

DOI 10.58351/2949-2041.2025.21.4.022

Зерчанинова Елена Игоревна, кандидат медицинских наук,
доцент ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург

Борцова Анастасия Сергеевна, Студент
ОЛД 202 ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург

Малюшкина Софья Владимировна, Студент
ОЛД 202 ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТА I ТИПА

Аннотация: В статье рассматривается потенциал мезенхимальных стволовых клеток (выделенных из жировой ткани, костного мозга, пуповинной крови) при лечении диабета I типа.

Ключевые слова: Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), Сахарный диабет 1-го типа (СД1), Иммуномодуляция, β -клетки.

Материалы и методы: Были проанализированы научные медицинские статьи, описывающие возможность использования стволовых клеток при лечении диабета I типа.

Введение: Эндокринная часть поджелудочной железы является перспективным направлением для исследований в области регенеративной медицины и клеточной терапии. Одним из ключевых заболеваний, связанных с поджелудочной железой, является сахарный диабет, который возникает из-за нарушения обмена веществ, вызванного дефицитом инсулин-продуцирующих β -клеток. Открытие стволовых клеток для регенерации островков Лангерганса в поджелудочной железе стала главной целью клинического применения, которое потенциально может снизить или устранить необходимость в инъекциях инсулина и дополнительных лекарствах. Хотя риски развития рака и отторжения пересаженных клеток остаются серьезной проблемой, в этих областях уже достигнут значительный прогресс. Это стало возможным благодаря новым методам, которые не требуют интеграции, а также благодаря созданию микрокапсул, которые защищают имплантированные клетки от аутоиммунного ответа.

Результаты: Сахарным диабетом 1-го и 2-го типа страдают более 300 миллионов человек по всему миру. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) характеризуется дефицитом β -клеток в результате аутоиммунного разрушения и приводит к неспособности регулировать уровень глюкозы в плазме [0]. Сегодня основными способами лечения диабета являются соблюдение диеты, постоянный контроль уровня сахара в крови, прием противодиабетических препаратов в виде таблеток и инъекции инсулина. Однако эти методы не могут восстановить естественную функцию бета-клеток и часто приводят к долгосрочным побочным эффектам [0,0]. Трансплантация островковых клеток представляет собой инновационный метод лечения, способный существенно уменьшить зависимость от инсулина и восстановить нормальный уровень глюкозы в крови, что делает его перспективным подходом в терапии диабета. Однако низкая выживаемость изолированных островковых клеток, иммунологическое отторжение, значительные послеоперационные осложнения и нехватка доноров ограничивают ее широкое применение [0].

В последние годы клеточная терапия с использованием мезенхимальных стволовых (МСК) представляет большой интерес для лечения СД [0,0,0]. Одной из таких стратегий, привлекающей значительное внимание в последние годы, является использование стволовых



клеток (СК) и их превращение в бета-клетки. МСК были успешно выделены из различных тканей взрослого человека, преимущественно из костного мозга (МСК-КМГ) [0], жировой ткани (hAD-МСК или AD-МСК) [0,0] и пульпы зуба (ДП) [0], или экстраэмбриональных тканей, таких как плацента [0], пуповина (hCB-SCs) [0] и амниотической жидкости (ФП) [0,0]. МСК из разных источников практически не экспрессируют основные молекулы гистосовместимости класса II и ко-стимулирующие молекулы, такие как CD40, CD80 и CD86, поэтому их считают гипоиimmunогенными клетками [0]. Однако иммунопривилегированное поведение МСК зависит от контекста окружающей среды, поэтому оно непостоянно [0].

Использование мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани

Басси и его коллеги выделили мезенхимальные стволовые клетки (МСК) из жировой ткани мышинового придатка (AD-МСК) [0]. При введении этих клеток мышам с диабетом 1-го типа (NOD), которые являются стандартной моделью для изучения СД1, исследователи наблюдали снижение уровня гипергликемии в 78% случаев. Однако у животных не удалось достичь устойчивого поддержания оптимального уровня глюкозы в крови в долгосрочной перспективе. Помимо повышения уровня циркулирующего инсулина, глюкагона и амилина, что свидетельствует о частичном восстановлении функции поджелудочной железы, Басси и др. выявили ряд иммуномодулирующих эффектов у мышей, получавших AD-МСК [0]. Среди них – уменьшение инфильтрации воспалительных клеток в островки Лангерганса и подавление активности CD4+TH1-клеток, которые играют ключевую роль в аутоиммунной атаке на островки при СД1 [0]. Кроме того, было отмечено увеличение количества регуляторных Т-клеток (Tregs) [0]. Эти клетки способствуют поддержанию иммунного гомеостаза и аутоотолерантности, подавляя активность аутоиммунных эффекторных Т-клеток [0], что может частично смягчить патологический иммунный ответ у пациентов с диабетом 1-го типа.

Эксперименты с совместным культивированием островков поджелудочной железы и человеческих мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (hAD-МСК) *in vitro* показали значительное усиление экспрессии ряда факторов, в частности TIMP-1 [0]. Поскольку TIMP-1 является гликопротеином, который предотвращает гибель клеток, вызванную цитокинами, это может объяснять наблюдаемое увеличение массы β -клеток на гистологических срезах поджелудочной железы у мышей, получавших hAD-МСК [0]. Интересно, что сами hAD-МСК не превращались непосредственно в β -клетки. Вместо этого они, вероятно, создавали благоприятную микросреду, способствующую пролиферации β -клеток, возможно, благодаря активации TIMP-1 и других факторов [0]. Эти данные подчеркивают потенциал МСК в создании условий для восстановления функциональной массы β -клеток и модуляции иммунного ответа при диабете 1-го типа.

Использование мезенхимальных стволовых клеток костного мозга

Группа исследователей выделила и очистила мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (МСК КМ) у мышей, после чего культивировала их в течение нескольких дней. Затем ученые собрали среду, в которой росли клетки, сконцентрировали её и ввели полученный концентрат (не содержащий самих клеток) мышам с диабетом [0]. В результате у животных наблюдалось не только снижение уровня гипергликемии, но и увеличение количества островков Лангерганса и β -клеток поджелудочной железы. Эти данные убедительно свидетельствуют о паракринном эффекте, то есть о том, что секретируемые МСК факторы играют ключевую роль в терапевтическом действии.

Содержимое концентрированной среды представляет особый интерес, так как его можно стандартизировать, воспроизводить и использовать для модуляции гиперактивной иммунной системы у пациентов с диабетом 1-го типа. Такой подход открывает новые перспективы для разработки эффективных и безопасных методов лечения, основанных на использовании биологически активных молекул, выделяемых стволовыми клетками.

Использование мезенхимальных стволовых клеток экстраэмбриональной ткани (пуповинная кровь)



Чжао и его коллеги относятся к числу немногих исследовательских групп, которые изучили влияние постнатальных стволовых клеток на течение сахарного диабета 1 типа (СД1) с применением инновационной «терапии с использованием стволовых клеток» [0]. В своем исследовании ученые выделили и культивировали стволовые клетки, полученные из пуповинной крови человека (hCB-SCs). Затем лимфоциты пациентов были совместно культивированы с hCB-SCs в течение нескольких часов, после чего в кровотоки возвращались только «обученные» лимфоциты, обладающие потенциально сниженной аутоиммунной активностью.

У пациентов, прошедших курс такой терапии, были отмечены значительные улучшения: уровень С-пептида натощак повысился до нормальных значений, улучшились показатели перорального теста на толерантность к глюкозе, а также нормализовался уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Эти положительные изменения наблюдались уже через 12 недель после начала лечения и сохранялись на протяжении 24 недель наблюдения. При этом, несмотря на необходимость дальнейшего долгосрочного мониторинга, на момент публикации данных не было зафиксировано каких-либо серьезных побочных эффектов, связанных с применением данной методики [0].

Как и в работе Басси и др., исследователи отметили увеличение количества регуляторных Т-клеток (Tregs) и уровня трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1), который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток, что проливает свет на возможные иммуномодулирующие механизмы терапии [0,0]. Кроме того, стволовые клетки пуповинной крови (hCB-SCs) экспрессировали аутоиммунный регулятор (Aire), который играет ключевую роль в подавлении аутоиммунных реакций за счет эктопической экспрессии периферических аутоантигенов и устранения аутореактивных Т-клеток [0]. Эксперименты с подавлением экспрессии Aire с помощью малых интерферирующих РНК (миРНК) подтвердили его важность: снижение уровня Aire привело к уменьшению количества Treg-клеток в совместной культуре лимфоцитов и hCB-SCs, что дополнительно подтверждает механизм действия терапии [0].

Этот подход представляется крайне перспективным, поскольку он не только демонстрирует более высокую эффективность в контроле гипергликемии по сравнению с другими моделями мезенхимальных стволовых клеток (МСК), но и уже показал положительные результаты у пациентов с диабетом. Важным преимуществом является также то, что пуповинная кровь не требует подбора донора по типу крови, так как трансплантация носит аутологический характер.

Заключение: Исследования, проведенные с использованием МСК из различных источников – жировой ткани, костного мозга и пуповинной крови, – демонстрируют впечатляющие результаты. Эти клетки не только способствуют восстановлению функциональной массы β -клеток, но и оказывают мощное иммуномодулирующее действие, подавляя аутоиммунные реакции и уменьшая воспаление. Например, МСК из жировой ткани (hAD-МСК) создают благоприятную микросреду для пролиферации β -клеток, а МСК костного мозга (МСК КМ) выделяют биологически активные молекулы, которые могут быть использованы для лечения без непосредственного введения клеток. Особого внимания заслуживает терапия с использованием стволовых клеток пуповинной крови (hCB-SCs), которая уже показала свою эффективность у пациентов с диабетом, улучшая показатели глюкозы в крови и нормализуя уровень гликированного гемоглобина.

Преимущества таких подходов очевидны: они не только более эффективны в контроле гипергликемии, но и обладают минимальными рисками иммунного отторжения, особенно в случае использования пуповинной крови, которая не требует подбора донора. Однако для широкого внедрения этих методов в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования и подтверждение их безопасности и эффективности в долгосрочной перспективе.



В целом, клеточная терапия с использованием МСК представляет собой прорыв в лечении диабета, предлагая надежду на восстановление естественной регуляции уровня глюкозы и улучшение качества жизни миллионов пациентов. Это направление продолжает развиваться, и будущие открытия, вероятно, сделают такие методы лечения еще более доступными и эффективными.

Список литературы:

1. Generation of functional human pancreatic β cells in vitro / Felicia W Pagliuca [et al.] // Cell press. 2014. Vol.159. P.219-458. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.040.
2. Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen / A.M. James Shapiro [et al.] // The New England Journal of Medicine. 2000. Vol. 323. NO 4. P.230-238. DOI: 10.1056/NEJM200007273430401.
3. Shay Porat, Yuval Dor. New sources of pancreatic beta cells // Current Diabetes Reports. 2007. Vol.7. P.304-308. DOI: 10.1007/s11892-007-0049-8.
4. Stem cell transplantation in the treatment of type 1 diabetes Mellitus: from insulin replacement to Beta-cell replacement / Wan XX [et al.] // Front Endocrinol. 2022. Vol.13. DOI: 10.3389/fendo.2022.859638.
5. Mesenchymal Stem Cell in Pancreatic Islet Transplantation / Serena Barachini [et al.] // Biomedicines. 2023. №11 (5) DOI:10.3390/biomedicines11051426.
6. Miklosz A, Chabowski A. Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Therapy as a new Treatment Option for Diabetes Mellitus // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2023. Vol.108. P.1889-1897. DOI: 10.1210/clinem/dgad142.
7. Regenerative therapy of type 1 diabetes Mellitus: from pancreatic islet transplantation to mesenchymal stem cells / Rekkittke NE [et al.] // Stem Cells Int. 2016. Vol.2016. DOI: 10.1155/2016/3764681.
8. Current status of stem cell therapy for type 1 diabetes: a critique and a prospective consideration / Ghoneim MA [et al.] // Stem Cell Res Ther. 2024. Vol.15. Article number: 23. DOI: 10.1186/s13287-024-03636-0.
9. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues / Friedenstien AJ [et al.] // Cloning in vitro and retransplantation in vivo. Transplantation. 1974. Vol.17. P.331-340. DOI: 10.1097/00007890-197404000-00001.
10. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / Zuk PA [et al.] // Mol Biol Cell. 2002. Vol.13. P. 4279-4295. DOI: 10.1091/mbc.e02-02-0105.
11. Immunomodulatory and Antioxidative potentials of adipose-derived mesenchymal stem cells isolated from breast versus abdominal tissue: a comparative study / Nourhan Abu-Shahba [et al.] // Cell Regeneration. 2020. Vol.9. Article number: 18 DOI: 10.1186/s13619-020-00056-2.
12. A method to isolate and culture expand human dental pulp stem cells / Stan Gronthos [et al.] // Mesenchymal stem cell assays and applications. 2011. Vol.698. P.107-121. DOI: 10.1007/978-1-60761-999-4_9.
13. Human placenta-derived cells have mesenchymal stem/progenitor cell potential / Yumi Fukuchi [et al.] // Stem Cells. 2004. Vol.22. P.649-658. DOI: 10.1634/stemcells.22-5-649.
14. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord / Hwai-Shi Wang [et al.] // Stem Cells. 2004. Vol.22. P.1330-1337. DOI: 10.1634/stemcells.2004-0013.
15. Isolation of human multipotent mesenchymal stem cells from second-trimester amniotic fluid using a novel two-stage culture protocol / Ming-Song Tsai [et al.] // Human Reproduction. 2004. Vol.19. P.1450-1456. DOI: 10.1093/humrep/deh279.
16. Osteogenic differentiation potential of human bone marrow and amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells in Vitro & in vivo / Eman E A Mohammed [et al.] // Open Access Maced J Med Sci. 2019. Vol.7. P.507-515. DOI: 10.3889/oamjms.2019.124
17. Le Blanc K, Ringden O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation // Biology of blood and marrow transplantation. 2005. Vol.11. P.321-334. DOI:10.1016/j.bbmt.2005.01.005.



18. Ankrum J.A, Ong J.F, Karp J.M. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged // *Nature Biotechnology*. 2014. Vol.32. P. 252–260. DOI: 10.1038/nbt.2816.
19. Immune regulatory properties of allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in the treatment of experimental autoimmune diabetes / Ênio J Bassi [et al.] // *Diabetes*. 2012. Vol.61. P.2534–2545. DOI: 10.2337/db11-0844.
20. Roep B.O, Tree T.I. Immune modulation in humans: implications for type 1 diabetes mellitus // *Nature reviews endocrinology*. 2014. Vol.10. P.229-242. DOI: 10.1038/nrendo.2014.2.
21. Human adipose-derived stromal/stem cells protect against STZ-induced hyperglycemia: analysis of hASC-derived paracrine effectors / Tatsuyoshi M Kono [et al.] // *Stem Cells*. 2014. Vol.32. P.1831-1842. DOI: 10.1002/stem.1676.
22. Bone marrow mesenchymal stem cells promote the repair of islets from diabetic mice through paracrine actions / Xiaodong Gao [et al.] // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2014. Vol.388. P.41-50. DOI: 10.1016/j.mce.2014.03.004.
23. Reversal of type 1 diabetes via islet beta cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells / Yong Zhao [et al.] // *BMC Medicine*. 2012. Vol.10. DOI: 10.1186/1741-7015-10-3.

