

Можливості стовбурових клітин у лікуванні хворих на цукровий діабет

О.А. Галушко

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Група стовбурових клітин (СК) охоплює гетерогенний спектр клітин різного походження, об'єднаних двома ключовими властивостями: 1) здатністю до самовідновлення шляхом поділу та 2) здатністю до диференціювання з утворенням зрілих спеціалізованих типів клітин. Терапія на основі СК продемонструвала клінічний потенціал у лікуванні таких захворювань, як травми спинного мозку, серцево-судинні хвороби, дегенеративні розлади та захворювання ендокринної системи. СК використовуються також у лікуванні цукрового діабету (ЦД) для потенційної регенерації пошкоджених β -клітин підшлункової залози й відновлення вироблення інсуліну. У цьому огляді проаналізовано можливості СК в лікуванні ЦД та його ускладнень.

РЕЗУЛЬТАТИ. Представлені результати численних досліджень свідчать, що застосування СК у комплексі лікування хворих на ЦД сприяє потенційній регенерації пошкоджених β -клітин підшлункової залози, знижує потребу в інсуліні та рівень HbA1c, покращує глікемічні й імунологічні показники. Лікування із застосуванням СК у пацієнтів зі встановленим ЦД було пов'язане зі зниженням частоти віддалених і хронічних ускладнень діабету (діабетичної ретинопатії, діабетичної хвороби нирок і синдрому діабетичної стопи). Терапія СК добре переноситься пацієнтами. Не було виявлено серйозних побічних ефектів, гіпоглікемії або припинення лікування через побічні ефекти чи ускладнення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стовбурові клітини, цукровий діабет, ретинопатія, діабетична хвороба нирок, синдром діабетичної стопи.

Possibilities of stem cells in the treatment of patients with diabetes

O.A. Halushko

SI "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. The group of stem cells includes a heterogeneous group of cells of different origins, united by two key properties: 1) the ability to self-renew through division and 2) the ability to differentiate into mature specialized cell types. Stem cell therapy has demonstrated clinical potential in the treatment of diseases such as spinal cord injury, cardiovascular disease, degenerative disorders, and endocrine disorders. Stem cells are also used in the treatment of diabetes mellitus to potentially regenerate damaged pancreatic beta cells and restore insulin production. This review analyzes the possibilities of stem cells in the treatment of diabetes and its complications.

RESULTS. The presented results of numerous studies show that the use of stem cells in the complex treatment of patients with diabetes mellitus leads to the potential regeneration of damaged beta cells of the pancreas, reduces the need for insulin and the level of HbA1c, improves glycemic and immunological indicators. Treatment with stem cells in patients with established diabetes was associated with a reduction in the incidence of long-term and chronic complications of diabetes (diabetic retinopathy, diabetic kidney disease, and diabetic foot syndrome). Stem cell therapy is well tolerated by patients. There were no serious adverse events, hypoglycemia, or discontinuation due to adverse events or complications.

KEY WORDS: stem cells, diabetes, retinopathy, diabetic kidney disease, diabetic foot syndrome.

Стовбурові клітини (СК) – це первинні клітини, що трапляються в усіх багатоклітинних організмах. Ці клітини можуть самовідновлюватися шляхом поділу, а також диференціюватися у велику кількість спеціалізованих типів клітин. Вони служать основою для формування органів і тканин під час ембріонального розвитку та продовжують відігравати життєво важливу роль у відновленні, регенерації й підтриманні тканин протягом усього життя людини чи тварини.

Поняття «стовбурова клітина» охоплює гетерогенну групу клітин різного походження, об'єднаних двома ключовими властивостями: 1) здатністю до самовідновлення шляхом поділу та 2) здатністю до диференціювання з утворенням зрілих спеціалізованих типів клітин [1].

Після злиття сперматозоїда й запліднення яйцеклітини утворюється бластоциста. Її внутрішня стінка вистелена короткоживучими СК, а саме ембріональними СК [2]. Плюрипотентність утворених СК дає змогу формувати будь-яку клітину організму (рис. 1).

Єдиної загальноприйнятої класифікації СК не існує. Загалом виокремлюють дві основні групи: СК, отримані штучним шляхом (індуковані плюрипотентні СК), і СК, виділені з живих організмів на різних етапах онтогенезу. Останні залежно від періоду розвитку організму поділяють на: ембріональні (виділені з бластоцист); фетальні (виділені на пізніх етапах внутрішньоутробного онтогенезу з відносно диференційованих тканин ембріона чи плода), до них належать перинатальні екстраембріональні (отримані з позаембріональних органів і тканин відразу після народження); дорослі СК (присутні майже в усіх тканинах зрілого організму та відповідальні за регенерацію) (рис. 2).

Індуковані плюрипотентні СК штучно перепрограмуються з дорослих соматичних клітин, як-от фібробласти

шкіри або клітини крові, для відновлення плюрипотентності. Ця революційна технологія, розроблена С. Яманака з колегами 2006 року, здійснила революцію в регенеративній медицині та моделюванні захворювань [3]. Лікування СК увійшло в клінічну практику у 2010-х роках. Гематологічні розлади почали лікувати за допомогою трансплантації кісткового мозку, що дало змогу використовувати регенеративну силу гемопоетичних СК. Мезенхімальні СК (МСК) були досліджені щодо їхнього терапевтичного потенціалу у відновленні тканин і використовувалися в клінічних випробуваннях для різних станів [4].

СК зробили революцію в галузі медицини, запропонувавши багатонадійні шляхи регенеративної терапії та лікування хвороб. Вони мають унікальну здатність диференціюватися в різні типи клітин, що робить їх безцінними для відновлення пошкоджених тканин і органів. Терапія на основі СК продемонструвала клінічний потенціал у лікуванні таких захворювань, як травми спинного мозку, серцево-судинні хвороби, дегенеративні розлади та захворювання ендокринної системи. СК використовуються також у лікуванні цукрового діабету (ЦД) для потенційної регенерації пошкоджених β -клітин підшлункової залози та відновлення вироблення інсуліну [5, 6].

У представленому огляді ми проаналізували можливості СК в лікуванні ЦД та його ускладнень. Через те що серед хворих на ЦД понад 80 % становлять пацієнти з 2 типом, огляд можливостей застосування МСК розпочнемо саме з цієї когорти пацієнтів.

ЦД 2 типу. У дослідженні S. Bhansali та співавторів (2017) вивчали ефективність і безпеку трансплантації аутологічних МСК кісткового мозку й моноклеарних клітин у разі ЦД 2 типу. Були досліджені 30 пацієнтів із ЦД 2 типу

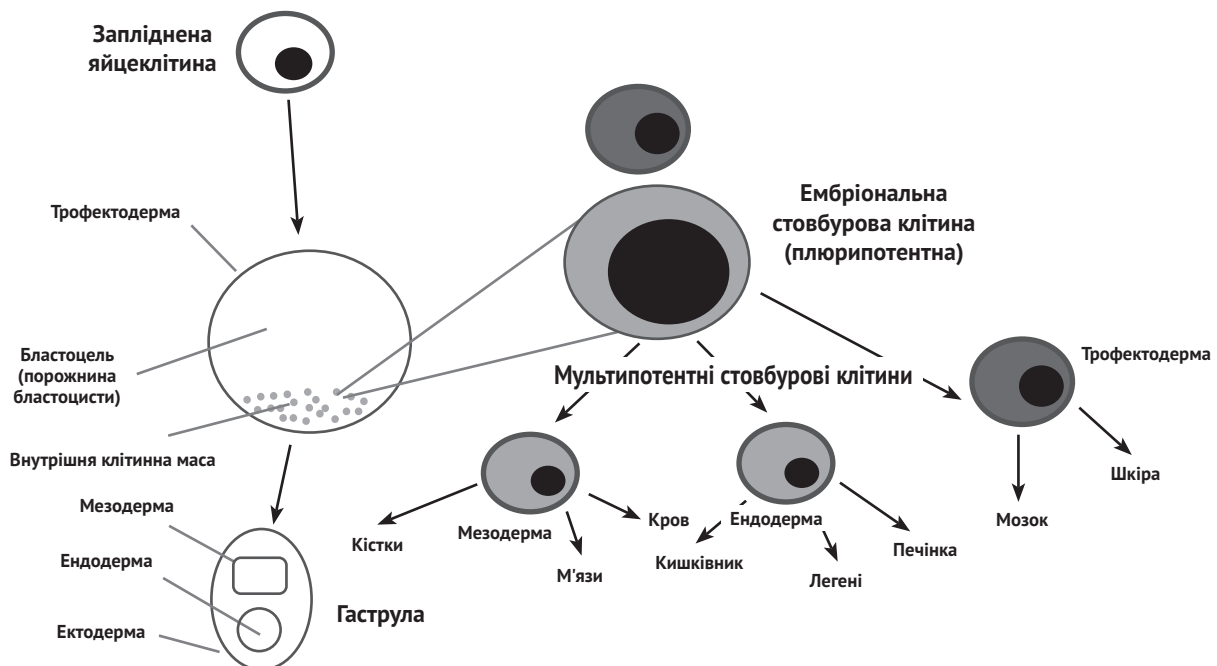


Рис. 1. Розвиток ооцитів і формування СК: бластоцель, який утворюється з ооцитів, складається з ембріональних СК, що пізніше диференціюються в мезодермальні, ектодермальні або ентодермальні клітини. Бластоцель розвивається в гастралу [2]

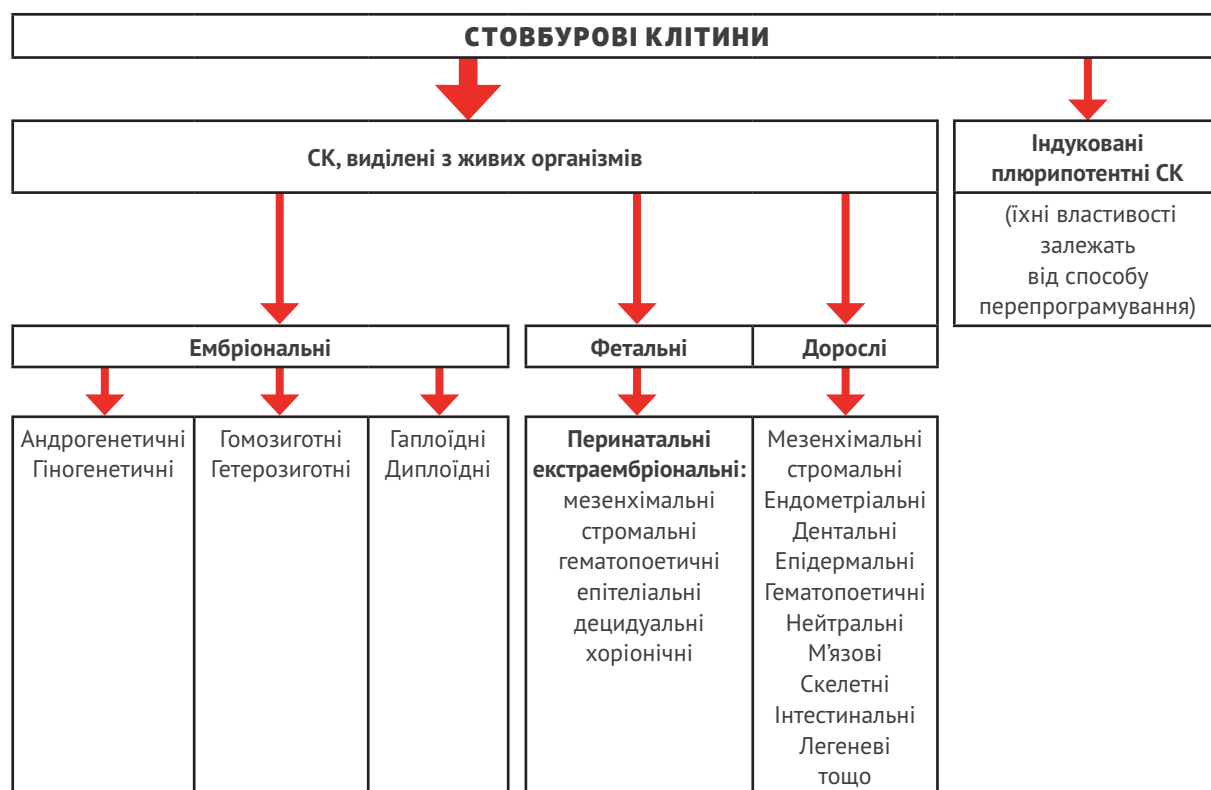


Рис. 2. Класифікація СК (Pototskaya O.Yu., Shevchenko K.M., 2022)

та тривалістю захворювання понад 5 років, які отримували три пероральні протидіабетичні препарати разом з інсуліном ($\geq 0,4$ МО/кг/добу) та мали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) $\leq 7,5$ % ($\leq 58,0$ ммоль/моль). Через 12 місяців спостерігалось значне зниження потреби в інсуліні в групах СК і мононуклеарних клітин ($p < 0,05$), але не в контрольній групі ($p = 0,447$) [7].

E.J. Estrada та співавтори (2019) провели проспективне рандомізоване контрольоване дослідження хворих на ЦД і встановили, що внутрішньопанкреатична інфузія панкреатичних аутологічних СК продемонструвала посилений метаболічний контроль і зниження потреби в інсуліні в пацієнтів із ЦД 2 типу порівняно зі стандартним лікуванням [8].

L.T. Nguyen і співавтори (2021) оцінили безпеку й ефективність МСК кісткового мозку при введенні пацієнтам із ЦД 2 типу. Дослідники показали, що аутологічне введення МСК добре переносилося пацієнтами з ЦД 2 типу. Було також встановлено, що аутологічне введення МСК найбільш ефективно й доцільно проводити пацієнтам із тривалістю ЦД 2 типу менш ніж 10 років і без ожиріння [9].

Безпеку, переносимість і доцільність використання алогенних мезенхімальних клітин-попередників кісткового мозку в дорослих пацієнтів у разі ЦД 2 типу дослідили J.S. Skyler і співавтори (2015). Був зареєстрований 61 пацієнт (21 жінка, 40 чоловіків) з рівнем вихідного HbA1c $8,3 \pm 1,0$ % ($67 \pm 10,9$ ммоль/моль), індексом маси тіла $33,5 \pm 5,5$ кг/м² і тривалістю діабету $10,1 \pm 6,0$ року. Жодні гострі побічні явища не були пов'язані з інфузією мезенхімальних клітин. Не було виявлено серйозних побічних ефектів, гіпоглікемії або припинення лікування через побічні ефекти протягом 12 тижнів [10].

Нещодавно було проведено одноцентрове рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження Y. Wang і співавторів (2024), яке оцінювало безпеку й ефективність переливання мезенхімальних стромальних клітин пуповини людини (UC-MSC) для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу. За допомогою однофакторної та багатофакторної логістичної регресії було проаналізовано потенційні чинники, що впливають на ефективність лікування СК у хворих на ЦД 2 типу. Було встановлено, що більша клінічна ефективність спостерігається в пацієнтів чоловічої статі з високим базовим рівнем тестостерону та ЦД 2 типу; для підтвердження цього висновку треба провести подальші широкомасштабні багатоетнічні клінічні дослідження [11].

Ефективність і безпеку МСК пуповини (UC-MSC) у дорослих із ЦД 2 типу було продемонстровано в дослідженні L. Zang і співавторів (2022). У цьому одноцентровому подвійно сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні 91 пацієнта випадковим чином розподілили для отримання внутрішньовенної інфузії UC-MSC ($n = 45$) або плацебо ($n = 46$) тричі з тижневими інтервалами та спостерігали протягом 48 тижнів. Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів з рівнем HbA1c $< 7,0$ % і щоденним зниженням рівня інсуліну ≥ 50 % через 48 тижнів. Додатковими кінцевими точками були зміни метаболічного контролю, функції острівців β -клітин, резистентність до інсуліну й безпека. Виявилося, що через 48 тижнів 20 % пацієнтів у групі UC-MSC та 4,55 % у групі плацебо досягли первинної кінцевої точки ($p < 0,05$; 95 % довірчий інтервал 2,25-28,66 %). Рівень HbA1c знизився на 1,31 % (з $9,02 \pm 1,27$ до $7,52 \pm 1,07$ %, $p < 0,01$) у групі UC-MSC та лише на 0,63 % у групі плацебо

(з $8,89 \pm 1,11$ до $8,19 \pm 1,02$ %, $p < 0,05$; $p = 0,0081$ між обома групами). Жодних серйозних побічних ефектів, пов'язаних із трансплантацією UC-MSC, не спостерігалось [12].

Багато досліджень із приводу застосування МСК у хворих на ЦД присвячено також визначенню ефективності та безпечності використання МСК у хворих на ЦД 1 типу.

ЦД 1 типу. Безпеку й ефективність лікування аlogenними мезенхімальними стромальними клітинами при ЦД 1 типу вивчали в багатьох клінічних дослідженнях. Зокрема, P.O. Carlsson і співавтори (2023) провели рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в якому порівнювали лікування аlogenними МСК з плацебо у дорослих з уперше діагностованим ЦД 1 типу. Було встановлено, що потреби в інсуліні зросли в осіб, які отримували плацебо, в середньому на 10 Од/день, тоді як потреби в інсуліні в осіб, які отримували МСК, не змінювалися протягом 12-місячного періоду спостереження ($p < 0,05$). Жодних серйозних побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням МСК, не спостерігалось. Автори дійшли висновку, що алогенні МСК є безпечним засобом лікування нещодавно виниклого ЦД 1 типу з потенціалом збереження функції β -клітин [13].

Результати дослідження M. Izadi та співавторів (2022) показали, що трансплантація МСК є безпечною й значно зменшує кількість епізодів гіпоглікемії. Трансплантація МСК покращила рівень HbA1c, змінила патерни сироваткових цитокінів із прозапальних на протизапальні, збільшила кількість регуляторних Т-клітин у периферичній крові та покращила якість життя. Рання трансплантація МСК значно покращила рівні HbA1c і С-пептиду та змінила прозапальні цитокіни на протизапальні. Крім того, застосування фізичних вправ у поєднанні з трансплантацією МСК сприяло покращенню глікемічних та імунологічних показників [14].

У дослідженні Z. Wu та співавторів (2022) було встановлено, що котрансплантація МСК пуповини в пацієнтів зі встановленим ЦД 1 типу була пов'язана зі зниженням частоти віддалених і хронічних ускладнень діабету. Зокрема, через 8 років частота периферичної нейропатії становила 7,1 % (1 із 14) у групі МСК проти 46,7 % (7 із 15) у контрольній групі ($P = 0,017$). Частота діабетичної нефропатії становила 7,1 % (1 із 14) у групі МСК проти 40,0 % (6 із 15) у контрольній групі ($P = 0,039$). У 2 пацієнтів із 14 (14,3 %) у групі МСК й 11 пацієнтів із 15 (73,3 %) у контрольній групі розвинулося щонайменше одне ускладнення ($P = 0,001$). Один пацієнт у групі МСК і шість у контрольній групі мали щонайменше два ускладнення ($P = 0,039$). У групі лікування МСК не було повідомлено про злоякісні новоутворення [15].

Безпечність застосування стратегії клітинного втручання для пацієнтів із ЦД 1 типу, що нещодавно виник, була підтверджена також у дослідженні P.O. Carlsson і співавторів (2015). Дослідники спостерігали збереження ендогенної секреції інсуліну при ЦД 1 типу через 1 рік спостереження на тлі застосування МСК, тоді як у контрольній групі пацієнтів спостерігалось значне зниження цієї функції, зокрема втрата як пікових значень С-пептиду, так і площі під кривою С-пептиду [16]. При цьому побічних ефектів лікування МСК не спостерігалось.

Окремою темою для досліджень є можливості СК у лікуванні ускладнень ЦД, зокрема діабетичної ретинопатії, нефропатії та синдрому діабетичної стопи.

Діабетична ретинопатія є основною причиною сліпоти серед працездатного населення. Відомо, що патогенез хвороби містить як нейродегенеративний, так і вазодегенеративний компонент. Останніми роками багато фундаментальних досліджень було зосереджено на демонстрації потенціалу кількох класів СК у наданні як нейро-, так і вазозахисту сітківці діабетика. Крім того, прогрес був досягнутий у використанні СК для стимуляції нервової та судинної регенерації [17]. Наприклад, у згаданому вже дослідженні Z. Wu та співавторів (2022) було встановлено, що через 8 років після початку лікування частота ретинопатії становила 7,1 % (1 із 14) у групі хворих, яким застосовували МСК, проти 33,3 % (5 із 15) у контрольній групі ($p = 0,031$) [15]. В експериментальних моделях діабетичної нейропатії субкон'юнктивальна трансплантація МСК покращувала формування судин сітківки, функцію сітківки й увеїт [18].

Діабетична хвороба нирок (діабетична нефропатія) є найчастішою причиною термінальної ниркової недостатності та значно погіршує прогноз перебігу ЦД як 1, так і 2 типу. Протягом останніх десятиліть численні дослідження повідомляли про сприятливий вплив введення СК, зокрема мезенхімальних стовбурових або стромальних клітин, на відновлення та регенерацію тканин. Терапія МСК вважається багатонадійною стратегією для полегшення прогресування діабетичної хвороби нирок [19].

Наприклад, у дослідженні D.K. Packham і співавторів (2016) було показано, що інфузія МСК забезпечувала покращення швидкості клубочкової фільтрації вже на 12-му тижні від початку лікування. При цьому не було зареєстровано жодних гострих побічних ефектів, пов'язаних з інфузією, а також жодних ускладнень, пов'язаних з лікуванням [20].

Нещодавно було проведено рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження «Нова терапія стромальними клітинами для лікування діабетичних захворювань нирок» (NEPHSTROM), яке оцінило безпеку, переносимість і ефективність препаратів аlogenних мезенхімальних стромальних клітин у хворих на ЦД з прогресивною діабетичною хворобою нирок. Результати вказують на безпеку та переносимість внутрішньовенної клітинної терапії з використанням МСК у когорті зазначених пацієнтів. Швидкість зниження гломерулярної фільтрації протягом 18 місяців була значно нижчою серед тих, хто отримував клітинну терапію, порівняно з плацебо [21].

Синдром діабетичної стопи. Ускладнення стопи, пов'язані з діабетом, були визначені як найпоширеніша ізольована причина захворюваності серед хворих на діабет і основна причина ампутації. Отже, нові стратегії стимуляції регенерації шкіри можуть забезпечити новий терапевтичний підхід до зменшення незагойної виразкової хвороби.

У дослідженні M.L. Arango-Rodríguez і співавторів (2022) було продемонстровано, що пацієнти з діабетичними виразками стопи 1 та 2 ступенів, які отримували введення

алогенних похідних мезенхімальних стромальних клітин кісткового мозку, досягли більшого відсотка закриття рани, посилення регенерації шкіри за коротші терміни та більшого виживання без виразки порівняно з пацієнтами, які отримували звичайне лікування [22].

У роботі D. Lu та співавторів (2019) досліджено загоєння виразки й частоти рецидивів на тлі трансплантації аутологічних МСК кісткового мозку. 41 пацієнт був зареєстрований і спостерігався протягом 3 років. Було показано, що порівняно зі звичайною терапією лікування з МСК забезпечує триваліший час збереження кінцівок і поліпшення кровотоку, може сприяти кровотоку кінцівок і загоєнню виразок, а також зменшити рецидив виразки й ампутацію в межах 9 місяців [23].

Аналізуючи власний клінічний досвід, J. Zhang і співавтори (2023) зазначають, що фармакологічні ефекти СК пуповинної крові людини охоплюють неспецифічну імунну регуляцію; підвищення секреції факторів росту, вазоактивних і протизапальних факторів; підвищення протиінфекційної здатності організму людини; усунення запалення, сприяння ангиогенезу та загоєнню виразок [24]. Ці ефекти свідчать про те, що СК можуть бути корисними як аутологічний або алогенний засіб лікування рефрактерних ран.

Висновки

Останніми роками терапія СК стала дуже актуальною та перспективною темою наукових досліджень. Терапія на основі СК продемонструвала клінічний потенціал у лікуванні таких захворювань, як травми спинного мозку, серцево-судинні хвороби, дегенеративні розлади та метаболічні порушення.

Проведені численні експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що застосування СК у комплексі лікування хворих на ЦД сприяло регенерації пошкоджених β -клітин підшлункової залози, значному зниженню потреби в інсуліні, достовірному зниженню рівня HbA_{1c}, а також покращувало глікемічні й імунологічні показники. Лікування із застосуванням МСК у пацієнтів зі встановленим ЦД було пов'язане зі зниженням частоти віддалених і хронічних ускладнень діабету (діабетичної ретинопатії, діабетичної хвороби нирок і синдрому діабетичної стопи).

Було встановлено, що терапія СК добре переноситься пацієнтами. Не було виявлено серйозних побічних ефектів, гіпоглікемії або припинення лікування через побічні ефекти чи ускладнення.

Отримані результати попередніх досліджень свідчать про те, що для остаточного й повного з'ясування можливостей МСК у хворих на ЦД треба проводити подальші широкомасштабні рандомізовані клінічні дослідження.

Література/References

- Pototskaya O.Yu., Shevchenko K.M. Comparative characteristics of human stem cells. *Morphologia*. 2022; 16 (2): 6-21. DOI: 10.26641/1997-9665.2022.2.6-21.
- Zakrzewski W., Dobrzyński M., Szymonowicz M., Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res. Ther.* 2019 Feb 26; 10 (1): 68. DOI: 10.1186/s13287-019-1165-5.
- Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006 Aug 25; 126 (4): 663-676. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
- Copelan E.A. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006 Apr 27; 354 (17): 1813-1826. DOI: 10.1056/NEJMra052638.
- Maxwell K.G., Millman J.R. Applications of iPSC-derived beta cells from patients with diabetes. *Cell Rep. Med.* 2021 Apr 20; 2 (4): 100238. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100238.
- Silva I.B.B., Kimura C.H., Colantoni V.P., Sogayar M.C. Stem cells differentiation into insulin-producing cells (IPCs): recent advances and current challenges. *Stem Cell Res. Ther.* 2022 Jul 15; 13 (1): 309. DOI: 10.1186/s13287-022-02977-y.
- Bhansali S., Dutta P., Kumar V., Yadav M.K., Jain A., et al. Efficacy of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell and mononuclear cell transplantation in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled comparative study. *Stem Cells Dev.* 2017 Apr 1; 26 (7): 471-481. DOI: 10.1089/scd.2016.0275.
- Estrada E.J., Decima J.L., Bortman G., Roberti J., Romero E.B., et al. Combination treatment of autologous bone marrow stem cell transplantation and hyperbaric oxygen therapy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Cell Transplant.* 2019 Dec; 28 (12): 1632-1640. DOI: 10.1177/0963689719883813.
- Nguyen L.T., Hoang D.M., Nguyen K.T., Bui D.M., Nguyen H.T., et al. Type 2 diabetes mellitus duration and obesity alter the efficacy of autologously transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cells Transl. Med.* 2021 Sep; 10 (9): 1266-1278. DOI: 10.1002/sctm.20-0506.
- Skyler J.S., Fonseca V.A., Segal K.R., Rosenstock J.; MSB-DM003 Investigators. Allogeneic mesenchymal precursor cells in type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled, dose-escalation safety and tolerability pilot study. *Diabetes Care*. 2015 Sep; 38 (9): 1742-1749. DOI: 10.2337/dc14-2830.
- Wang Y., Chen H., Li Y., Hao H., Liu J., Cheng Y., et al. Predictive factors that influence the clinical efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Cytotherapy*. 2024 Mar; 26 (3): 311-316. DOI: 10.1016/j.jcyt.2023.12.006.
- Zang L., Li Y., Hao H., Liu J., Cheng Y., et al. Efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in Chinese adults with type 2 diabetes: a single-center, double-blinded, randomized, placebo-controlled phase II trial. *Stem Cell Res. Ther.* 2022 May 3; 13 (1): 180. DOI: 10.1186/s13287-022-02848-6.
- Carlsson P.O., Espes D., Sisay S., Davies L.C., Smith C.I.E., Svahn M.G. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells preserve endogenous insulin production in type 1 diabetes: a phase I/II randomised double-blind placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2023 Aug; 66 (8): 1431-1441. DOI: 10.1007/s00125-023-05934-3.
- Izadi M., Sadr Hashemi Nejad A., Moazenchi M., Masoumi S., Rabbani A., et al. Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res. Ther.* 2022 Jun 20; 13 (1): 264. DOI: 10.1186/s13287-022-02941-w.
- Wu Z., Xu X., Cai J., Chen J., Huang L., et al. Prevention of chronic diabetic complications in type 1 diabetes by co-transplantation of umbilical cord mesenchymal stromal cells and autologous bone marrow: a pilot randomized controlled open-label clinical study with 8-year follow-up. *Cytotherapy*. 2022 Apr; 24 (4): 421-427. DOI: 10.1016/j.jcyt.2021.09.015.
- Carlsson P.O., Schwarcz E., Korsgren O., Le Blanc K. Preserved β -cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells. *Diabetes*. 2015 Feb; 64 (2): 587-592. DOI: 10.2337/db14-0656.
- Megaw R., Dhillon B. Stem cell therapies in the management of diabetic retinopathy. *Curr. Diab. Rep.* 2014 Jul; 14 (7): 498. DOI: 10.1007/s11892-014-0498-9.
- Jo H.H., Goh Y.S., Kim H.J., Kim D.H., Kim H., et al. Tacrolimus improves therapeutic efficacy of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in diabetic retinopathy by suppressing DRP1-mediated mitochondrial fission. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Sep 6; 12 (9): 1727. DOI: 10.3390/antiox12091727.
- Wu Y., Zhang C., Guo R., Wu D., Shi J., et al. Mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy for diabetic nephropathy. *Stem Cells Int.* 2021 Mar 16; 2021: 6620811. DOI: 10.1155/2021/6620811.
- Packham D.K., Fraser I.R., Kerr P.G., Segal K.R. Allogeneic mesenchymal precursor cells (MPC) in diabetic nephropathy: a randomized, placebo-controlled, dose escalation study. *EBioMedicine*. 2016 Oct; 12: 263-269. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.09.011.
- Perico N., Remuzzi G., Griffin M.D., Cockwell P., Maxwell A.P., et al. NEPHSTROM Trial Consortium. Safety and preliminary efficacy of mesenchymal stromal cell (ORBCEL-M) therapy in diabetic kidney disease: a randomized clinical trial (NEPHSTROM). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2023 Oct 1; 34 (10): 1733-1751. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000189.
- Arango-Rodríguez M.L., Solarte-David V.A., Becerra-Bayona S.M., Callegari E., Paez M.D., et al. Role of mesenchymal stromal cells derivatives in diabetic foot ulcers: a controlled randomized phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy*. 2022 Oct; 24 (10): 1035-1048. DOI: 10.1016/j.jcyt.2022.04.002.
- Lu D., Jiang Y., Deng W., Zhang Y., Liang Z., et al. Long-term outcomes of BMMSC compared with BMMNC for treatment of critical limb ischemia and foot ulcer in patients with diabetes. *Cell Transplant.* 2019 May; 28 (5): 645-652. DOI: 10.1177/0963689719835177.
- Zhang J., Zhao B., Wei W., Wang D., Wang H., et al. Prospective, randomized, and controlled study of a human umbilical cord mesenchymal stem cell injection for treating diabetic foot ulcers. *J. Vis. Exp.* 2023 Mar 3; 193. DOI: 10.3791/65045.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Галушко Олександр Анатолійович

Заступник директора з наукової роботи, провідний науковий співробітник відділу вивчення вік-асоційованих кардіометаболічних захворювань ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

67, вул. Вишгородська, м. Київ, 04114, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

Halushko Oleksandr Anatoliiovych

Deputy director for scientific work, Leading Researcher of the Department of Study of Age-Associated Cardiometabolic Diseases, SI "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine".

MD, PhD, Doctor of Sci (Med), Professor.

67, Vyshhorodska st., Kyiv, 04114, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Галушко Олександр Анатолійович

67, вул. Вишгородська, м. Київ, 04114, Україна.

Тел.: +380 (95) 481-55-77.

E-mail: o.halushko@ukr.net

DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-2-24-29