

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 113566****(13) U****(51) МПК****A61K 35/30** (2015.01)**A61K 35/22** (2015.01)**A61K 35/545** (2015.01)**A61K 35/407** (2015.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ****(21)** Номер заявки: **u 2016 05923****(22)** Дата подання заявки: **01.06.2016****(24)** Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.02.2017****(46)** Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.02.2017, Бюл.№ 3****(72)** Винахідник(и):

**Матіяшук Ірина Георгіївна (UA),  
Сич Наталія Сергіївна (UA),  
Клунник Марія Олексіївна (UA),  
Демчук Марія Петрівна (UA),  
Іванкова Олена Віталіївна (UA),  
Скалозуб Марина Вікторівна (UA),  
Сінельник Андрій Аркадійович (UA),  
Сорочинська Христина Ігорівна (UA)**

**(73)** Власник(и):

**ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ЦЕНТР  
ЕМБРІОНАЛЬНИХ ТКАНИН "ЕМСЕЛЛ",  
вул. Сирецька, 37-а, м. Київ, 04073 (UA)**

**(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ З  
МІКРОАЛЬБУМІНУРІЄЮ З ВКЛЮЧЕННЯМ ПРЕПАРАТІВ З МАТЕРІАЛУ ЕМБРІОФЕТАЛЬНОГО  
ПОХОДЖЕННЯ ТА ВИДІЛЕНИХ З НЬОГО КЛІТИН**

**(57)** Реферат:

Спосіб комплексного лікування цукрового діабету 1 типу включає приготування та введення криоконсервованого препарату з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин. Виготовляють та вводять щонайменше три препарати у вигляді розмороженої після криоконсервації суспензії стовбурових клітин, виділених з матеріалу фетусу людини 5-12 тижня гестації, одна з яких містить стовбурові клітини з фетальної печінки, друга суспензія містить стовбурові клітини з фетальних нирок, а третя суспензія містить стовбурові клітини з хоріону. Суспензію стовбурових клітин з фетальної печінки вводять шляхом внутрішньовенного введення в об'ємі, не меншому за 0,1 мл, з кількістю ядровмісних клітин не менше за  $36,18 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення. Суспензію стовбурових клітин з нирок вводять підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,6 мл, з кількістю клітин не менше за  $3,14 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення. Суспензію стовбурових клітин з хоріону вводять підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,7 мл, з кількістю клітин не менше  $5,29 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення. Вказані суспензії стовбурових клітин вводять одночасно з проведенням стандартної медикаментозної терапії, а перед введенням суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки додатково виконують премедикацію.

**UA 113566 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме: до ендокринології та клітинної терапії, та може бути використана при лікуванні пацієнтів, хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД1), шляхом введення препаратів з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин у вигляді суспензій, що містять стовбурові клітини, на фоні стандартної терапії, з метою зменшення ступеня мікроальбумінурії (МАУ).

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) - хронічне захворювання, яке розвивається у генетично схильних осіб через вибіркове і необоротне руйнування  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози в результаті аутоімунної "атаки" організму [1, 2]. Однією з основних причин смерті цих хворих є розвиток мікро- та макроваскулярних ускладнень [3]. Ранньою доклінічною ознакою ушкодження судин є мікроальбумінурія (МАУ) [4, 5]. Мікроальбумінурією сьогодні вважають рівень екскреції альбуміну із сечею від 30 до 300 мг/добу (або від 20 до 200 мкг/хв). Також нерідко використовують величину відношення альбумін/креатинін у сечі - на МАУ вказують цифри 2,5-30 мг/ммоль у чоловіків і 3,5-30 мг/ммоль у жінок (нижня межа цього відношення в жінок відрізняється у зв'язку з нижчим рівнем екскреції креатиніну) [4, 5]. Збільшення екскреції альбуміну із сечею пов'язане з глобальною дисфункцією гломерулярних ендотеліоцитів з порушенням міжклітинних взаємодій у капілярних петлях ниркових клубочків [5]. Зазвичай розлад функції ендотелію має генералізований характер, і саме тому в осіб з МАУ завжди зростає ризик серцево-судинних ускладнень [5]. Таким чином, при ЦД1 МАУ є не лише предиктором діабетичної нефропатії, а й пов'язана з високим ризиком розвитку серцево-судинних катастроф, асоційована зі збільшенням загальної та серцево-судинної смертності.

Основними заходами профілактики розвитку МАУ є компенсація вуглеводного обміну, корекція внутрішньониркової гемодинаміки, за потреби - антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія.

Відомий спосіб зменшення ступеня МАУ шляхом інтенсивної інсулінотерапії до досягнення рівня глікозильованого гемоглобіну  $<7\%$ , корекція ниркової гемодинаміки препаратами із групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) чи/та антагоністів рецепторів до ангіотензину II та у разі необхідності корекція гіперліпідемії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (статинами) [6].

Інтенсивна інсулінотерапія, перша лінія цукрознижуючої терапії при ЦД1, має антигіперглікемічний ефект, але призводить до значного підвищення ризику важких гіпоглікемічних реакцій, таких як кома, і не завжди зменшує екскрецію альбуміну з сечею [7].

Антигіпертензивні препарати, які інгібують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II) суттєво покращують функцію нирок, функцію ендотелію при ЦД1 на стадії МАУ, що підтверджено численними дослідженнями (RENAAL, IRMA-2, DETAIL, IDNT, LIFE тощо) [6, 8]. Однак, останнім часом ефективність блокади різних ланок ренін-ангіотензинової системи для профілактики МАУ та протеїнурії ставиться під сумнів. Результати великого дослідження ONTARGET демонструють зниження функції нирок при використанні комбінації інгібіторів АПФ і/або блокаторів ангіотензинових рецепторів [9], а озвучені на конгресі Європейського товариства по вивченню артеріальної гіпертензії іспанськими дослідниками L.M. Ruilope і співавт. в 2010 році дані трирічного спостереження за 1433 пацієнтами свідчать про прогресування МАУ і протеїнурії у хворих на цукровий діабет в умовах тривалого прийому цих препаратів. Крім того, інгібітори АПФ відомі здатністю викликати нав'язливий сухий кашель, гіпотензію, порушення функції нирок і гіперкаліємію.

Клінічними випробуваннями доведена здатність статинів відновлювати порушену ендотеліальну функцію [10], нефропротективна дія окремих представників цього класу, зокрема аторвастатину, у хворих на цукровий діабет [11]. Однак, вплив різних препаратів статинів на функцію нирок і МАУ може суттєво відрізнятися: від корисного до нейтрального і навіть потенційно шкідливого [11] і потребує додаткового вивчення. Також суттєвим обмеженням використання статинів є їх здатність індукції печінкової недостатності та рабдоміолізу.

Недоліком відомого способу лікування ЦД1 є недостатня ефективність лікування, обмеження застосування пацієнтам з гіпотензією, ураженням печінки та нирок, розвиток нових патологічних станів.

Таким чином, жоден із вищеперерахованих методів лікування не є 100 % ефективним з огляду зменшення МАУ та безпечним при ЦД1. Новим напрямом в лікуванні цієї проблеми може бути застосування в комплексній терапії суспензій, що містять фетальні стовбурові клітини (ФСК). За даними деяких поодиноких досліджень, ФСК можуть генерувати утворення інсулін-продукуючих клітин, синтезувати інсулін та інсуліноподібні речовини і мають прямий гіпоглікемізуючий ефект, забезпечують метаболічний контроль (тобто, зменшують потребу в інсуліні, покращують значення глікозильованого гемоглобіну (HbA1C)), за рахунок

неоангіогенезу покращують мікроциркуляцію ішемізованих тканин, сприяють регенерації. Також ФСК сприятливо впливають на загальний стан людини, нормалізується сон, з'являється прилив нових сил і енергії, збільшується працездатність, поліпшується настрій [12].

Відомий спосіб лікування цукрового діабету, зокрема 1 типу, що включає селективну трансплантацію стовбурових клітин, що отримані із пуповинної крові, безпосередньо до тіла і хвоста підшлункової залози хворого через селезінкову артерію шляхом її катетеризації за допомогою ангіосеріографа і інфузатора зі швидкістю не більше 1 мл/хв (заявка на винахід Російської Федерації № 2006100473, дата публікації - 20.07.2007 р, кл. МПК: А61К35/14).

Недоліком відомого способу лікування є недостатня ефективність лікування саме ЦД1, обумовлена деструкцією  $\beta$ -клітин підшлункової залози та складність і травматичність введення стовбурових клітин.

Відомий спосіб лікування цукрового діабету, зокрема 1 типу, що включає приготування та внутрішньом'язове і внутрішньовенне введення препарату з матеріалу ембріофетального походження, що містить комбінацію кровотворних стовбурових клітин (від приблизно 750000 до приблизно 160 мільйонів клітин) та нейрональних стовбурових клітин-попередників (від приблизно 750000 до приблизно 160 мільйонів клітин) або препарату з матеріалу ембріофетального походження, що містить ефективну кількість інсулін-продукуючих стовбурових клітин-попередників, що отримані з 2-7-денних ембріонів (патент на винахід України № 99813, дата публікації - 10.10.2012 р., кл. МПК: А61К35/48).

Відомий спосіб лікування забезпечує відновлення продукування інсуліну та знижує потребу в інсуліні.

Проте недоліком відомого способу лікування є недостатня ефективність лікування саме ЦД1, обумовлена деструкцією  $\beta$ -клітин підшлункової залози внаслідок атаки власної імунної системи, що не дозволяє попередити подальший розвиток мікро- та макроваскулярних ускладнень. Крім того, недоліком відомого способу лікування ЦД1 є складність приготування препарату, що містить стовбурові клітини, а саме необхідність їх культивування.

Найбільш близьким до способу лікування ЦД1, що заявляється, є спосіб лікування ЦД1, що включає приготування та внутрішньовенне крапельне введення препарату з матеріалу ембріофетального походження, донорського матеріалу або аутологічного матеріалу у вигляді суспензії, що включає від 50 до 500 млн. мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) (патент на винахід Російської Федерації № 2265443, дата публікації - 10.12.2005 р., кл. МПК: А61К35/28). Причому, для приготування зазначеного препарату тканину дезагрегують, отриману клітинну суспензію ресуспендують і культивують на ростовому середовищі, що містить трансферин, інсулін, фактор росту фібробластів і гепарин, до накопичення в культурі клітин зрілої строми. При цьому як фетальний матеріал використовують тканини: кістковий мозок, тимус, печінка, жирова тканина ембріонів людини 1-го триместру вагітності.

Зазначений спосіб лікування ЦД1 дозволяє знизити рівень глікемії, зменшити або забезпечити зникнення глюкозурії та зменшити рівень глікозильованого гемоглобіну.

Недоліком відомого способу лікування ЦД1 є недостатня ефективність лікування ЦД1, що обумовлена деструкцією  $\beta$ -клітин підшлункової залози внаслідок атаки власної імунної системи, що не дозволяє попередити подальший розвиток мікро- та макроваскулярних ускладнень. Крім того, недоліком відомого способу лікування ЦД1 є складність приготування суспензії, що містить МСК, а саме необхідність культивування клітин та необхідність скорочення проміжку часу від отримання МСК з середовища, на якому культивують клітини, до їх введення, що обмежує його використання. Це пов'язано з тим, що з кожною хвилиною певна кількість клітин стає нежиттєздатною, що впливає на кінцевий ефект лікування.

Задачею корисної моделі, що заявляється, є удосконалення способу лікування ЦД1 препаратами з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин, в якому за рахунок запропонованої послідовності лікування шляхом введення трьох розморожених після кріоконсервації суспензій стовбурових клітин емпірично підбраного складу, забезпечується підвищення ефективності комплексного лікування хворих на ЦД1 за рахунок зменшення деструкції  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози, що дозволяє зменшити дефіцит інсуліну і знизити концентрацію глюкози у крові, внаслідок чого зменшується рівень мікроальбумінурії. Це дозволяє запобігти розвитку мікро- та макроваскулярних ускладнень.

В результаті - продовжується тривалість та якість життя, полегшуються симптоми хворих на ЦД1, зменшується розвиток патологічних змін та ускладнень у різних органах, зокрема у нирках. При цьому забезпечується запобігання виникненню алергійних реакцій хворих на ЦД1 при проведенні лікування.

Поставлена задача вирішується запропонованим способом лікування ЦД1, що включає приготування та введення кріоконсервованого препарату з матеріалу ембріофетального

походження та виділених з нього клітин, в якому виготовляють та вводять щонайменше три препарати у вигляді розмороженої після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин, виділених з матеріалу фетусу людини 5-12 тижня гестації, одна з яких містить стовбурові клітини з фетальної печінки, друга суспензія містить стовбурові клітини з фетальних нирок, а третя суспензія містить стовбурові клітини з хоріону, причому суспензію стовбурових клітин з фетальної печінки вводять шляхом внутрішньовенного введення в об'ємі, не меншому за 0,1 мл, з кількістю ядровмісних клітин не менше за  $36,18 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення, суспензію стовбурових клітин з нирок вводять підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,6 мл, з кількістю клітин не менше за  $3,14 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення, а суспензію стовбурових клітин з хоріону вводять підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,7 мл, з кількістю клітин не менше  $5,29 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення, причому вказані суспензії стовбурових клітин вводять одночасно з проведенням стандартної медикаментозної терапії, а перед введенням суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки додатково виконують премедикацію.

Причому як стандартну медикаментозну терапію призначають введення гіпоглікемічних препаратів, інсулінотерапію, дієтотерапію та призначають лікувальну фізкультуру.

Суспензію стовбурових клітин з фетальної печінки, як правило, вводять разом із фізіологічним розчином натрію хлориду зі швидкістю 20-40 крапель за хвилину.

При цьому премедикацію виконують шляхом внутрішньовенного введення 10 мг димедролу і 30 мг преднізолону.

Перед введенням розморожених після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки та суспензій стовбурових клітин з фетальних нирок та хоріону додатково виконують клінічне та лабораторне обстеження стану хворого.

Перед проведенням лікування та через 6 місяців після введення розморожених після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки та суспензій стовбурових клітин з фетальних нирок та хоріону здійснюють контроль за клінічними та лабораторними показниками.

Нами було встановлено, що за рахунок введення щонайменше трьох розморожених після кріоконсервації суспензій стовбурових клітин ембріофетального походження, а саме внутрішньовенного введення суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки в об'ємі, не меншому за 0,1 мл, з кількістю ядровмісних клітин не менше за  $36,18 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення, суспензії стовбурових клітин з фетальних нирок, введеної підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,6 мл, з кількістю клітин не менше за  $3,14 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення та суспензії стовбурових клітин з хоріону, введеної підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,7 мл, з кількістю клітин не менше  $5,29 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення, забезпечується зменшення деструкції  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози внаслідок атаки власної імунної системи та заміщення вже пошкоджених і загублених  $\beta$ -клітин стовбуровими клітинами, за рахунок чого відбувається регенерація органу, що дозволяє нормалізувати секрецію достатньої кількості інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози. Це дозволяє зменшити дефіцит інсуліну, знизити концентрацію глюкози у крові та забезпечити проникнення глюкози у клітини інсулінозалежних тканин організму, і, як наслідок, попередити подальший розвиток мікро- та макроваскулярних ускладнень, що характеризується зменшенням рівня МАУ. Крім того, відбувається зміцнення імунної системи хворого. При цьому використання стандартної медикаментозної терапії, інсулінотерапії та дієтотерапії (низьковуглеводної дієти) забезпечує збереження "живими"  $\beta$ -клітин, нормалізацію і контроль рівня глюкози у крові та нормалізацію маси тіла хворого, в результаті чого ефективність лікування ЦД1 значно збільшується.

Крім того, поліпшується функція нервової системи людини та психологічний статус. Це призводить до нормалізації сну, покращення загального стану організму хворого, з'являється прилив нових сил і енергії, збільшується працездатність. При цьому проведення премедикації перед введенням розмороженої після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки дозволяє запобігти виникненню алергійних реакцій хворих під час проведення лікування при хорошій переносимості лікування.

Таким чином, забезпечується висока ефективність лікування хворих на ЦД1 в цілому при зменшенні ймовірності виникнення ускладнень ЦД1, зокрема серцево-судинних ускладнень, і пошкодження нервів, нирок, кровоносних судин та інших органів.

Застосування препаратів з матеріалу ембріофетального походження виключає необхідність підбору донора за антигенами гістосумісності, що забезпечує можливість введення суспензії стовбурових клітин фетальної печінки, фетальних нирок та хоріону повторно. Крім того, проведення премедикації перед введенням суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки дозволяє запобігти виникненню алергічних реакцій та відторгненню введеного матеріалу організмом хворих під час проведення лікування. Використання фетальної печінки, фетальних

нирок та хоріону для отримання стовбурових клітин з метою приготування лікувальних препаратів у вигляді розморожених після кріоконсервації суспензій, обумовлено їх пластичністю, зокрема, здатністю таких клітин зазнавати змін та диференціації у відповідь на навколишній вплив або відповідно до їх внутрішньої програми. Відомо, що клітини ембріофетального походження здатні до росту, розмноження, диференціації, міграції та встановлення зв'язків з іншими клітинами. Порівняно з клітинами зрілих тканин, вони мають кращу здатність до проліферації, їх введення є ефективним також з огляду на утворення великої кількості ростових факторів. Клітини фетальної печінки можуть виробляти значну кількість стимулюючих речовин, наприклад ангіогенний та нейротрофічний фактори, які сприяють регенерації клітин господаря.

Спосіб комплексного лікування ЦД1 препаратами з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин здійснюється наступним чином:

Виготовляють три препарати у вигляді суспензії стовбурових клітин, одна з яких містить стовбурові клітини з фетальної печінки, друга суспензія містить стовбурові клітини з фетальних нирок, а третя суспензія містить стовбурові клітини з хоріону. Для цього в умовах операційної, з дотриманням правил асептики та антисептики, одержують ембріофетальний матеріал, а саме тканину печінки, тканину нирок та тканину хоріону фетусів людини від 5 до 12 тижнів гестації, які загинули внаслідок медичного абортів в випадках, коли вагітність переривали за соціальними показниками, при відсутності патології розвитку чи інфікованості фетуса та письмової інформованої згоди жінки - донора. Вилучені тканини ембріофетального походження переносять в стерильне транспортне середовище розчину Хенкса з антибіотиком. В стерильних умовах тканини сепарують та гомогенізують в розчині Хенкса. Отримані суспензії клітин піддають фільтрації та кріоконсервують. Як кріопротектор використовують диметилсульфоксид. Далі готові клітинні суспензії розливають в кріопробірки об'ємом 0,3-1,0 мл. Кріоконсервування суспензій стовбурових клітин проводять у камері програмного заморожувача за визначеною програмою. Таке кріоконсервування забезпечує практично необмежене довгострокове зберігання вказаних суспензій, дозволяє протягом необхідного часу дослідити препарат у вигляді клітинної суспензії на бактеріологічну та вірусологічну безпеку, визначити якісні та кількісні показники клітинної суспензії, сформувати банк клітинних суспензій стовбурових клітин, відповідно до визначених вимог до клітинного препарату.

При формуванні банку клітинних суспензій з тканин ембріофетального походження для лікування хворих на ЦД1, суспензія стовбурових клітин з фетальної печінки, суспензія стовбурових клітин з фетальних нирок та суспензія стовбурових клітин з хоріону повинні мати такі параметри: вміст ядровмісних клітин (підраховують загальну кількість ядровмісних клітин, в одиниці об'єму за допомогою клітинного аналізатора чи візуально під мікроскопом в лічильній камері) повинен становити не менше за  $36,18 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення для клітин з фетальної печінки, не менше за  $3,14 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення для клітин з фетальних нирок та не менше  $5,29 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення для клітин з хоріону; вміст живих клітин після кріоконсервування - не менше 70 %. Суспензії, що містять стовбурові клітини з фетальної печінки, стовбурові клітини з фетальних нирок та стовбурові клітини з хоріону, зберігають в кріобанку в рідкому азоті при температурі - 196 °C.

Пробірки, що містять суспензію кріоконсервованих стовбурових клітин з фетальної печінки, суспензію кріоконсервованих стовбурових клітин з фетальних нирок та суспензію кріоконсервованих стовбурових клітин з хоріону, безпосередньо перед введенням виймають з рідкого азоту, занурюють у водяну баню при температурі +37 °C та витримують до появи рідкої фази. Подальші маніпуляції проводять при кімнатній температурі з суворим дотриманням правил асептики. Час перебування вказаних розморожених суспензій стовбурових клітин при кімнатній температурі не повинен перевищувати 10 хвилин.

При цьому перед введенням здійснюють додатковий контроль якості суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки, суспензії стовбурових клітин з фетальних нирок та суспензії стовбурових клітин з хоріону, зокрема, проводять мікроскопію та здійснюють підрахунок кількості життєздатних клітин за допомогою автоматичного клітинного аналізатора.

Перед початком проведення комплексного лікування хворих на ЦД1 шляхом введення розморожених після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки, суспензії стовбурових клітин з фетальних нирок та суспензії стовбурових клітин з хоріону виконують клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження стану хворого та здійснюють контроль активності патологічного процесу за отриманими результатами.

Одночасно з введенням суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки та введенням суспензій стовбурових клітин з фетальних нирок та хоріону проводять стандартну медикаментозну терапію. При цьому як стандартну медикаментозну терапію призначають

введення гіпоглікемічних препаратів, інсулінотерапію, дієтотерапію (низьковуглеводна дієта) та призначають лікувальну фізкультуру.

Далі перед введенням суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки з метою запобігання виникненню алергічних реакцій під час лікування виконують премедикацію шляхом внутрішньовенного введення 10 мг димедролу і 30 мг преднізолону через систему для переливання крові. Після чого, разом із фізіологічним розчином натрію хлориду, вводять розморожену після кріоконсервації суспензію стовбурових клітин з фетальної печінки шляхом внутрішньовенного введення зі швидкістю 20-40 крапель за хвилину. При цьому об'єм лікувальної дози суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки для одного введення підбирають індивідуально, але не менше за 0,1 мл, з кількістю ядровмісних клітин не менше за  $36,18 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення. Суспензію стовбурових клітин з фетальних нирок вводять підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,6 мл, з кількістю ядровмісних клітин не менше за  $3,14 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення. Суспензію хоріону вводять підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,7 мл, з кількістю ядровмісних клітин не менше  $5,29 \times 10^6$  в 1 мл.

Після введення розморожених після кріоконсервації суспензій стовбурових клітин з фетальної печінки, фетальних нирок та хоріону хворий знаходиться під спостереженням.

Причому через 6 місяців після проведення лікування здійснюють контроль проявів патологічного процесу за клінічними, лабораторними та інструментальними показниками. При цьому точки спостереження вибирають згідно з протоколом клінічного застосування препарату з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин, розробленим на основі клінічного досвіду.

Відповідно до способу комплексного лікування хворих на ЦД1, що заявляється, було проліковано 32 хворих, основна група, на фоні стандартної терапії в стабільних дозах. Контрольну групу склали 30 осіб з ЦД1, пролікованих лише стандартною медикаментозною терапією.

Середній вік хворих основної групи складав  $23,0 \pm 0,7$  року, тривалість ЦД1  $15,1 \pm 2,6$  року, в контрольній групі середній вік становив  $23,2 \pm 0,5$ , тривалість ЦД1  $14,9 \pm 2,8$  року ( $p > 0,05$ ). Ефективність лікування хворих на ЦД1 оцінювали на основі динамічних змін лабораторних показників на фоні стабільної базисної терапії з точки зору впливу на рівні МАУ та співвідношення альбуміну/креатиніну.

Як видно з Табл., через 6 місяців після комплексного лікування із включенням суспензій фетальних стовбурових клітин виявлено суттєві позитивні зміни показників: рівень альбумінурії знизився в 1,4 разу ( $p < 0,001$ ), співвідношення альбумін/креатинін в 1,7 разу ( $p < 0,05$ ). Варто зазначити, що у 8 пацієнтів основної групи рівень альбуміну в добовій сечі зменшився до рівня нормальних значень. В групі контролю також відбувались позитивні зміни зазначених показників, однак різниця виявилась недостовірною, у жодного хворого рівень альбуміну в сечі не досяг референтних величин.

Таблиця

Зміни показників функції нирок у хворих на ЦД1 ( $M \pm m$ )

Показник	Хворі, які отримували ФСК, n=32		Хворі, які не отримували ФСК, n=30		p між групами через 6 міс.
	вихідний рівень	через 6 міс.	вихідний рівень	через 6 міс.	
Альбумін, мг/добу	$218,91 \pm 8,77$	$160,63 \pm 13,89^{**}$	$204,03 \pm 10,99$	$195,43 \pm 9,09$	$< 0,05$
Альбумін/креатинін, мг/ммоль	$28,65 \pm 3,72$	$17,25 \pm 2,64^*$	$27,12 \pm 3,45$	$25,64 \pm 2,98$	$< 0,05$

Примітки. \*  $< 0,05$ , \*\*  $< 0,001$ , порівняно з вихідними значеннями.

При порівнянні лабораторних показників двох груп через 6 місяців після лікування виявлена достовірна різниця рівнів альбумінурії, співвідношення альбумін/креатиніну ( $p < 0,05$  для всіх). Причому рівень альбуміну в сечі в основній групі був в 1,2 разу менший, ніж в контрольній групі, а співвідношення альбумін/креатинін - в 1,5 разу.

Переносимість внутрішньовенного і підшкірного введення суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки, фетальних нирок та хоріону у хворих на ЦД1 була задовільною.

В жодному випадку не спостерігали розвиток алергічної, тяжкої гіпо- чи гіперглікемічної реакції, реакції відторгнення.

Отже, використання препаратів з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин в комплексному лікуванні хворих на ЦД1 позитивно впливає на ступінь альбумінурії та може розглядатись як метод профілактики розвитку мікро- та макроваскулярних ускладнень.

Джерела інформації:

1. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И. и др. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. - К.: Медкнига, 2014. - 192 с.

2. Pugliese A. The multiple origins of type 1 diabetes // Diabet Med. - 2013. - Vol. 30. - P. 135-146.

3. Маммадгасанов Р.М., Маммадова Г.Г. Микроальбуминурия как ранний диагностический маркер осложнений сахарного диабета // Ліки України. - 2015. - № 4(25). - С. 82-84.

4. Іванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря. - Донецьк: Заславський А.Ю., 2012. - 396 с.

5. Бельчина Ю.Б., Соколова Л.К., Тронько М.Д. Мікроальбумінурія як показник генералізованої дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет 1 типу та метаболічну кардіоміопатію // Медицина транспорту України. - 2015. - № 3. - С. 17-21.

6. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes // Diabetes care. - 2016. - Vol. 39. - Suppl.1.

7. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 29. - P. 977-986.

8. Volpe M. Microalbuminuria Screening in Patients With Hypertension: Recommendations for Clinical Practice. Int J Clin Pract 2008; 62 (1): 97-108.

9. The ONTARGET Investigators N Engl J Med 2008; 358:1547-1559.

10. Agarwal R., Curley T.M. Role of statins in chronic kidney disease. Am J Med Sci, 2005; 330: 69-81.

11. Zeeuw D. de Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials". 2010 European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010.

12. Shiroy A., Yoshikawa M., Yokota H. et al. Identification of insulin-producing cells derived from embryonic stem cells by zinc-chelating dithizone // Stem Cells. - 2002. - Vol. 20, N4. - P. 284-292.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб комплексного лікування цукрового діабету 1 типу, що включає приготування та введення кріоконсервованого препарату з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин, який **відрізняється** тим, що виготовляють та вводять щонайменше три препарати у вигляді розмороженої після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин, виділених з матеріалу фетусу людини 5-12 тижня гестації, одна з яких містить стовбурові клітини з фетальної печінки, друга суспензія містить стовбурові клітини з фетальних нирок, а третя суспензія містить стовбурові клітини з хоріону, причому суспензію стовбурових клітин з фетальної печінки вводять шляхом внутрішньовенного введення в об'ємі, не меншому за 0,1 мл, з кількістю ядровмісних клітин не менше за  $36,18 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення, суспензію стовбурових клітин з нирок вводять підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,6 мл, з кількістю клітин не менше за  $3,14 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення, а суспензію стовбурових клітин з хоріону вводять підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,7 мл, з кількістю клітин не менше  $5,29 \times 10^6$  в 1 мл за одне введення, причому вказані суспензії стовбурових клітин вводять одночасно з проведенням стандартної медикаментозної терапії, а перед введенням суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки додатково виконують премедикацію.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як стандартну медикаментозну терапію призначають введення гіпоглікемічних препаратів, інсулінотерапію, дієтотерапію та призначають лікувальну фізкультуру.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що суспензію стовбурових клітин з фетальної печінки вводять разом із фізіологічним розчином натрію хлориду зі швидкістю 20-40 крапель за хвилину.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що премедикацію виконують шляхом внутрішньовенного введення 10 мг димедролу і 30 мг преднізолону.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що перед введенням розморожених після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки, суспензії стовбурових клітин з



фетальних нирок та суспензії стовбурових клітин з хоріону додатково виконують клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження стану хворого.

- 5 6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що перед проведенням лікування та через 6 місяців після введення розморожених після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки, суспензії стовбурових клітин з фетальних нирок та суспензії стовбурових клітин з хоріону здійснюють контроль активності патологічного процесу за клінічними, лабораторними та інструментальними показниками.

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601