людини. Амніон складається з одного шару епітеліальних клітин і мезодермального шару (стромальний або фібробластний). Губчастий шар позаклітинного матриксу відокремлює амніон від хоріона. Хоріон складається з мезодермального (стромальний, фібробластний) шару та шару трофобласта, який тісно пов'язано з материнською децидуальною оболонкою. Мезодерма амніону та хоріона містить фібробласти, мезенхімальні стовбурові клітини та тканинні макрофаги. Амніон і хоріон є безсудинними тканинами (забарвлення гематоксилін-еозином) [43].

та є біоматеріалом, який раніше за всі використовувався для загоєння ран [44-47].

Останніми роками спостерігається значна зацікавленість у цих тканинах для лікування хронічних ран через широку доступність плацентарних тканин після кесаревого розтину. Нативна АМ містить низку цитокінів і чинників росту, що сприяють продукції позаклітинного матриксу, завдяки чому посилюється ангіогенез і відновлення ушкоджених тканин [48-50]. Як у дослідах на тваринах [51], так і в клінічних випробуваннях показано високу ефективність екзогенного використання АМ для лікування ран, що не загоюються, оскільки вона є джерелом молодих МСК [52].

Клінічні дослідження з використанням стовбурових клітин крові людини

Одним з аргументів на користь застосування клітинної терапії, зокрема ендотеліальних клітин-попередників (ЕКП), є результати клінічних досліджень, в яких показано зворотну залежність між кількістю цих клітин і частотою розвитку кардіоваскулярних захворювань [53].

У пацієнтів із СДС і критичною ішемією кінцівок транскутанний тиск кисню, безрецидивне виживання та швидкість загоєння ран через 6 і 12 місяців були значно вищими за умов використання автологічних СК порівняно з контролем [54].

Вже через 3 місяці після внутрішньом'язових ін'єкцій мононуклеарних клітин периферичної крові хворим на ЦД із критичною ішемією кінцівок і вираженим больовим синдромом відбувалося як зменшення болю, так і цілковите загоєння ран стопи (у 14 з 18 пацієнтів) [55]. За даними лазерної доплерографії, перфузія крові в нижніх кінцівках збільшилася з 0,44±0,11 до 0,57±0,14 одиниці перфузії ($p<0,001$). Середнє значення індексу гомілково-стопного тиску збільшилось з 0,50±0,21 до 0,63±0,25 ($p<0,001$). Ангіографічні показники значно поліпшилися після трансплантації клітин ($p=0,003$). У цілому 14 із 18 виразок кінцівки (77,8%) було цілком вилікувано після трансплантації клітин, тоді як лише 38,9% виразок кінцівки (7 із 18) було вилікувано в пацієнтів без трансплантації ($p=0,016$). Завдяки застосуванню клітинного препарату вдалося уникнути ампутацій нижніх кінцівок.

Клітинна терапія з використанням дорослих СК може бути ефективним способом терапевтичної неоваскуляризації у хворих на ЦД. Так, ЕКП і МСК здатні відновлювати фізіологічні рівні ангіогенних чинників (зокрема, VEGF і HIF1), а також диференціюватися в клітини периферичних судин у процесі відновлення кровобігу в нижніх кінцівках пацієнтів з ішемічними захворюваннями [56].

Трансплантація МСК хворим на ЦД із гангреною обох верхніх кінцівок із метою терапевтичної неоваскуляризації показала поліпшення артеріальної перфузії, добре загоєння всіх ран і зникнення болю [57].

МСК прискорюють загоєння шляхом диференціації у фібробласти та кератиноцити, а також сприяють неоваскуляризації, регенерації та переміщенню клітин запалення в рани [58]. Трансплантація ЕКП підвищує загоєння ран у мишей через паракринні чинники. За допомогою цих же механізмів ЕКП і МСК прискорюють загоєння ран і можуть бути ефективним способом лікування виразки стопи в пацієнтів із СДС.

Клінічні дослідження з використанням стовбурових клітин кісткового мозку людини

Згідно з протоколом дослідження NCT00872326 неоваскулогенез, індукований терапією СК, може бути корисним підходом у хворих на ЦД з обмеженим судинним гомеостазом [59]. Неоваскулогенез і клінічне поліпшення оцінювали на початку дослідження та через 3 і 12 місяців після внутрішньоартеріального введення автологічних одноядерних клітин кістковомозкового походження («BMMNC») ($100-400\times10^6$ клітин) 20 хворим на ЦД із тяжкою артеріальною ішемією нижче коліна. Хоча час настання клінічного ефекту різнився серед пацієнтів, після 12 місяців спостереження в усіх мало місце помітне поліпшення згідно з класифікацією Резерфорда – Беккера шкали діабетичних ран Техаського університету та кісточно-плечового індексу в кінцівці, яка піддавалась терапевтичній процедурі. Клінічний результат узгоджувався з неоваскулогенезом, який оцінювали через 3 місяці візуально за допомогою цифрової субтракційної ангіографії та кількісно за допомогою програмного забезпечення MetaMorph. На жаль, місцева клітинна терапія не дозволила знизити високий рівень смертності серед цих пацієнтів. Автори дійшли висновку, що в пацієнтів із ЦД і критичною ішемією кінцівки внутрішньоартеріальна перфузія автологічних одноядерних клітин кісткового мозку є безпечною процедурою,

VERTE

яка приводить до значного збільшення судинної мережі в ішемічних ділянках і сприяє помітному клінічному поліпшенню.

Метою авторів дослідження NCT01065337 була оцінка безпеки й ефективності трансплантації кістковомозкових клітинних продуктів із точки зору поліпшення мікроциркуляції та зниження показника ампутації у 24 пацієнтів із СДС і критичною ішемією кінцівок [60]. Для лікування діабетичних виразок індукуванням реваскуляризації 24 пацієнти були рандомізовані для отримання мононуклеарних клітин кісткового мозку («BMC») або клітин кісткового мозку, збагачених $CD90^+$-клітинами («клітинами репарації тканин», «TRC»). У результаті 22 пацієнти включили в дослідження; в одного пацієнтів з групи «TRC» і двох із групи «BMC» у ході спостереження не відзначено загоєння ран. По одному пацієнту з кожної групи померли до завершення дослідження: один після досягнення загоєння ран (група «BMC»), інший — не досягнувши загоєння ран (група «TRC»). Отже, у 18 пацієнтів показано загоєння ран після 45 тижнів. Загальна кількість застосованих клітин була в 3,8 раза нижчою в групі «TRC», але пацієнти цієї групи отримували значно більші кількості $CD90^+$-клітин. За даними ангіографії поліпшення мікроваскуляризації відзначено в деяких пацієнтів; транскутанний тиск кисню значно поліпшився в обох групах лікування. Автори роблять висновок, що трансплантація обох видів клітин є безпечним і здійсненним методом, який дозволяє поліпшити мікроциркуляцію та цілком загоїти рани.

Метою дослідження NCT01232673 було місцеве застосування концентрату автологічних СК кісткового мозку для запобігання ампутації кінцівки в пацієнтів із ЦД та оклюзією периферичних артерій [61]. 96 пацієнтів із критичною ішемією кінцівок і виразкою стопи було рандомізовано на 2 групи. Пацієнти групи I (n=42, 36 чоловіків і 6 жінок, 66,2±10,6 року) пройшли місцеве лікування концентратом автологічних СК кісткового мозку, а пацієнти групи II (n=54, 42 чоловіки та 12 жінок, 64,1±8,6 року) отримували стандартну медичну допомогу. Протягом 120 днів спостереження частота ампутації кінцівок у групах I і II становила 21% і 44% відповідно ($p<0,05$). Кількість $CD34^+$-клітин у концентраті кісткового мозку знизилася з віком ($p=0,024$), хоча не було кореляції між віком та одужанням. Було зроблено несподіване відкриття відносної лімфопенії кісткового мозку в початкових концентратах кісткового мозку в пацієнтів, у яких не вдалася терапія концентратом автологічних СК кісткового мозку (21% ампутацій кінцівки, $p<0,040$). Автори дійшли висновку, що така терапія приводить до збереження кінцівки в пацієнтів, які мають критичну ішемію кінцівок і виразки стопи, у 79% випадків. У решті 21% випадків лімфопенії та тромбоцитопенія було ідентифіковано як потенційні причинні чинники, що змушує вважати, що принаймні часткова корекція з додаванням тромбоцитів може давати позитивний ефект.

Терапія мононуклеарними клітинами кісткового мозку та периферичної крові у 28 пацієнтів із СДС і критичною ішемією кінцівки, що не реагує на консервативну терапію, показала значне збільшення транскутанного тиску кисню ($p<0,05$) і значне зниження частоти ампутацій (11,1% проти 50%, $p=0,0032$) порівняно з результатами 22 пацієнтів контрольної групи без клітинної терапії [62].

Згідно з результатами клінічних досліджень, автологічна трансплантація МСК кісткового мозку дозволяє істотно пом'якшити клінічні прояви СДС, зокрема зменшити розмір рани та збільшити дистанцію гарантованої прогулянки [63]. Також досить поліпшується перфузія ноги, що зводить до мінімуму необхідність ампутації [64]. Показано, що автологічний біографт у комбінації з МСК кісткового мозку зменшує розмір рани, збільшує товщину та васкуляризацію шкіри в пацієнтів із виразками нижніх кінцівок [65].

За 6 тижнів після внутрішньом'язової ін'єкції автологічних МСК кісткового мозку значно збільшилася частота загоєння виразок у пацієнтів із ЦД 2-го типу та двобічною ішемією нижніх кінцівок [66]. За 24 тижні також значно збільшувалися час безболісної ходьби, перфузія кінцівок, індекс гомілково-стопного тиску, транскутанний тиск кисню та поліпшувалися результати магнітно-резонансної ангіографії.

Клінічні дослідження з використанням стовбурових клітин пуповинної крові людини

За останнє десятиріччя у світі різко зросла кількість кріобанків пуповинної крові та плаценти, що пояснюється активним інтересом дослідників і клініцистів до цих джерел СК. Вказані тканини, які отримують у результаті пологів без шкоди для здоров'я новонародженого та по-

роділлі, містять популяції гемопоетичних і мезенхімальних прогеніторів із високим регенеративним потенціалом [67]. Надто актуальними ці джерела можуть бути за неможливості за станом здоров'я або високої вартості отримання власних СК різного походження для потреб конкретного пацієнта в умовах країни його проживання та лікування. З огляду на пов'язані зі станом пацієнта протипоказання до забирання матеріалу та необхідність якомога більш раннього початку терапії виникає об'єктивна потреба в готовому до застосування клітинному препараті, який не вимагає часу для нарощування. СК плаценти та пуповинної крові стають кандидатами для регенеративної терапії хворих на ЦД 1-го та 2-го типів із діабетичною периферичною нейропатією, периферичним ураженням артерій та/або трофічними виразками нижніх кінцівок, оскільки можуть бути виділеними в значних кількостях, легко культивуються та кріоконсервуються для тривалого зберігання та подальшого застосування за потреби, а також характеризуються високим потенціалом мультипотентного диференціювання та низькою імуногенністю [68]. Враховуючи їх додаткові протизапальні та антифібротичні ефекти, СК плаценти розглядають як унікальне джерело цитокінів і ростових чинників, здатних зменшувати наслідки ішемії.

Так, дослідження ефективності застосування клітин пуповинної крові в лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з ураженням нижніх кінцівок показало переконливий ефект від їх внутрішньом'язового введення в литковий м'яз ураженої кінцівки, що, можливо, пов'язано з підтриманням функції β-клітин, субпопуляцій Т-клітин і здатності ендотеліальних клітин судин до секреції VEGF [10, 69].

Подальше вивчення механізму дії СК наводить учених на думку про необхідність використання комбінації СК та інших клітин або тканин різного походження для лікування хворих на ЦД із периферичним ураженням артерій і виразками нижніх кінцівок, де останнім методом лікування залишається ампутація. У дослідженні із залученням 5 хворих було використано комбінацію МСК із матриксу пупкового канатика та гемопоетичні СК пуповинної крові $CD34^+$ (ГСК), які вводилися внутрішньом'язово в литковий м'яз, а також у тканини навколо виразки та у її дно, також застосовувались соматичні клітини (алогенні неонатальні фібробласти), апліковані безпосередньо на рану. Усі пацієнти мали принаймні один рівень клінічного поліпшення після імплантації СК. Це свідчить, що досягнення терапевтичної мети поліпшення перфузії кінцівки є дійсно можливим. Цілковите загоєння рани було досягнуто впродовж трьох місяців у декількох пацієнтів. Ці короткострокові результати вказують на потужний потенціал комбінації МСК+ГСК з алогенними фібробластами для локального відновлення ураженої кінцівки. У світлі цих обнадійливих спостережень і на підставі результатів, описаних у літературі, автори вказують на необхідність більш раннього початку процедури застосування СК у лікуванні хворих із тяжкою ішемією або з виразками, що не загоюються, для досягнення найліпших результатів [69].

Трансплантація МСК пуповини людини шляхом ендоваскулярної інфузії та ін'єкції навколо виразки стопи 53 пацієнтам із тяжкими симптомами СДС Fontaine II-IV показала значно вищі та стабільніші поліпшення температури шкіри, індексу гомілково-стопного тиску, транскутанного тиску кисню та максимальної відстані ходьби порівняно з пацієнтами контрольної групи [70].

Клінічні дослідження з використанням стовбурових клітин плаценти людини

У дослідженні із застосуванням МСК-ПЛ у лікуванні хворих на ЦД із периферичним ураженням артерій і діабетичною виразкою стопи показано, що з 15 пацієнтів, які брали участь у дослідженні, у 7 відбулося загоєння виразок (у 5 — цілковите та у 2 — часткове) протягом 3 місяців лікування клітинним препаратом; рівень циркулюючих ендотеліальних клітин (маркер ураження судин для периферичного ураження артерій) знизився протягом одного місяця. Препарат добре переносився пацієнтами [79]

Дуже важливими є дані про безпечність та ефективність внутрішньовенного застосування МСК-ПЛ у лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу. Пацієнти отримували клітини плаценти шляхом внутрішньовенної інфузії тричі з інтервалом в один місяць у дозі $(1{,}22\text{-}1{,}51)\times10^6$ на кг маси тіла та продовжували отримувати інсулін і терапію, спрямовану на ліквідацію ускладнень, пов'язаних із ЦД. Введення клітин, отриманих із плаценти, привело до вірогідного майже двократного зниження потреби в інсуліні — з 67,3±18,7 МО до 34,7±13,4 МО ($p<0{,}01$), а також до зниження показників глікованого гемоглобіну та підвищення рівня ендогенно-

VERTE

го інсуліну в крові. Внутрішньовенне введення МСК-ПЛ добре переносилось і не призводило до серйозних небажаних явищ [71]. Слід зазначити, що про безпечність та ефективність внутрішньовенного введення МСК-ПЛ свідчать і дослідження їх застосування в пацієнтів із хворобою Крона середнього та тяжкого ступенів [80] і хронічним легеневим саркоїдозом [81].

Клінічні дослідження з використанням комерційних продуктів

Завдяки прогресу в галузі методів обробки тканин та їх консервації наразі доступно понад 25 комерційних продуктів із плацентарної мембрани для лікування хронічних ран. Вони доступні як у кріоконсервованому стані, так і у вигляді зневодненого продукту.

На сьогодні плацентарними мембранними продуктами, які зберігають як структурну, так і клітинну цілісність, є Grafix Prime® (амніон) і Core® (мезенхіма хоріона) (Osiris Therapeutics, Inc., Columbia, MD), що можуть бути розглянуті безсумнівною альтернативою свіжим плацентарним мембранам. Короткий опис основних комерційних продуктів плацентарних мембран наведено в **таблиці 3**.

Опубліковано дані дослідження двох комерційних продуктів: EpiFix® (MiMedx Group, Marietta, GA) і Grafix (Osiris Therapeutics, Inc.).

EpiFix® (MiMedx Group, Marietta, GA)

Досліджували вплив зневодненого амніохоріона (дегідратована мембрана амніохоріона — ДГМАХ) у 12 пацієнтів із хронічними ранами різної етіології (>4 тижні). У 4 із 12 пацієнтів спостерігалась хірургічна розбіжність країв, 3 пацієнти мали діабетичні нейропатичні виразки стопи, а решта 5 — венозні виразки ноги, склеродермію, травматичні рани або артеріальну недостатність [72-74]. Початкові розміри ран становили 0,42 см^2, 3,42 см^2 і 1,32 см^2, тривалість ранового процесу — 4, 7-8 і 3 місяці відповідно. Стандартна терапія не мала успіху до моменту застосування EpiFix. Після одноразового застосування EpiFix у двох із трьох пацієнтів (66,7%) відбулося цілковите закриття ран через 4 і 5,5 тижня після аплі-

Таблиця 3. Класифікація комерційних продуктів плацентарних мембран

Опис	Зберігання	Назва продукту	Джерело тканини	Виробник	Веб-сайт компанії
Життєздатна тканина плаценти	Кріоконсервація	Grafix Prime	Амніон	Osiris Therapeutics	www.osiris.com/grafix
		Grafix Core	Хоріонічна мезенхіма		
Нежиттєздатна тканина плаценти	Кріоконсервація	Neox	Амніон	Amniox Medical	www.amnioxmedical.com/
		Clarix			
		Neox Cord	Амніон і пуповина		
		Clarix Cord			
		Amnio Graft	Амніон	BioTissue	www.biotissue.com/products/amniograft.aspx
		Amnio Guard			
	Дегідратація	XWRAP	Амніон	Applied Biologics	www.appliedbiologics.com/
		BioDFence		BioD, LLC	http://biodlogics.com/index.php/products/biodfence
		AmnioExcel		Derma Sciences	www.dermasciences.com/
		AmnioClear		Liventa Biosciences	www.liventabioscience.com/difference.html
		EpiFix	Амніон і хоріон (із трофобластом)	MiMedx	www.mimedx.com/products?qt-product tabs=2#qt- product tabs
		Revitalon		Medline	www.medlime.com/products/wound-and-skin-care/revitalon
	Перехресна дегідратація	ASGBarrier	Амніон	AlonSource Group (ASG)	www.alonsourcegroup.com/about-us/
Безклітинна тканина плаценти	Дегідратація	Biovance	Амніон	Alliqua (Celgene)	www.alliqua.com/products/biovance/

кації. У пацієнта з раною розміром 3,42 см^2 розмір рани зменшився на 4-му тижні лікування на 50% після застосування препарату.

Grafix (Osiris Therapeutics, Inc.)

Дані про застосування Grafix отримано в ретроспективному одноцентровому дослідженні [75]. Аналіз включав 66 пацієнтів із 67 ранами, серед них 27 пацієнтів із хронічними виразками СДС, 34 — із діабетичними нейропатичними виразками стопи та 6 — з іншими типами хронічних ран (хірургічними, травматичними). У 23 із 27 пацієнтів із хронічними язвами СДС (85,2%) досягнуто цілковитого закриття рани **(табл. 4)**.

Амніотична мембрана ефективно застосовується в клінічній практиці вже понад 100 років як у нативному, так і у відновленому (після ліофілізації або кріоконсервування) стані. Вона показала високу ефективність для різних патологій, у тому числі в офтальмології для опіків рогівки та кератитів різної етіології, а також для довго незагойних ран, у тому числі діабетичних виразок стопи [82]. Так, у пацієнтів, які отримували амніотичну мембрану у вигляді розмороженого кріоконсервованого препарату тканини з життєздатними клітинами — Grafix, вірогідно частіше загоювалися виразки — 62% проти 21% у групі стандартного лікування (p=0,0001), швидше — 42 дні проти 69,5 (p=0,019), рідше траплялися небажані явища, а саме — ранова інфекція. Загоєння виразки зберігалося в більшої кількості пацієнтів, які отримували Grafix, що дозволило авторам дослідження дійти висновку, що лікування кріоконсервованою амніотичною мембраною, яка зберігає після розморожування життєздатні клітини, є добре контрольованим та ефективнішим за стандартне лікування методом [82].

Таблиця 4. Характеристика випадків із ВДС, оброблених EpiFix і Grafix [75]

	EpiFix (MiMedx)	Grafix (Osiris)
Кількість пацієнтів	3	27
Розмір виразки	Випадок 1: 0,7×0,6=0,42 см^2 Випадок 2: 1,9×1,8=3,42 см^2 Випадок 3: 1,2×1,1=1,32 см^2	3,97±3,08 см^2 (середнє±SD)
Тривалість виразки (тижні)	Випадок 1: 16 Випадок 2: 28-32 Випадок 3: 12	24,5±49,2 (середнє±SD)
Критерії виключення	Кінцева стадія ураження нирок, попередня невдала трансплантація, інфекція, автоімунні захворювання	Інфекція; ішемія та недоїдання перед застосуванням
Частота негативного результату попередньої терапії, невдачі/всього (%)	0/3 (0)	23/27 (85,2)
Цілкрвите загоєння виразки, закрито/всього (%)	2/3 (66,7)	23/27 (85,2), на 12-й тиждень
Термін закриття виразки	Випадок 1: 4 тижні Випадок 2: не повідомляється Випадок 3: 5,5 тижня	6,2±2,6 тижня (середнє±SD)
Кількість аплікацій	1	3,8 (середнє)
Посилання	64	65

Отже, рановий процес хронічної виразки СДС часто затримується в запальній фазі та характеризується надмірним вмістом прозапальних цитокінів, вільних радикалів кисню та протеаз, що запобігають загоєнню ран. Накопичені дані вказують, що плацентарні мембрани, у тому числі амніону та хоріона, мають склад і властивості, корисні для лікування хронічних ран. Протизапальна активність плацентарних мембран має вирішальне значення в сприянні переходу ранового процесу від запальної до регенеративної фази.

Досягнення в галузі методів консервації тканин дозволили розробити комерційні продукти плацентарних мембран — багатообіцяючу перспективу для лікування ран.

Клінічні дослідження згідно з базою даних ClinicalTrials.gov

Аналіз клінічних досліджень щодо застосування СК для лікування хворих на ЦД 1-го типу проведено по базі даних сайту ClinicalTrials.gov [76].

ClinicalTrials.gov — це веб-ресурс, розроблений під егідою Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США (US Department of Health and Human Services) спільно з Національним інститутом здоров'я (National Institute of Health) та Управлінням з продовольчих продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration). Наразі веб-сайт ClinicalTrials.gov підтримує Національна медична бібліотека (National Library of Medicine) Національного інституту здоров'я без залучення коштів від комерційних організацій.

VERTE

Станом на 13 грудня 2017 року на офіційному сайті www.ClinicalTrials.gov після пошуку за ключовою фразою «Diabetic foot AND stem cells» виявлено інформацію про 21 клінічне дослідження щодо застосування СК для лікування такого ускладнення ЦД, як СДС [76].

Висновки та перспективи подальших досліджень

Попередні дослідження на моделях ЦД із периферичною нейропатією, периферичним ураженням артерій і трофічними виразками нижніх кінцівок у тварин продемонстрували безпеку та високий регенеративний потенціал трансплантації алогенних СК пуповинної крові, плаценти, трансплантації на діабетичну виразку амніотичної мембрани та їх комбінації, що підтверджено морфологічними та функціональними показниками. Ліпші результати отримано від комбінації клітинної та тканинної терапії та повторних трансплантацій, але остаточний вибір дизайну дослідження має залежати від діагнозу, тяжкості перебігу захворювання та врахувати індивідуальні чинники ризику в реципієнта.

МСК є ідеальним джерелом клітин для регенеративної терапії й відіграють важливу роль у лікуванні пацієнтів із СДС [5]. Збільшується кількість доказів того, що трансплантація МСК може прискорити загоєння рани, поліпшити клінічні параметри й запобігти ампутації.

Наразі проводяться передклінічні дослідження ефективності застосування МСК, отриманих із жирової тканини, пуповинної крові, пуповини, плаценти й амніотичної рідини людини, у загоєнні діабетичних ран, проте повідомлення про клінічні випробування відсутні [5].

Отже, клітинна терапія має великі перспективи для лікування хворих на ЦД 1-го типу та його ускладнення. Натомість подальший розвиток регенеративної медицини вимагає вирішення багатьох складних завдань, насамперед впровадження доволі вартісних методів обробки клітинного матеріалу згідно з вимогами належної виробничої практики, дотримання стандартних протоколів усіх процедур і жорстких критеріїв випуску продукції, а також забезпечення спеціалізованими установами та високопрофесійним персоналом [77]. Дуже важливим є контроль дотримання протоколу клінічних випробувань щодо використання СК у лікуванні пацієнтів із ЦД 1-го типу, який можуть проводити комітети з етики та незалежні клінічні науково-дослідні організації.

Крім того, дуже важливим є стандартне визначення клітинної ідентичності, життєздатності, гормонального потенціалу та фенотипових характеристик для кожного клітинного продукту перед його трансплантацією. Теперішні та майбутні дослідження з використанням СК допоможуть оцінити безпеку та ефективність застосування відповідних клінічних протоколів, зокрема оптимальний тип клітин або їх комбінацій для конкретних умов, оптимальні маркери клітин для визначення їх характеристик, а також оптимальні схеми лікування для пацієнтів [77].

Найбільш раціональним є проведення багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень із дотриманням умов стандартизації обробки клітинного матеріалу та клінічних протоколів, заснованих на результатах пілотних досліджень. У реєстри клінічних випробувань необхідно вносити дані лише тих досліджень, які відповідають міжнародним етичним стандартам, дозволяють чітко інтерпретувати результати, оцінювати безпеку та ефективність запропонованого способу лікування. Виконання всіх цих положень, безсумнівно, забезпечить прискорення прогресу в цій галузі медичної науки.

Список використаної літератури

1. https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-2016.
2. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2016 рік. Ендокринологія. 2017;22(1) додаток 1 (Directory of main indicators of the endocrinology service activity of Ukraine for 2016. Endokrynologia. 2017;22(1) suppl 1).
3. Аметов АС. Перспективы развития диабетологии. Тер архив. 2005;(10):5-9 (Ametov AS. Perspectives of development of diabetology. Terapeutic archive. 2005;(10):5-9).
4. 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 Aug; 24(8):1501-11.
5. Cao Y, Gang X, Sun C, Wang G. Mesenchymal stem cells improve healing of diabetic foot ulcer. J Diabetes Res. 2017;2017:9328347.
6. Тронько НД, Соколова ЛК, Ковзун ЕИ, Пастер ИП. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра // Киев: Медкнига, 2014. — 192 с. (Tronko ND, Sokolova LK, Kovzun EI, Pasteur IP. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow // Kyiv: Medbook, 2014. — 192 p.).
7. da Silva Meirelles L, Caplan AI, Nardi NB. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells. Stem Cells. 2008 Sep;26(9):2287-99.
8. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006;8(4):315-7.
9. Badiavas EV, Falanga V. Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells. Arch Dermatol. 2003 Apr;139(4):510-6.
10. Wu SC, Marston W, Armstrong DG. Wound care: the role of advanced wound healing technologies. J Vasc Surg. 2010 Sep;52(3 Suppl):59S-66S.
11. Yamaguchi Y, Yoshida S, Sumikawa Y, Kubo T, Hosokawa K, Ozawa K, et al. Rapid healing of intractable diabetic foot ulcers with exposed bones following a novel therapy of exposing bone marrow cells and then grafting epidermal sheets. Br J Dermatol. 2004 Nov;151(5):1019-28.

12. Gu C, Huang S, Gao D, Wu Y, Li J, Ma K, et al. Angiogenic effect of mesenchymal stem cells as a therapeutic target for enhancing diabetic wound healing. Int J Low Extrem Wounds. 2014 Jun;13(2):88-93.
13. Wu Q, Chen B, Liang Z. Mesenchymal stem cells as a prospective therapy for the diabetic foot. Stem Cells Int. 2016;2016:4612167.
14. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. J Cell Physiol. 2007 Nov;213(2):341-7.
15. Shin L, Peterson DA. Human mesenchymal stem cell grafts enhance normal and impaired wound healing by recruiting existing endogenous tissue stem/progenitor cells. Stem Cells Transl Med. 2013 Jan;2(1):33-42.
16. Miao Z, Jin J, Chen L, Zhu J, Huang W, Zhao J, et al. Isolation of mesenchymal stem cells from human placenta: comparison with human bone marrow mesenchymal stem cells. Cell Biol Int. 2006 Sep;30(9):681-7.
17. Toda A, Okabe M, Yoshida T, Nikaido T. The potential of amniotic membrane/amnion-derived cells for regeneration of various tissues. J Pharmacol Sci. 2007 Nov;105(3):215-28.
18. Wang H, Chen L, Liu Y, Luo B, Xie N, Tan T, et al. Implantation of placenta-derived mesenchymal stem cells accelerates murine dermal wound closure through immunomodulation. Am J Transl Res. 2016 Nov;8(11):4912-4921.
19. Kong P, Xie X, Li F, Liu Y, Lu Y. Placenta mesenchymal stem cell accelerates wound healing by enhancing angiogenesis in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. Biochem Biophys Res Commun. 2013 Aug;438(2):410-9.
20. Kadam S, Muthyala S, Nair P, Bhonde R. Human placenta-derived mesenchymal stem cells and islet-like cell clusters generated from these cells as a novel source for stem cell therapy in diabetes. Rev Diabet Stud. 2010 Summer;7(2):168-82.
21. Kadam SS, Bhonde RR. Islet neogenesis from the constitutively nestin expressing human umbilical cord matrix derived mesenchymal stem cells. Islets 2010 Mar-Apr;2(2):112-20.
22. Kadam S, Sudhakar M, Nair PD, Bhonde RR. Reversal of experimental diabetes in mice by transplantation of neoislets generated from human amnion derived mesenchymal stem cells using immunoisolatory macrocapsules. Cytotherapy 2010 Dec;12(8):982-91.
23. Koblas T, Harman SM, Saudek F. The application of umbilical cord blood cells in the treatment of diabetes mellitus. Rev Diabet Stud. 2005 Winter;2(4):228-34.
24. Grewal SS, Barker JN, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? Blood. 2003 Jun;101(11):4233-44.
25. El-Mesallamy HO, Diab MR, Hamdy NM, Dardir SM. Cell-based regenerative strategies for treatment of diabetic skin wounds, a comparative study between human umbilical cord blood-mononuclear cells and calves' blood haemodialysate. PLoS One. 2014 Mar;9(3): e89853.
26. Pessina A, Eletti B, Croera C, Savalli N, Diodovich C, Gribaldo L. Pancreas developing markers expressed on human mononucleated umbilical cord blood cells. Biochem Biophys Res Commun. 2004 Oct;323(1):315-22.
27. Nwanjo H, Oze G, Okafor M, Nwosu D, Nwankpa P. Protective role of phyllantus niuri extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of diabetic rats. Afr J Biotech. 2007 6:1744-1749. Available from: https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/57772.
28. Yoshikawa T, Mitsuno H, Nonaka I, Sen Y, Kawanishi K, Inada Y, et al. Wound therapy by marrow mesenchymal cell transplantation. Plast Reconstr Surg. 2008 Mar;121(3):860-77.
29. Chen HK, Hung HF, Shyu KG, Wang BW, Sheu JR, Liang YJ, et al. Combined cord blood stem cells and gene therapy enhances angiogenesis and improves cardiac performance in mouse after acute myocardial infarction. Eur J Clin Invest. 2005 Nov;35(11):677-86.
30. Shi C, Cheng T, Su Y, Mai Y, Qu J, Lou S, et al. Transplantation of dermal multipotent cells promotes survival and wound healing in rats with combined radiation and wound injury. Radiat Res. 2004 Jul;162(1):56-63.
31. Xia N, Xu JM, Zhao N, Zhao QS, Li M, Cheng ZF. Human mesenchymal stem cells improve the neurodegeneration of femoral nerve in a diabetic foot ulceration rats. Neurosci Lett 2015 Jun;597:84-9.
32. Whiteley J, Bielecki R, Li M, Chua S, Ward MR, Yamanaka N, et al. An expanded population of CD34+ cells from frozen banked umbilical cord blood demonstrate tissue repair mechanisms of mesenchymal stromal cells and circulating angiogenic cells in an ischemic hind limb model. Stem Cell Rev. 2014 Jun;10(3):338-50.
33. Elsharawy MA, Naim M, Greish S. Human CD34+ stem cells promote healing of diabetic foot ulcers in rats. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012 Mar;14(3):288-93.
34. Zhao QS, Xia N, Zhao N, Li M, Bi CL, Zhu Q, et al. Localization of human mesenchymal stem cells from umbilical cord blood and their role in repair of diabetic foot ulcers in rats. Int J Biol Sci. 2013 Dec;10(1):80-9.
35. Shen WC, Liang CJ, Wu VC, Wang SH, Young GH, Lai IR, et al. Endothelial progenitor cells derived from Wharton's jelly of the umbilical cord reduces ischemia-induced hind limb injury in diabetic mice by inducing HIF-1α/IL-8 expression. Stem Cells Dev. 2013 May;22(9):1408-18.
36. Bongso A, Fong CY. The therapeutic potential, challenges and future clinical directions of stem cells from the Wharton's jelly of the human umbilical cord. Stem Cell Rev. 2013 Apr;9(2):226-40.
37. Rossi D, Pianta S, Magatti M, Sedlmayr P, Parolini O. Characterization of the conditioned medium from amniotic membrane cells: prostaglandins as key effectors of its immunomodulatory activity. PLoS One. 2012;7(10): e46956.
38. Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch-Miagkova A, Leroux MA. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. Stem Cells Transl Med. 2012 Feb;1(2):142-9.
39. Mamede AC., Carvalho MJ., Abrantes AM., Laranjo M., Maia CJ., Botelho MF. Amniotic membrane: from structure and functions to clinical applications. Cell Tissue Res. 2012 Aug;349(2):447-58.
40. Ferguson MW, O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2004 May;359(1445):839-50.
41. Jackson WM., Nesti LJ., Tuan RS. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. Stem Cell Res Ther. 2012 May;3(3):20.
42. Banas RA., Trumpower C., Bentlejewski C., Marshall V., Sing G., Zeevi A. Immunogenicity and immunomodulatory effects of amnion-derived multipotent progenitor cells. Hum Immunol. 2008 Jun;69(6):321-8.
43. Carr MC. Biology of human trophoblast. Calif Med. 1967 Oct;107(4):338-43.
44. Davis JW. Skin transplantation with a review of 550 cases at the Johns Hopkins Hospital. Johns Hopkins Med J 1910;15:307. Available from: https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=mdp.39015035863417;view=1up; seq=327
45. Kesting MR, Wolff KD, Hohlweg-Majert B, Steinstraesser L. The role of allogenic amniotic membrane in burn treatment. J Burn Care Res. 2008 Nov-Dec;29 (6):907-16.
46. Gruss JS, Jirsch DW. Human amniotic membrane: a versatile wound dressing. Can Med Assoc J. 1978 May;118(10):1237-46.
47. Singh R, Chouhan US, Purohit S, Gupta P, Kumar P, Kumar A, et al. Radiation processed amniotic membranes in the treatment of non-healing ulcers of different etiologies. Cell Tissue Bank. 2004;5(2):129-34.
48. Litwiniuk M, Grzela T. Amniotic membrane: new concepts for an old dressing. Wound Repair Regen. 2014 Jul-Aug;22(4):451-6.
49. Koob TJ, Lim JJ, Massee M, Zabek N, Rennert R, Gurtner G, et al. Angiogenic properties of dehydrated human amnion/chorion allografts: therapeutic potential for soft tissue repair and regeneration. Vasc Cell. 2014 May;6:10.
50. Koob TJ, Rennert R, Zabek N, Massee M, Lim JJ, Temenoff JS, et al. Biological properties of dehydrated human amnion/chorion composite graft: implications for chronic wound healing. Int Wound J 2013 Oct;10(5):493-500.
51. Quingling Zhong, Dewu Liu, Fanrong Liu. Amniotic membrane loading epidermal stem cells accelerate impaired wound healing in diabetic rats. Advanced Material Research. Vol 214, P 455-460 Available from: https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.214.455.
52. Ilancheran S, Moodley Y, Manuelpillai U. Human fetal membranes: a source of stem cells for tissue regeneration and repair? Placenta 2009 Jan;30(1):2-10.
53. Bernardi S, Severini GM, Zauli G, Secchiero P. Cell-based therapies for diabetic complications. Exp Diabetes Res. 2012;2012:872504.
54. Dubský M, Jirkovská A, Bem R, Fejfarova V, Pagacova L, Nemcová A, et al. Comparison of the effect of stem cell therapy and percutaneous transluminal angioplasty on diabetic foot disease in patients with critical limb ischemia. Cytotherapy. 2014 Dec;16(12):1733-8.
55. Huang P, Li S, Han M, Xiao Z, Yang R, Han ZC. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. Diabetes Care. 2005 Sep;28(9):2155-60.
56. Gehling UM, Ergün S, Schumacher U, Wagener C, Pantel K, Otte M, et al. In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells. Blood. 2000 May;95(10):3106-12.

VERTE ▶

57. Comerota AJ, Link A, Douville J, Burchardt ER. Upper extremity ischemia treated with tissue repair cells from adult bone marrow. J Vasc Surg. 2010 Sep;52(3):723-9.
58. Wu Y, Zhao RC, Tredget EE. Concise review: bone marrow-derived stem/progenitor cells in cutaneous repair and regeneration. Stem Cells. 2010 May;28(5):905-15.
59. Ruiz-Salmeron R, de la Cuesta-Diaz A, Constantino-Bermejo M, Pérez-Camacho I, Marcos-Sánchez F, Hmadcha A, 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(10):1629-39.
60. Kirana S, Stratmann B, Prante C, Prohaska W, Koerperich H, Lammers D, 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 Apr;66(4):384-93.
61. Procházka V, Gumulec J, Jalůvka F, Salounová D, Jonszta T, Czerný D, et al. Cell therapy, a new standard in management of chronic critical limb ischemia and foot ulcer. Cell Transplant. 2010;19(11):1413-24.
62. Dubsky M, Jirkovska A, Bem R, Fejfarova V, Pagacova L, Sixta B, et al. Both autologous bone marrow mononuclear cell and peripheral blood progenitor cell therapies similarly improve ischaemia in patients with diabetic foot in comparison with control treatment. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Jul;29(5):369-76.
63. Dash NR, Dash SN, Routray P, Mohapatra S, Mohapatra PC. Targeting nonhealing ulcers of lower extremity in human through autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Rejuvenation Res. 2009 Oct;12(5):359-66.
64. Amann B, Luedemann C, Ratei R, Schmidt-Lucke JA. Autologous bone marrow cell transplantation increases leg perfusion and reduces amputations in patients with advanced critical limb ischemia due to peripheral artery disease. Cell Transplant. 2009;18(3):371-80.
65. Vojtassák J, Danisovic L, Kubes M, Bakos D, Jarábek L, Ulicná M, et al. Autologous biograft and mesenchymal stem cells in treatment of the diabetic foot. Neuro Endocrinol Lett. 2006 Dec;27 Suppl 2:134-7.
66. Lu D, Chen B, Liang Z, Deng W, Jiang Y, Li S, et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. Diabetes Res Clin Pract. 2011 Apr;92(1):26-36.
67. Roura S, Pujal JM, Gálvez-Montón C, Bayes-Genis A. The role and potential of umbilical cord blood in an era of new therapies: a review. Stem Cell Res Ther. 2015 Jul;6:123.
68. Parolini O, Alviano F, Bagnara GP, Bilic G, Bühring HJ, Evangelista M, et al. Concise review: isolation and characterization of cells from human term placenta: outcome of the first international Workshop on Placenta Derived Stem Cells. Stem Cells. 2008 Feb;26(2):300-11.
69. Bloomgarden ZT. The diabetic foot. Diabetes Care. 2008 Feb;31(2):372-6.
70. Qin HL, Zhu XH, Zhang B, Zhou L, Wang WY. Clinical evaluation of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation after angioplasty for diabetic foot. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2016 Sep;124(8):497-503.
71. Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S, Okada N, Matsushita T. Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Mar;71(3):272-9.
72. Forbes J, Fetterolf DE. Dehydrated amniotic membrane allografts for the treatment of chronic wounds: a case series. J Wound Care. 2012 Jun;21(6):290,292,294-296.
73. Sheikh ES, Sheikh ES, Fetterolf DE. Use of dehydrated human amniotic membrane allografts to promote healing in patients with refractory non healing wounds. Int Wound J. 2014 Dec;11(6):711-7.
74. Shah AP. Using amniotic membrane allografts in the treatment of neuropathic foot ulcers. J Am Podiatr Med Assoc. 2014 Mar;104(2):198-202.
75. Regulski M, Jacobstein DA, Petranto RD, Migliori VJ, Nair G, Pfeiffer D. A retrospective analysis of a human cellular repair matrix for the treatment of chronic wounds. Ostomy Wound Manage. 2013 Dec;59(12):38-43.
76. ClinicalTrials.gov / http://www.clinicaltrials.gov.
77. Fotino C, Ricordi C, Lauriola V, Alejandro R, Pileggi A. Bone marrow-derived stem cell transplantation for the treatment of insulin-dependent diabetes. Rev Diabet Stud. 2010 Summer;7(2):144-57.
78. Brantley JN, Verla TD. Use of Placental Membranes for the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers. Advances in Wound Care, Vol. 4 (9): 545-559. DOI: 10.1089/wound.2015.0634
79. Wu SC, Pollak R, Frykberg RG, Zhou W, Karnoub M, Jankovic V, Fischkoff SA, Chitkara D. Safety and efficacy of intramuscular human placenta-derived mesenchymal stromal-like cells (cenplacel [PDA-002]) in patients who have a diabetic foot ulcer with peripheral arterial disease. Int Wound J 2017; doi: 10.1111/iwj.12715
80. Melmed GY, Pandak WM, Casey K, Abraham B, Valentine J, Schwartz D, Awais D, Bassan I, Lichtiger S, Sands B, Hanauer S, Richards R, Oikonomou I, Parekh N, Targan S, Johnson K, Hariri R, Fischkoff S. Human Placenta-derived Cells (PDA-001) for the Treatment of Moderate-to-severe Crohn's Disease: A Phase 1b/2a Study. Inflamm Bowel Dis 2015;21:1809-1816
81. Baughman RP, Culver DA, Jankovi V, Fischkoff S, Brockway G, Lower EE. Placenta-derived mesenchymal-like cells (PDA-001) as therapy for chronic pulmonary sarcoidosis: a phase 1 study. Sarcoidosis Vasculitis And Diffuse Lung Diseases 2015; 32; 106-114.
82. Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, Regulski M, Vayser D, Fried D, Kashefsky H, Owings TM, Nadarajah J, The Grafix Diabetic Foot Ulcer Study Group. The efficacy and safety of Grafix® for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. Int Wound J 2014; 11:554-560.

(Надійшла до редакції 03.07.2018 р.)

Инновационное использование стволовых клеток в комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы

Н.Д. Тронько[1], Г.М. Бутенко[2], С.В. Болгарская[1], Е.И. Ковзун[1], П И. Немтинов[2], В.Л. Орленко[1], И.П. Пастер[1], Л.К. Соколова[1], Р.В. Салютин[3]

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

[2]ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины»

[3]ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины»

Резюме. Представлен обзор научных публикаций по вопросам инновационного использования стволовых клеток в комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, стволовые клетки, инновационное использование, научные публикации, обзор.

Innovative use of stem cells in complex therapy of diabetic foot

M.D. Tronko[1], G.M. Butenko[2], S.V. Bolgarska[1], O.I. Kovzun[1], P.I. Nemtynov[2], V.L. Orlenko[1], I.P. Pasteur[1], L.K. Sokolova[1], R.V. Salutin[3]

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

[2]State institution «Institute of Genetic and Regenerative Medicine, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

[3]State institution «O.O. Shalimov Institute of Chirurgie and Transplantology, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. The authors present a review of scientific publications on innovative use of stem cells in complex therapy of diabetic foot.

Keywords: diabetic foot, stem cells, innovative use, scientific publication, review.