С.С. Паляниця

ЗАСТОСУВАННЯ СУСПЕНЗІЙ ЕМБРІОНАЛЬНИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, Київ

Останніми роками в діабетології впроваджується спосіб лікування хворих на цукровий діабет із використанням суспензій, що містять ембріональні стовбурові клітини. Трансплантація тканини підшлункової залози або ізольованих острівців Лангерганса дозволяє впливати на регуляцію вуглеводного обміну на рівні організму. Зокрема, розроблено Едмонтонський протокол, відповідно до якого алотрансплантація острівців Лангерганса, виділених із підшлункової залози двох і більше донорів, знімає потребу в екзогенному інсуліні на тривалий час.

Досліджено результати алотрансплантації острівців підшлункової залози сумісно з клітинами Сертолі. Спостерігали краще приживлення комбінованого трансплантата. Цей ефект, можливо, пов'язано зі здатністю клітин Сертолі до секреції низки імуномодулюючих чинників, серед яких трансформуючий ростовий чинник бета, інтерлейкін 6 (IL-6), трансферин, еритропоетин, а також чинники неоваскуляризації й трофіки [1]. Після інтрапортальної ксенотрансплантації острівців підшлункової залози з клітинами Сертолі тваринам з експериментальним інсулінозалежним цукровим діабетом спостерігали нормалізацію глікемії без застосування імуносупресії продовж 60 діб, що вдвічі довше, ніж після застосування монотрансплантації острівців Лангерганса [1].

Застосування методу трансплантації островців Лангерганса має певні обмеження – лімітовану можливість одержання донорської панкреатичної тканини та розвиток імунного відторгнення. Стовбурові клітини, що мають високі проліферативний потенціал і здатність до диференціювання, розглядаються як альтернативне джерело донорського матеріалу для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів. Зокрема, в експерименті апробовано протоколи генерації інсулінпродукуючих клітинних кластерів з ембріональних стовбурових клітин, після трансплантації яких нормалізувався рівень глюкози у крові та значно зменшувався відсоток глікованого гемоглобіну [2].

Розробляються підходи до подолання імунного конфлікту, серед яких генетична модифікація стовбурових клітин. Одна з основних задач розвитку клітинної терапії – гарантоване забезпечення умов для виживання трансплантатів. Шляхом генетичної модифікації можливо досягти не лише підвищення життєздатності трансплантатів, але й корекції метаболічних процесів.

Лінія гемопоетичних стовбурових клітин, отримана з ембріональних стовбурових клітин, на відміну від виділених із кісткового мозку або периферичної крові, не містить лімфоцитів. Було показано, що такі гемопоетичні стовбурові клітини індукують толерантність до клітин панкреатичних острівців без розвитку реакції "трансплантат проти хазяїна" [3, 4].

Trivedi H.L. для лікування цукрового діабету використовував трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин у комбінації з мезенхімальними стовбуровими клітинами, виділеними з жирової тканини. У клінічному спостереженні взяли участь 2 чоловіки і 3 жінки віком від 14 до 28 років із тривалістю цукрового діабету від 0,6 до 10 років, які отримували інсулінотерапію. В усіх пацієнтів трансплантація пройшла без ускладнень. Рівень екзогенного інсуліну знизився на 30-50%, вміст у плазмі крові С-пептиду збільшився у 4-26 разів, що тривало у середньому 2,9 місяця [5].

Можливість трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин і мезенхімальних стовбурових клітин для лікування діабету вивчали також в експериментальних дослідженнях. Нативні клітини кісткового мозку та сингенні або алогенні мезенхміальні стовбурові клітини сумісно трансплантували сублетально опроміненим мишам із стрептозотоциновим діабетом. Глікемія та концентрація інсуліну в плазмі крові після трансплантації такої суміші клітин швидко повертались до нормального рівня, а трансплантація окремо

гемопоетичних стовбурових клітини або мезенхімальних стовбурових клітин подібного ефекту не мала. У підшлунковій залозі мишей спостерігались інтенсивні процеси репаративної регенерації. Практично усі дослідники трактують ці результати як збільшення регенерації власних бета-клітин реципієнта та супресію Т-клітинної імунної агресії проти утворених інсулінсекретуючих клітин [6].

2002 року в експериментах Shiroi A. [7, 8] показано, що ембріональні стовбурові клітини миші на етапах розвитку ембріона синтезують інсулін та інсуліноподібні речовини. Крім того, ці клітини здатні трансформуватись у бета-клітини острівців Лангерганса. Показано високу ефективність стовбурових клітин у лікуванні цукрового діабету 1-го та 2-го типів на різних стадіях захворювання, а також за метаболічного синдрому [9]. Зокрема, трансплантація стовбурових клітин хворим на цукровий діабет 2-го типу у складі комплексного лікування приводила до стійкої компенсації захворювання: зниження глікемії, вмісту глікованого гемоглобіну, поліпшення показників ліпідного профілю. У 65% випадків компенсації було досягнуто на тлі зниження доз пероральної цукрознижувальної терапії. Одним із важливих ефектів застосування ембріональних стовбурових клітин було зниження гіперінсулінемії впродовж 1-3 місяців після трансплантації в 1,5-2 рази з підтримкою нормоінсулінемії протягом 1-5 років. Тенденцію до нормалізації показників ліпідного обміну відзначено через 5-7 місяців після трансплантації зі стійкою його нормалізацією через 10-12 місяців у 73% випадків [9, 10].

Отже, використання трансплантації ембріональних клітин можна розглядати наразі як перспективний метод у комплексному лікування хворих на цукровий діабет.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Легач Е.И., Колот Н.В., Божок Г.А.* Интрапортальная комбинированная трансплантация островков с клетками Сертоли как способ коррекции нарушений углеводного обмена при экспериментальном сахарном диабете // Трансплантологія. – 2007. – Т.9, №1. – С. 151-153.
2. *Кухарчук А.А., Паляница С.С., Бихунов В.Л.* Сахарный диабет, регенеративная медицина и иммунологическая толерантность // Трансплантологія. – 2008. – Т.10, №1. – С. 44-50.
3. *Спивак Н.Я., Сухих Г.Т., Богданова И.М., Малайцев В.В., Шевчук В.А.* Генноинженерные технологии и стволовые клетки // Трансплантологія. – 2008. – Т.10, №1. – С. 18-27.
4. *Verda L., Bernb G., Araujj R. et al.* Hematopoietic mixed chimerism derived from allogeneic embryonic stem cells prevents autoimmune diabetes mellitus in NOD mice // Stem cells. – 2008. – Vol.26, №2. – P. 1-6.
5. *Trivedi H.L., Vanikar A.V., Thakker U. et al.* Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells combined with hematopoietic stem cell transplantation synthesize insulin // Transplantation proceedings. – 2008. – Vol.40, №4. – P. 5-9.
6. *Ai C., Todorov I., Slovak M.L. et al.* Human marrow-derived mesodermal progenitor cells generate insulin-secreting islet-lake clusters in vivo // Transplantation and development . – 2008. – Vol.16, №5. – P. 66-70.
7. *Shiroi A., Yoshikawa M., Yokota H. et al.* Identification of insulin-producing cells derived from stem cells derived from embryonic stem cells by zinc-chelating // Stem cells. – 2002. – Vol.20. -P. 284-292.
8. *Dupont B.* Immunology of hematopoetic stem cells transplantation / A brief review of its history // Smmunol .Rev. – 1997. – Vol.157. – P. 5-12.
9. *Смикодуб О.І., Новицька А.В.* Лікування хворих на цукровий діабет 2 типу в дебюті захворювання ембріональними стовбуровими клітинами // Трансплантологія. – 2007. – Т9, №.1. – С. 278-282 .
10. *Давидова Т.І., Зубкова Г.А., Турчин І.С., Цимбалюк В.І., Полозкова Ю.В., Дроздович І.І., Паляниця С.С., Пічкур Л.Д.* Стандартизація трансплантатів тканинних та клітинних культур ендокринних залоз // Трансплантологія. – 2007. – Т.9, №1. – С. 66-69.

Дата надходження до редакції 12.06.2011 р.