

Міністерство охорони здоров'я України
Координаційний центр трансплантації органів, тканин та клітин МОЗ України
Український центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної
роботи МОЗ України

**Оптимізація дозування
мезенхімальних стовбурових клітин
при використанні в терапії різних
патологічних станів та організація
надання медичної допомоги**

Методичні рекомендації

Видання друге

Київ - Тернопіль
2024

Затверджено на засіданні вченої ради Координаційного центру трансплантації органів, тканин та клітин МОЗ України (протокол № 8 від 21.12.2021 р.)

Установи-розробники:

- ¹ Координаційний центр трансплантації органів, тканин та клітин МОЗ України.
² Чорноморський національний університет імені Петра Могили, кафедра гігієни, соціальної медицини, громадського здоров'я та медичної інформатики.
³ ГО «Українська асоціація медичної інформації»

Укладачі:

- ¹ канд. мед. наук Паляниця С. С. (044) 408-20-75
² д. мед. н, професор Горбань А. Є. (050) 618 11-60
¹ канд. біол. наук Лобинцева Г. С. (044) 408-20-75
¹ канд. мед. наук Соколов М. Ф. (044) 408-20-75
¹ вч. секретар Панченко Л. А. (044) 408-20-75
¹ ст. н. с. Немтінов П. І. (044) 408-20-75
³ Мислицький О. В. (050) 989-14-30

Рецензенти:

Гольцев О. М. — академік НАН України, директор Міжвідомчого наукового центру кріобіології і кріомедицини НАН, АМН та МОЗ України.

Захараш М. П. — член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор.

Грузева Т. С. — академік НАН вищої освіти України, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри соціальної медицини та громадського здоров'я Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

О-60 Оптимізація дозування мезенхімальних стовбурових клітин при використанні в терапії різних патологічних станів та організація надання медичної допомоги — Методичні рекомендації / Паляниця С. С., Горбань А. Є., Лобинцева Г. С. та ін./ Видання 2-ге. — Тернопіль : КРОК, 2024. — 50 с.
ISBN 978-617-692-877-5

Методичні рекомендації розроблені в рамках науково-дослідної роботи “Визначення критеріїв та показників безпеки і якості гемопоетичних стовбурових клітин у лікуванні хворих з онкогематологічними захворюваннями” (№ державної реєстрації 0120U000230, термін виконання 2020–2022 рр.), що виконується в КЦТОТК. Дослідниками проаналізовано джерела вітчизняної та зарубіжної рецензованої наукової медичної інформації з питань терапевтичного застосування мезенхімальних стовбурових клітин.

Методичні рекомендації призначені для управлінців у сфері охорони здоров'я і може використовуватись для створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі охорони здоров'я України.

Методичні рекомендації видаються вперше в Україні.

УДК 616-022.6-085:611-018.1

Зміст

Зміст	3
Визначення термінів	4
Перелік умовних скорочень	7
Вступ	8
РОЗДІЛ 1	
1.1. Типи стовбурових клітин та їх характеристики	10
1.2. Перспективи використання мезенхімальних стовбурових клітин	13
1.3. Мета, матеріали та методи досліджень	13
РОЗДІЛ 2	
2.1. Структура та оцінювання систематичного огляду клінічних досліджень	15
2.2. Оцінка за Шкалою градації доказів і сили рекомендацій	17
2.3. Оцінка за співвідношенням безпечність/ефективність ..	20
РОЗДІЛ 3	
3.1. Місце оптимізації дозування мезенхімальних стовбурових клітин у “Життєвому циклі” медико-технологічних документів	27
3.2. Проектування клінічного маршруту пацієнта	28
РОЗДІЛ 4	
Висновки	34
РОЗДІЛ 5	
Список літературних джерел	36
РОЗДІЛ 6	
6.1. Шкала градації доказів та сили рекомендацій	46
6.2. Реферативна інформація щодо джерел походження та механізмів дії МСК	47

Визначення термінів

БТЛ — біотехнологічна лабораторія, структурний підрозділ Банку пуповинної крові.

Банк пуповинної крові — суб'єкт господарювання, що надає послуги з переробки, маркування, консервування, тестування, зберігання та реалізації продуктів та/або препаратів пуповинної крові, інших тканин і клітин організму людини.

Доказова медицина — сумлінне, точне і свідоме використання кращих результатів клінічних досліджень для вибору лікування конкретного пацієнта.

Медико-технологічні документи — узагальнена назва клінічних настанов, адаптованих клінічних настанов, стандартів медичної допомоги, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, нових клінічних протоколів медичної допомоги, що затверджуються наказами Міністерства охорони здоров'я України (крім клінічних настанов) та можуть впроваджуватися шляхом розробки клінічних маршрутів пацієнта при наданні медичної допомоги.

Клінічна настанова — документ, що є джерелом інформації про найкращу медичну практику та містить систематизовані положення стосовно медичної та медико-соціальної допомоги, розроблені з використанням методології доказової медицини на основі підтвердження їх надійності та доведеності, і має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях.

Стандарт медичної допомоги — організаційний документ, який відповідає вимогам доказової медицини і містить критерії якості медичної допомоги, які використовуються для контролю за діяльністю системи охорони здоров'я та акредитації ЗОЗ.

Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги — документ, що розробляється на основі клінічної настанови

з урахуванням можливостей системи охорони здоров'я, за наявності стандарту медичної допомоги — відповідно до нього; визначає процес надання медичної допомоги, обсяг та її результати при певному захворюванні; затверджується Міністерством охорони здоров'я України; містить вимоги до структури, процесу та результату медичної допомоги, також містить індикатори для клінічного аудиту.

Клінічний маршрут пацієнта — алгоритм руху пацієнта структурними підрозділами ЗОЗ (або різних закладів охорони здоров'я), які залучені до надання допомоги при конкретному стані або захворюванні.

Систематичний огляд клінічних досліджень — ефективна наукова технологія виявлення й узагальнення даних про ефективність втручань, що дозволяє оцінити придатність до узагальнення і надійність результатів клінічних досліджень та виявити дані, які не узгоджуються.

Клінічний аудит — процес поліпшення якості медичної допомоги за допомогою систематичної перевірки наданої медичної допомоги з використанням чітко сформульованих критеріїв і з подальшим внесенням змін. На основі перевірки і ретроспективної оцінки елементів **структури, процесу і результату** медичної допомоги визначаються заходи, необхідні для підвищення якості на **індивідуальному, колективному або організаційному рівнях**.

Клінічний індикатор якості медичної допомоги — кількісний або якісний показник, відносно якого існують докази чи консенсус щодо його безпосереднього впливу на якість медичної допомоги; визначається ретроспективно.

Моніторинг — періодичний або безперервний систематичний процес збору інформації щодо результативності клінічної або неклінічної діяльності, роботи чи систем.

Оцінка — систематичне вивчення впливу на досліджуваний об'єкт/процес, а також дослідження процесу реалізації за-

ходів або їх наслідків для розробки рекомендацій з подальшої оптимізації діяльності, підвищення її ефективності та результативності.

Клінічний індикатор якості медичної допомоги — кількісний або якісний показник, відносно якого існують докази чи консенсус щодо його безпосереднього впливу на якість медичної допомоги; визначається ретроспективно.

Перелік умовних скорочень

- ПЯ/ПР** — побічні явища/ побічні реакції
- ЗОЗ** — заклад охорони здоров'я
- МСК** — мезенхімальні стовбурові (стромальні) клітини
- ESCs** — ембріональні стовбурові клітини
- HSCs** — гемопоетичні стовбурові клітини
- CLP** — спільний лімфоїдний попередник
- iPSCs** — індуковані плюрипотентні клітини
- UCB-HSCs** — гемопоетичні стовбурові клітини з пуповинної крові
- UCB** — пуповинна кров
- NSCs** — нейрональні стовбурові клітини
- HLA** — головний комплекс гістосумісності
- HCV** — вірус гепатиту С
- HBV** — вірус гепатиту В
- HIV1/2** — вірус імунодефіциту людини 1/2 типу
- HBsAg** — поверхневий антиген вірусу гепатиту В
- HBeAg** — HBe-антиген вірусу гепатиту В
- HBcAg** — HB-core антиген вірусу гепатиту В
- АлАТ** — аланінамінотрансфераза
- АсАТ** — аспартатамінотрансфераза
- ГГТ** — гамма-глутамілтранспептидаза
- АЧТЧ** — активований частковий тромбoplastиновий час
- МНВ** — міжнародне нормалізоване відношення
- УЗД** — ультразвукова діагностика
- IgG** — імуноглобуліни G
- IgM** — імуноглобуліни M

Вступ

Актуальність даної проблеми обумовлена забезпеченням права пацієнтів на якісну медичну допомогу шляхом отримання реципієнтами для трансплантації безпечних та якісних препаратів мезенхімальних стовбурових клітин.

У сучасній медичній практиці одними з головних трендів при виборі методу лікування та застосуванні того чи іншого лікарського засобу є наявність доведеної інформації про його безпечність для пацієнта і визначеність з оптимальним дозуванням при використанні для лікування різних патологічних станів.

З огляду на це, найбільшу перспективу безпечного використання мають дорослі стовбурові клітини, зокрема мезенхімальні стовбурові клітини.

Дослідниками проаналізовано джерела вітчизняної та зарубіжної рецензованої наукової медичної інформації з питань терапевтичного застосування мезенхімальних стовбурових клітин. Характерною особливістю проаналізованих даних було те, що вони відображали кращу медичну практику, водночас не містили системного підходу до визначення оптимальних доз препарату МСК за співвідношенням ефективність/безпечність. Також була практично відсутня інформація про клінічні маршрути пацієнтів та організацію логістичної підтримки користувачів.

Зазначені перспективи використання мезенхімальних стовбурових клітин та фактична відсутність вітчизняних розробок за цим напрямом обґрунтовують актуальність проведення нашого дослідження.

Методична розробка призначена для управлінців у сфері охорони здоров'я і може використовуватись для створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі охорони здоров'я України.

Методичні рекомендації розроблені в рамках науково-дослідної роботи “Визначення критеріїв та показників безпеки і якості гемопоетичних стовбурових клітин у лікуванні хворих з онкогематологічними захворюваннями” (№ державної реєстрації 0120U000230, термін виконання 2020–2022 рр.), що виконується в КЦТОТК.

Методичні рекомендації видаються вперше в Україні.

Розділ 1

1.1. Типи стовбурових клітин та їх характеристики

Уперше феномен генерування всіх ліній клітин крові з само-відновлюваної популяції гемопоетичних клітин кісткового мозку був відкритий Джеймсом Тіллом та Ернестом Мак-Каллоком на початку 1960-х років. Ці клітини були названі “стовбуровими клітинами”.

На даний час проведено значний обсяг досліджень, що надало змогу визначити патологічні стани людини, при яких застосування стовбурових клітин призводить до досягнення значного терапевтичного ефекту (<https://parentsguidecordblood.org/en/diseases>). До цих захворювань віднесені: лейкемії, мієлодиспластичний синдром, лімфоми, анемії, спадкові захворювання еритроцитів та тромбоцитів, тяжкі спадкові комбіновані імунodefіцити, спадкові нейтропенії, мієлопроліферативні захворювання, фагоцитарні порушення, рак кісткового мозку, солідні пухлини, мукополісахаридози, лейкодистрофічні порушення, порушення нервової системи, аутоімунні захворювання, серцево-судинні захворювання, діабет, генетичні та метаболічні порушення, захворювання опорно-рухового апарату тощо.

Слід зазначити, що стовбурові клітини не є однорідними, їм притаманні певні характеристики (*Nagwa El-Badri, 2020*): неспеціалізованість і недиференційованість; відмінна здатність до самооновлення і можливість проходити тривалі періоди поділу як *in vitro*, так і *in vivo*; здатність диференціюватись в різні спеціалізовані клітини і клітинні лінії під певними фізіологічними,

патологічними і/або експериментальними впливами; здатність до асиметричного поділу на дві неідентичні дочірні клітини з відмінною та різною долею.

Також стовбурові клітини поділяють за здатністю до подальшої диференціації на тотипотентні, плюрипотентні, мультипотентні, олігопотентні й уніпотентні клітини і за типами відповідно до походження, що наведено на рисунку 1.

Стовбурові клітини також визначають як аутологічні, що продукуються у власному організмі майбутнього реципієнта, та аlogenні, чи донорські.



Рис. 1.

Крім того, важливими характеристиками стовбурових клітин є різна здатність до спонтанної онкогенної трансформації та формування імунної відповіді у реципієнта. Зазначені характеристики слід відносити до ризикоутворюючих при виборі підходів до застосування. Порівняння характеристик різних типів стовбурових клітин наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Тип клітини	Ембріональні стовбурові клітини (ESCs)	Дорослі стовбурові клітини (HSCs, MCK, NSCs)	Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSCs)
Походження	Плюрипотентні клітини, які походять з внутрішньої клітинної маси бластоцист	Мультипотентні клітини, які походять з дорослих тканин	Соматичні клітини перепрограмовані в ембріоноподібні плюрипотентні стовбурові клітини
Здатність до самооновлення	Висока	Обмежена	Висока
Потенціал	Плюрипотентні	Мультипотентні	Плюрипотентні
Здатність до диференціації	Може диференціюватись у клітини будь-якого з трьох зародкових листків	Обмежена лінійна диференціація	Може диференціюватись у клітини будь-якого з трьох зародкових листків
Спонтанна онкогенна трансформація	Присутня	Відсутня	Присутня
Імунна відповідь	Присутня	Присутня	Присутня
Етичні проблеми	Так	Ні	Мінімальні

Виходячи з вищенаведених даних, мінімальні ризики при терапевтичному застосуванні притаманні дорослим стовбуровим клітинам (HSCs, MСК, NSCs). Водночас ця група характеризується обмеженою здатністю до самооновлення, що пов'язано з походженням із “дорослих тканин”.

1.2. Перспективи використання мезенхімальних стовбурових клітин

У сучасній медичній практиці одними з головних трендів при виборі методу лікування та застосуванні того чи іншого лікарського засобу є наявність доведеної інформації про його безпечність для пацієнта та визначеність з оптимальним дозуванням при використанні для лікування різних патологічних станів.

З огляду на це, найбільшу перспективу безпечного використання мають дорослі стовбурові клітини, зокрема МСК.

Дослідниками було проаналізовано 142 джерела вітчизняної та зарубіжної рецензованої наукової медичної інформації з питань терапевтичного застосування МСК. Характерною особливістю проаналізованих даних було те, що вони відображали кращу медичну практику, та водночас не містили системного підходу до визначення оптимальних доз препарату МСК за співвідношенням ефективність/безпечність. Також була практично відсутня інформація про клінічні маршрути пацієнтів та організацію логістичної підтримки користувачів.

Зазначені перспективи використання МСК та фактична відсутність вітчизняних розробок за цим напрямом обґрунтовують актуальність проведення нашого дослідження.

1.3. Мета, матеріали та методи досліджень

▼ **Мета дослідження:**

- визначити нозологічні форми та патологічні стани, при лікуванні яких можливо здійснити достовірний розрахунок оптимального дозування МСК за співвідношенням ефективність/безпечність та оцінити можливості вітчизняних організаційних форм медичної допомоги для терапевтичного застосування МСК.

▼ **Об'єкти досліджень:**

- міжнародний і вітчизняний досвід надання медичної допомоги з використанням МСК, що наведений у рецензованих наукових фахових виданнях;
- медико-технологічні документи зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України;
- клінічні маршрути пацієнта на рівні закладу охорони здоров'я.

▼ **Методи дослідження:**

- бібліосемантичний; медико-статистичний, прогнозування, методи системного підходу та системного аналізу, моделювання.

Розділ 2

2.1. Структура та оцінювання систематичного огляду клінічних досліджень

Метою систематичного огляду клінічних досліджень було визначення нозологічних форм, патологічних станів та видів медичних втручань, по відношенню до яких ефективність застосування МСК є максимально доведеною, з подальшим визначенням оптимальних застосовуваних у клінічній практиці доз МСК при різних захворюваннях і станах.

Дані, що досліджувалися, було структуровано за наступними категоріями:

- нозологічна форма;
- дизайн дослідження;
- кількість об'єктів у досліджуваній групі;
- віковий діапазон;
- оцінка дизайну;
- джерело походження клітин;
- вид клітин;
- використані дозування;
- спосіб застосування;
- ідентифікатор дослідження.

Первинний збір даних було проведено з використанням реєстру *ClinicalTrials.gov*. Було відібрано дослідження, для котрих існують результати, опубліковані у реєстрі або в рецензованих наукових журналах, що індексуються наукометричними базами. Для всіх нозологічних форм було проведено додатковий пошук за базами клінічних досліджень *EU Clinical Trials register* та *ICTRP Search Portal*.

При проведенні оцінки зібраних даних було зазначено відсутність доступу до первинних даних досліджень, значну гетерогенність досліджуваних популяцій, інтервенцій та дизайну досліджень, а отже, і неможливість об'єднання даних для побудови кривої дозозалежної ефективності для окремих патологічних станів.

Для систематизації та оцінки доведеності даних по кожній нозологічній формі, патологічному стану чи виду медичного втручання, нами було застосовано Шкалу градації доказів та сили рекомендацій (далі — Шкала), що міститься у додатках до цих Методичних рекомендацій. Зазначена Шкала отримала широке використання через її застосування при розробці та впровадженні стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, що регламентовано відповідним наказом МОЗ України.

Через відсутність даних для побудови кривої дозозалежної ефективності визначення медіанної ефективної дози (достатній ефект у 50 % популяції) і перевіркою даних з безпеки та токсичності не було застосовано.

Для вироблення рішення щодо оптимального дозування було оцінено вторинні (похідні від первинних) дані з безпеки та ефективності, отримані у ході відібраних досліджень. Інтервенції, результати застосування яких не були опубліковані (ефективність та/або безпека) були виключені з аналізу. Якщо для певної нозологічної форми не було доведено ні сприятливого профілю безпеки, ні ефективності терапії, досліджувана доза не включалась в оптимальні дозування.

Мінімальне ефективне дозування визначалось через доведену ефективність за кінцевими точками, при мінімальній кількості (або відсутності) ПЯ/ПР за опублікованими результатами в реєстрах клінічних досліджень або в рецензованих виданнях. Якщо більше дозування не мало вищої ефективності, оптимальним вважалось мінімальне ефективне дозування. Якщо вище дозування, при співставних даних з безпеки, мало вищу ефективність, воно оцінювалось як оптимальне.

При наявності співставних даних з безпеки і ефективності для певної нозологічної форми різних доз, рішення про оптимальну дозу приймалось методом оцінки дизайну дослідження: перевага надавалась подвійним (та більше рівнів засліплення), сліпим, контрольованим (плацебо/активний компаратор), рандомізованим дослідженням. Серед двох досліджень зі співставними результатами та дизайном, проте різними досліджуваними інтервенціями для співставних популяцій, перевага надавалась дослідженням, що включали більше суб'єктів у популяцію.

2.2. Оцінка за шкалою градації доказів і сили рекомендацій

Нами було відібрано 28 нозологічних форм, за якими є найбільша кількість завершених наукових досліджень про використання МСК, дані про які розміщено у відкритих джерелах наукової медичної інформації, наведених у пункті 2.1. Зазначені дослідження відрізняються дизайном, кількістю досліджуваних об'єктів, наявністю контрольних груп тощо. Таким чином, дані неоднорідні і з різним ступенем доведеної результатів.

У таблиці 2 наведено результати оцінки з використанням Шкали, відносно до різних нозологічних форм, патологічних станів та видів медичних втручань.

За результатами оцінки за Шкалою, наведеними у таблиці 2, дослідження розподілилися на три групи градації сили рекомендацій: В; С; D.

До групи "В", з даними досліджень, що можуть екстраполюватися на цільову популяцію, увійшли загалом 14 нозологічних форм, патологічних станів та видів медичних втручань; це: критична ішемія нижніх кінцівок, діабетична виразка, трансплантація нирок, ушкодження суглобового хряща, стан після меніск-

Таблиця 2

Нозологія	Дизайн	Оцінка
Бульозний епідермоліз	1–2 фаза, одногрупове відкрите	D
Критична ішемія нижніх кінцівок	1–2 фаза, потрійне сліпе рандомізоване, плацебо-контрольоване	B
Еректильна дисфункція	1 фаза, одногрупове відкрите	D
Остеоартрит	1–2, тригрупове, контрольоване (активний компаратор)	C
Цукровий діабет тип 1	Рандомізоване відкрите, контрольоване (активний компаратор)	C
Цукровий діабет тип 2	1–2 фаза, одногрупове відкрите	D
Діабетична виразка	1–2 фаза, подвійне сліпе рандомізоване, контрольоване (плацебо)	B
Хімічний опік рогівки	2 фаза, одногрупове відкрите	D
Лімбічна недостатність рогівки	1 фаза, подвійне сліпе рандомізоване, контрольоване (активний компаратор)	C
Синдром Ашермана	Одногрупове відкрите	D
Внутрішньоматкові спайки	Одногрупове відкрите	D
Трансплантація нирок	1–2 фаза, однорівневе сліпе, рандомізоване, контрольоване (плацебо)	B
Ушкодження суглобового хряща	3 фаза, двогрупове відкрите, контрольоване (активний компаратор)	B
Стан після менісектомії	1–2 фаза, потрійне сліпе рандомізоване тригрупове, контрольоване (активний компаратор)	B
Дегенеративне захворювання міжхребцевих дисків	2 фаза, подвійне сліпе рандомізоване чотиригрупове, контрольоване (активний компаратор)	B

Нозологія	Дизайн	Оцінка
Пошкодження рота-торної манжети плеча	Одногрупове відкрите	C
Стареча слабкість	1–2 фаза, подвійне сліпе рандомізоване, контрольоване (плацебо)	B
Ревматоїдний артрит	2–3 фаза, відкрите двогрупове рандомізоване, контрольоване (плацебо)	B
Ідіопатичний легеневий фіброз	1–2 фаза, відкрите двогрупове рандомізоване, контрольоване (плацебо)	C
COVID-19, ГРДС	1–2 фаза, подвійне сліпе рандомізоване, контрольоване (плацебо)	C
COVID-19, важкий перебіг	2 фаза, 4-рівневе сліпе рандомізоване, контрольоване (плацебо)	B
Цироз печінки	1–2 фаза, відкрите двогрупове рандомізоване, контрольоване (плацебо)	B
Гострий інфаркт міокарда	2 фаза, 4-рівневе сліпе рандомізоване, контрольоване (плацебо)	B
Дилатаційна кардіоміопатія	1–2 фаза, двогрупове рандомізоване із засліпленим суб'єктом, контрольоване (активний компаратор)	D
Ішемічна кардіоміопатія	1–2 фаза, подвійне сліпе рандомізоване тригрупове, контрольоване (плацебо)	B
Неішемічна кардіоміопатія	2 фаза, двогрупове рандомізоване із засліпленим суб'єктом, контрольоване (плацебо)	C
Ішемічна серцева недостатність	2 фаза, чотирирівневе сліпе рандомізоване чотиригрупове, контрольоване (плацебо)	B
Серцева недостатність	2–3 фаза, рандомізоване двогрупове із засліпленим суб'єктом, контрольоване (стандартне лікування)	B

ектомії, дегенеративне захворювання міжхребцевих дисків, стареча слабкість, ревматоїдний артрит, важкий перебіг COVID-19, цироз печінки, гострий інфаркт міокарда, ішемічна кардіоміопатія, ішемічна серцева недостатність, серцева недостатність.

До групи "С", за даними досліджень, що застосовні до цільової популяції та мають узгоджувані результати, увійшли 7 нозологічних форм та патологічних станів; це: остеоартрит, цукровий діабет 1-го типу, лімбічна недостатність рогівки, пошкодження ротаторної манжети плеча, ідіопатичний легеневий фіброз, ГРДС при COVID-19, неішемічна кардіоміопатія.

До групи "D", за даними досліджень, що мають вірогідність того, що зв'язки є причинними чи містять інформацію про неаналітичні дослідження, на кшталт повідомлення про ряд випадків чи думку експертів, увійшли 7 нозологічних форм та патологічних станів: бульозний епідермоліз, еректильна дисфункція, цукровий діабет II типу, хімічний опік рогівки, синдром Ашермана, внутрішньоматкові спайки та дилатаційна кардіоміопатія.

Таким чином, маємо нозологічні форми, патологічні стани та види медичних втручань, де визначення для застосування оптимального мінімального дозування МСК є обґрунтованим чи можливим зі значним ступенем вірогідності, й ті, при яких оптимальне мінімальне дозування МСК потребує проведення подальших досліджень високого рівня доказовості.

2.3. Оцінка за співвідношенням безпечність/ефективність

Оцінювання здійснювалося за методологією, що наведена у п. 2.1. Об'єкти дослідження було розподілено за групами відповідно до отриманих у п. 2.2 значень за Шкалою, а саме: "B", "C", "D". Також визначалося джерело походження МСК, вид клітин, оптимальне дозування.

Таблиця 3

Група за Шкалою	Нозологія	Джерело клітин	Вид клітин	Доза	Спосіб застосування	Ідентифікатор
В	Критична ішемія нижніх кінцівок	Кістковий мозок	Алогенні	2×10^6 MSC/kg	40–60 ін'єкцій у м'язи голілки ішемізованої кінцівки	NCT00883870
В	Діабетична виразка	Кістковий мозок	Аутологічні	$930 \pm 110 \times 10^6$ MSC	20 в/м ін'єкцій на глибину 0,5–1 см в основу і навколо виразки	NCT00955669
		Жирова тканина	Алогенні	1×10^6 MSC на гідрогелевій пов'язці щодня протягом щонайменше 12 тижнів	Нанесення гідрогелевої пов'язки на діабетичну виразку. Щодня змінювати пов'язку на нову протягом 12 тижнів	NCT02619877
В	Трансплантація нірок	Кістковий мозок	Алогенні	1×10^6 MSC/kg	Внутрішньовенна інфузія зі швидкістю 1 мл/хв. 4 процедури з інтервалом у місяць	NCT02561767
		Кістковий мозок	Аутологічні	1×10^6 MSC/kg	Внутрішньовенна інфузія з інтервалом в 1 тиждень	NCT00734396
В	Ушкодження судлового хряща	Пуповинна кров	Алогенні	$7,5 \times 10^6$ MSC/1,5 мл	Під час артроскопічного втручання введення безпосередньо у дефект хряща $0,5$ мл/см ²	NCT01041001

Група за Шкалою	Нозологія	Джерело клітин	Вид клітин	Доза	Спосіб застосування	Ідентифікатор
В	Стан після менісхектомії	Кістковий мозок	Алогенні	150 × 10 ⁶ MSC у 2 мл гіалуринової кислоти	Внутрішньосуглобова ін'єкція через 7–10 днів після менісхектомії	NCT00225095
В	Дегенеративне захворювання міжхребцевих дисків	Кістковий мозок	Алогенні	6 × 10 ⁶ MSC	Ін'єкції у міжхребцеві диски	NCT01290367
В	Стареча слабкість	Кістковий мозок	Алогенні	100 × 10 ⁶ MSC	Внутрішньовенна інфузія	NCT02065245
В	Ревматоїдний артрит	Кістковий мозок	Аутологічні	40 × 10 ⁶ MSC	Внутрішньосуглобові ін'єкції в обидва суглоби	NCT01873625
В	COVID-19, важкий перебіг	Пуповина	Алогенні	40 × 10 ⁶ MSC	Внутрішньовенна інфузія на 0, 3 і 6-й дні	NCT04288102
В	Цироз печінки	Пуповина	Алогенні	0,5 × 10 ⁶ MSCs/кг	3 внутрішньовенні інфузії з інтервалом в 1 місяць	NCT01220492
В	Гострий інфаркт міокарда	Пуповина	Алогенні	6 × 10 ⁶ MSC	Інфузія у коронарні судини через 5–7 днів після реперфузії	NCT01291329
В	Ішемічна кардіопатія	Кістковий мозок	Аутологічні	100 × 10 ⁶ MSC	10 трансендокардіальних ін'єкцій по 0,25/0,5 мл за допомогою Biocardia Helical Infusion Catheter	NCT00768066

Група за Шкалою	Нозологія	Джерело клітин	Вид клітин	Доза	Спосіб застосування	Ідентифікатор
B	Шемічна серцева недостатність	Кістковий мозок	Аутологічні	150 × 10 ⁶ MSC	15 трансендокардіальних ін'єкцій по 0,4 мл у лівий шлуночок за допомогою NOGA катетера	NCT02501811
B	Серцева недостатність	Кістковий мозок	Аутологічні	600 × 10 ⁶ MSC	Від 9 до 26 ендоміокардіальних ін'єкцій по 0,5 мл на відстані хоча б 0,5 см	NCT00810238
C	Остеоартрит Кістковий мозок	Пуповинна кров	Алогенні	2,5 × 10 ⁶ MSC/см2	Під час артроскопічного втручання введення безпосередньо у дефект хряща (у просвердлені отвори діаметром 2–3 мм) у дозі 2,5 × 10 ⁶ MSC/0,5 мл/см2	NCT01733186
		Кістковий мозок	Аутологічні	100 × 10 ⁶ MSC	Внутрішньосуглобова ін'єкція	NCT02123368
C	Цукровий діабет тип 1	Жирова тканина	Алогенні	1 × 10 ⁶ MSC/кг	Внутрішньовенна інфузія протягом 15–20 хв	NCT03920397
C	Лімбична недостатність рогинок	Кістковий мозок	Алогенні	Амніотичний мембранний трансплант	Трансплантація хірургічним шляхом	NCT01562002
C	Пошкодження ротаторної манжети плеча	Жирова тканина	Аутологічні	50 × 10 ⁶ MSC	Ін'єкції у вогнище ушкодження під контролем УЗД	NCT02474342

Група за Шкалою	Нозологія	Джерело клітин	Вид клітин	Доза	Спосіб застосування	Ідентифікатор
C	Ідіопатичний легеневий фіброз	Кістковий мозок	Алогенні	200 × 10 ⁶ MSC двічі з інтервалом у 7 днів	Внутрішньовенна інфузія на 400 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Лікувальний курс 1 раз на 3 місяці протягом року	NCT02594839
C	COVID-19, ГРДС	Пуповина	Алогенні	100+–20 × 10 ⁶ MSC	Дві внутрішньовенні інфузії з інтервалом у 72 години	NCT04355728
C	Нешемічна кардіоміопатія	Кістковий мозок	Алогенні	1,5 × 10 ⁶ MSC/kg	Внутрішньовенна інфузія	NCT02467387
D	Бульозний епідермоліз	Пуповинна кров	Алогенні	1–3 × 10 ⁶ MSC/kg	3 внутрішньовенні ін'єкції з інтервалом у 2 тижні	NCT04520022
D	Еректильна дисфункція	Кістковий мозок	Аутологічні	30 × 10 ⁶ MSC	Ін'єкції в печеристі тіла	NCT02344849
D	Цукровий діабет тип 2	Кістковий мозок	Аутологічні	1 × 10 ⁶ MSC/kg	Внутрішньовенна інфузія 20 мл суспензії, протягом 30 хв. Інфузія 10 мл суспензії в артерію підшлункової залози протягом 30 хв	NCT03343782
D	Хімічний опік рогівки	Кістковий мозок	Алогенні	5 × 10 ⁶ MSC	Субкон'юнктивальна ін'єкція об'ємом 0,5 мл. 1–2 процедури	NCT02325843

Група за Шкалою	Нозологія	Джерело клітин	Вид клітин	Доза	Спосіб застосування	Ідентифікатор
D	Синдром Ашермана	Пуповина	Алогенні	20×10^6 MSC	Внутрішньоматкове введення на колагеновому носії за допомогою катетера Фолея	NCT03724617
D	Внутрішньоматкові спайки	Пуповина	Алогенні	10×10^6 MSC	Внутрішньоматкове введення на колагеновому носії за допомогою катетера Фолея	NCT02313415
D	Дилатаційна кардіоміопатія	Кістковий мозок	Алогенні	100×10^6 MSC	10 трансендокардіальних ін'єкцій у лівий шлуночок за допомогою NOGA катетера	NCT01392625

Розділ 3

3.1. Місце оптимізації дозування мезенхімальних стовбурових клітин у “Життєвому циклі” медико-технологічних документів

Для моделювання процесів внесення змін щодо оптимізації дозування МСК у локальні нормативні документи ЗОЗ використана схема Життєвого циклу медико-технологічних документів, затверджена чинним Наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 “Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров’я України”.

Впровадження Медико-технологічних документів може здійснюватись шляхом розробки клінічних маршрутів пацієнтів у ЗОЗ із врахуванням кросфункціональних відносин та залучення інших ЗОЗ чи організацій, що виконують суміжні чи допоміжні функції.

На рисунку 2 представлено Життєвий цикл медико-технологічних документів з визначенням у ньому місця впровадження “4. Впровадження”.

Подальші зміни у принципах використання та дозуванні МСК, що ґрунтуються на кращій практиці або появі нових результатів наукових чи клінічних досліджень високого ступеня доказовості, можуть використовуватися після проходження етапів “5. Оцінка”, чи “9. Клінічний аудит”, чи “10. Вивчення і оцінка результатів застосування”, чи “11. Оцінка результатів” безпосередньо на етапі “6. Оновлення”.

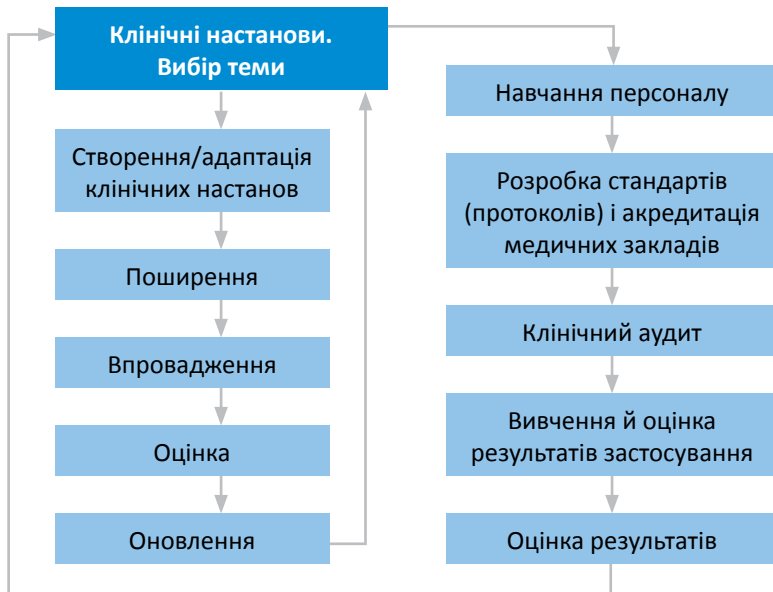


Рис. 2. Життєвий цикл” медико-технологічних документів

Слід зазначити, що відповідно до статті 44 Закону України “Основи законодавства України про охорону здоров’я” “Нові методи профілактики, діагностики, лікування та лікарські засоби, що знаходяться на розгляді в установленому порядку, але ще не допущені до використання, та незареєстровані лікарські засоби можуть використовуватися в інтересах вилікування особи лише після отримання її письмової згоди”.

3.2. Проектування клінічного маршруту пацієнта

У цьому розділі на малюнку 3 наведено схему проектування клінічного маршруту пацієнта з урахуванням кросфункціо-

нальних стосунків з установою, що здійснює функції БТЛ. Також наведено приклад деталізації завдань та перелік лабораторних досліджень при наданні медичної допомоги з використанням МСК. Зазначені завдання можливо трансформувати у функціональні обов'язки при розробці посадових інструкцій задіяних медичних працівників.

А. Запис пацієнта на прийом:

- ▶ працівник реєстратури з'ясовує основну причину звернення пацієнта;
- ▶ здійснює підбір спеціаліста для первинної консультації;
- ▶ визначає зручні дату і час для лікаря і пацієнта;
- ▶ здійснює запис пацієнта на первинну консультацію.



Рис. 3

Б. Первинна консультація.

Первинна консультація пацієнта включає в себе:

- ▶ збір анамнезу;
- ▶ ознайомлення з наявною медичною документацією пацієнта;
- ▶ фізикальне обстеження;
- ▶ інструментальне обстеження (визначення температури тіла, АТ, ЧСС, сатурації тощо);
- ▶ встановлення попереднього діагнозу;
- ▶ направлення пацієнта на додаткові лабораторні та інструментальні дослідження;
- ▶ направлення на обстеження до суміжних спеціалістів (за потреби).

В. Додаткові лабораторні та інструментальні дослідження.

Рекомендований перелік досліджень:

- ▶ швидкі тести: анти *HCV*, *HBsAg*, *Anti HBsAg*, *Anti HBeAg*, *Anti HBcAg*;
- ▶ ПЛР: антитіл до корового антигену вірусу гепатиту В (IgM та IgG), сумарних антитіл до вірусу гепатиту С, сумарних антитіл до *Treponema pallidum*, ДНК HIV1/2, ДНК HBV, РНК HCV;
- ▶ загальний аналіз крові;
- ▶ глюкоза крові;
- ▶ загальний аналіз сечі;
- ▶ біохімічний аналіз крові: білок, альбумін, С-реактивний білок, загальний білірубін, прямий білірубін, непрямий білірубін, АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, ГГТ, сечовина, креатинін, сечова кислота;
- ▶ онкомаркери: альфа-фетопротейн, канцер-ембріональний антиген, простатспецифічний антиген загальний, вільний, онкомаркер раку яєчників, молочних залоз, підшлункової залози;

- ▶ коагулограма: АЧТЧ, протромбіновий час, протромбіновий індекс за Квіком, МНВ, тромбіновий час, фібриноген;
- ▶ УЗД органів черевної порожнини, малого таза, щитоподібної залози, молочних залоз у жінок;
- ▶ інші дослідження (за потреби).

Г. Повторна консультація. Прийняття рішення щодо подальшої тактики лікування.

Під час повторної консультації лікар приймає остаточне рішення щодо можливості чи неможливості використання клітинної терапії мезенхімальними стовбуровими клітинами у конкретного пацієнта, ґрунтуючись на даних фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень.

Протипоказання до терапії мезенхімальними стовбуровими клітинами:

- ▶ активний онкологічний процес, історія лікування онкологічного захворювання протягом останніх 5 років, передраковий стан;
- ▶ вагітність та грудне вигодовування;
- ▶ нестабільний психічний стан;
- ▶ пацієнти з клінічними проявами гострого респіраторного захворювання;
- ▶ пацієнти з клінічними проявами порушення згортання крові.

У випадку наявних протипоказань необхідно відмовитись від терапії МСК.

Якщо протипоказання відсутні, лікар обирає тактику лікування відповідно до нозології та подає заявку на нарощування лікувальної дози МСК до Банку пуповинної крові.

Якщо планується застосування аутологічних стовбурових клітин, лікар здійснює забір біоматеріалу від пацієнта (кістковий мозок або жирова тканина) та передає його до БТЛ Банку пуповинної крові для нарощування терапевтичної дози МСК.

Перед забором біоматеріалу необхідно отримати від пацієнта “Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування і на проведення операції й знеболення” (форма № 003-6/о).

Д. Процедура клітинної терапії.

Медикаментозна підготовка пацієнта перед процедурою клітинної терапії

З метою попередження ускладнень під час та після процедури клітинної терапії, пацієнт перед початком процедури може отримати медикаментозну підготовку, яка включає в себе:

- антигістамінні засоби (хлорфенірамін, дексхлорфенірамін тощо);
- глюкокортикостероїди (метилпреднізолон, гідрокортизон тощо);
- прокінетики (метоклопрамід);
- парацетамол в дозі 1 г;
- антикоагулянти та ін.

Способи застосування мезенхімальних стовбурових клітин

Способи застосування мезенхімальних стовбурових клітин досить різноманітні і залежать переважно від нозології та впадоби лікаря.

Найпоширеніші з них:

- внутрішньовенна інфузія (об’єм від від 20 до 400 мл зі швидкістю 0,5–6 мл/хв);
- інтратекальні ін’єкції (об’єм 1–2 мл);
- внутрішньомозкове введення за допомогою стереотаксису;
- інтраміокардіальні ін’єкції (від 10 до 25 ін’єкцій об’ємом 0,2–0,5 мл);
- інтракоронарні ін’єкції;
- внутрішньосуглобові ін’єкції (об’єм 2–3 мл);
- внутрішньом’язові ін’єкції;
- тощо.

Особливості проведення внутрішньовенних інфузій:

- інфузію слід здійснювати у товсту вену верхньої кінцівки;
- використовувати систему для внутрішньовенного переливання крові та її компонентів;
- кожен пакет, флакон або шприц із суспензією МСК необхідно струсити перед початком застосування та повторювати цю процедуру кожні 10–15 хв інфузії, щоб попередити осідання клітин на дно флакона (пакета для інфузії);
- починати інфузію варто з повільнішого темпу протягом 10–15 хв, за відсутності серйозних реакцій — швидкість інфузії можна збільшити;
- після завершення інфузії клітинної суспензії можна провести додаткову інфузію збалансованого сольового розчину.

Ж. Післяпроцедурний супровід пацієнта

Після завершення процедури клітинної терапії слід підтримувати зв'язок з пацієнтом з метою відстеження змін у стані його здоров'я, перебігу захворювання та ефективності проведеного лікування.

Оскільки терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами не має негайного ефекту, максимальний лікувальний ефект слід очікувати за 1–6 місяців після процедури.

Розділ 4

Висновки

1. Оптимальне співвідношення ефективність/безпека притаманне саме дорослим стовбуровим клітинам (HSCs, MCK, NSCs), порівняно з іншими видами стовбурових клітин.
2. Дорослі стовбурові клітини, а саме — мезенхімальні стовбурові клітини (MCK), в тому числі з таких фетальних тканин, як плацента, пуповина (вартонові драгли), амніотична мембрана, пуповинна кров — мають перспективу широкого застосування в медичній практиці за умови організації сприятливих умов для їхнього росту у спеціалізованих біотехнологічних лабораторіях.
3. Наукові дані про результати використання мезенхімальних стовбурових клітин при лікуванні різних нозологічних форм та патологічних станів не мають системного характеру, що значно звужує арсенал методів обробки інформації.
4. Дані досліджень, що можуть екстраполюватися на цільову популяцію та по відношенню до яких можливо здійснити достовірний розрахунок мінімального оптимального дозування, стосуються 14 нозологічних форм та патологічних станів, а саме: критична ішемія нижніх кінцівок, діабетична виразка, трансплантація нирок, ушкодження суглобового хряща, стан після менісдектомії, дегенеративне захворювання міжхребцевих дисків, стареча слабкість, ревматоїдний артрит, важкий перебіг COVID-19, цироз печінки, гострий інфаркт міокарда, ішемічна кардіоміопатія, ішемічна серцева недостатність, серцева недостатність.

5. Дані досліджень, що стосуються цільової популяції та мають узгоджувані результати, по відношенню до яких можливо здійснити розрахунок мінімального оптимального дозування, стосуються тільки 7 нозологічних форм та патологічних станів, а саме: остеоартрит, цукровий діабет 1-го типу, лімбічна недостатність рогівки, пошкодження ротаторної манжети плеча, ідіопатичний легеневий фіброз, ГРДС при COVID-19, неішемічна кардіопатія.
6. Розрахунок мінімального оптимального дозування мезенхімальних стовбурових клітин для використання у терапії патологічних станів, що не увійшли до переліків, наведених у висновках 4 та 5, потребує проведення додаткових досліджень належної якості на більших вибірках пацієнтів.
7. Чинна законодавча та галузева нормативна бази надають можливість використання мезенхімальних стовбурових клітин при наданні медичної допомоги.

Список літературних джерел

1. Powell, S. B., & Silvestri, J. M. (2019). *Safety of Intratracheal Administration of Human Umbilical Cord Blood Derived Mesenchymal Stromal Cells in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants*. *The Journal of Pediatrics*. doi:10.1016/j.jpeds.2019.02.029
2. Ahn, S. Y., Chang, Y. S., Lee, M. H., Sung, S. I., Lee, B. S., Kim, K. S., Park, W. S. (2021). *Stem cells for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized controlled phase II trial*. *STEM CELLS Translational Medicine*, 10(8), 1129–1137. doi:10.1002/sctm.20–0330
3. Weiss, D. J., Segal, K., Casaburi, R., Hayes, J., & Tashkin, D. (2021). *Effect of mesenchymal stromal cell infusions on lung function in COPD patients with high CRP levels*. *Respiratory Research*, 22(1). doi:10.1186/s12931-021-01734-8
4. Adas, G., Cukurova, Z., Yasar, K. K., Yilmaz, R., Isiksacan, N., Kasapoglu, P., Karaoz, E. (2021). *The Systematic Effect of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Critical COVID-19 Patients: A Prospective Double Controlled Trial*. *Cell Transplantation*, 30, 096368972110249. doi:10.1177/09636897211024942
5. Amirdelfan, Kasra; Bae, Hyun; McJunkin, Tory; DePalma, Michael; Kim, Kee; Beckworth, William J.; Ghiselli, Gary; Bainbridge, J. Scott; Dryer, Randall; Deer, Timothy R.; Brown, Roger D. (2020). *Allogeneic Mesenchymal Precursor Cells Treatment for Chronic Low Back Pain Associated with Degenerative Disc Disease: A Prospective Randomized, Placebo-Controlled*

- 36-Month Study of Safety and Efficacy. *The Spine Journal*, (), S1529943020311414–. doi:10.1016/j.spinee.2020.10.004
6. Arantza Campo, José María González-Ruiz, Enrique Andreu, Ana B. Alcaide, María M. Ocón, Juan De-Torres, Jesús Pueyo, Rosa Cordovilla, Eva Villaron, Fermín Sanchez-Guijo, Miguel Barrueco, Jorge Nuñez-Córdoba, Felipe Prósper, Javier J. Zulueta (2021) Endobronchial autologous bone marrow–mesenchymal stromal cells in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase I trial DOI: 10.1183/23120541.00773–2020
 7. Araujo, Debora B.; Dantas, Joana R.; Silva, Karina R.; Souto, DÃ©bora L.; Pereira, Maria de FÃ¡tima C.; Moreira, Jessica P.; Luiz, Ronir R.; Claudio-Da-Silva, Cesar S.; Gabbay, Monica A. L.; Dib, Sergio A.; Couri, Carlos E. B.; Maiolino, Angelo; Rebellatto, Carmen L. K.; Daga, Debora R.; Senegaglia, Alexandra C.; Brofman, Paulo R. S.; Baptista, Leandra Santos; Oliveira, JosÃ© E. P.; Zajdenverg, Lenita; Rodacki, Melanie (2020). Allogenic Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells and Vitamin D Supplementation in Patients With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus: A 3-Month Follow-Up Pilot Study. *Frontiers in Immunology*, 11(), 993–. doi:10.3389/fimmu.2020.00993
 8. Averyanov, A., Koroleva, I., Konoplyannikov, M., Revkova, V., Lesnyak, V., Kalsin, V., Baklaushev, V. (2019). *First in human high cumulative dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline. STEM CELLS Translational Medicine*. doi:10.1002/sctm.19–0037
 9. Bartunek, Jozef; Behfar, Atta; Dolatabadi, Dariouch; Vanderheyden, Marc; Ostojic, Miodrag; Dens, Jo; El Nakadi, Badih; Banovic, Marko; Beleslin, Branko; Vrolix, Mathias; Legrand, Victor; Vrints, Christian; Vanoverschelde, Jean Louis; Crespo-Diaz, Ruben; Homsy, Christian; Tendera, Michal; Waldman, Scott; Wijns, William; Terzic, Andre (2013). *Cardiopoietic Stem Cell Therapy in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology*, 61(23), 2329–2338. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.071

10. Butler, Javed; Epstein, Stephen E; Greene, Stephen J; Quyyumi, Arshed A; Sikora, Sergey; Kim, Raymond J; Anderson, Allen S; Wilcox, Jane E; Tankovich, Nikolai I; Lipinski, Michael J; Ko, Yi-an; Margulies, Kenneth B; Cole, Robert T; Skopicki, Hal A; Gheorghiuade, Mihai (2016). *Intravenous Allogeneic Mesenchymal Stem Cells for Non-Ischemic Cardiomyopathy: Safety and Efficacy Results of a Phase II-A Randomized Trial*. *Circulation Research*, (), CIRCRESAHA.116.309717–. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309717
11. Calonge, Margarita; Pérez, Inmaculada; Galindo, Sara; Nieto-Miguel, Teresa; López-Paniagua, Marina; Fernández, Itziar; Alberca, Mercedes; García-Sancho, Javier; Sánchez, Ana; Herreras, José M. (2018). A Proof-of-Concept Clinical Trial Using Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Corneal Epithelial Stem Cell Deficiency. *Translational Research*, (), S1931524418302160–. doi:10.1016/j.trsl.2018.11.003
12. Choi, S.; Ryoo, S.-B.; Park, K. J.; Kim, D.-S.; Song, K.-H.; Kim, K. H.; Chung, S. S.; Shin, E. J.; Cho, Y. B.; Oh, S. T.; Kang, W.-K.; Kim, M. H. (2017). Autologous adipose tissue-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistulas not associated with Crohn's disease: a phase II clinical trial for safety and efficacy. *Techniques in Coloproctology*, 21(5), 345–353. doi:10.1007/s10151-017-1630-z DOI: 10.1002/sctm.19-0271
13. Cuiffo, B. G., & Karnoub, A. E. (2012). Mesenchymal stem cells in tumor development. *Cell Adhesion & Migration*, 6(3), 220–230. doi:10.4161/cam.20875
14. da Silva ML, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all postnatal organs and tissues. *J Cell Sci*. 2006;119(Pt 11):2
15. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood*. 2002;99(10):3838–43.

16. Dietz, Allan B.; Dozois, Eric J.; Fletcher, Joel G.; Butler, Greg W.; Radel, Darcie; Lightner, Amy L.; Dave, Maneesh; Friton, Jessica; Nair, Asha; Camilleri, Emily T.; Dudakovic, Amel; van Wijnen, Andre J.; Faubion, William A. (2017). Autologous Mesenchymal Stem Cells, Applied in a Bioabsorbable Matrix, for Treatment of Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease'. *Gastroenterology*, (), S0016508517354112-. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.001
17. Dozois, Eric J.; Lightner, Amy L.; Mathis, Kellie L.; Chua, Heidi K.; Kelley, Scott R.; Fletcher, Joel G.; Dietz, Allan B.; Friton, Jessica J.; Butler, Greg W.; Faubion, William A. (2019). *Early Results of a Phase I Trial Using an Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell-Coated Fistula Plug for the Treatment of Transsphincteric Cryptoglandular Fistulas. Diseases of the Colon & Rectum*, 62(5), 615–622. doi:10.1097/dcr.0000000000001333
18. Feng J, Mantesso A, Sharpe PT. Perivascular cells as mesenchymal stem cells. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(10):1441–51.
19. George, M. J., Prabhakara, K., Toledano-Furman, N. E., Wang, Y.-W., Gill, B. S., Wade, C. E., ... Cox, C. S. (2018). Clinical Cellular Therapeutics Accelerate Clot Formation. *STEM CELLS Translational Medicine*. doi:10.1002/sctm.18-0015
20. Hare, Joshua M.; DiFede, Darcy L.; Castellanos, Angela M.; Florea, Victoria; Landin, Ana M.; El-Khorazaty, Jill; Khan, Aisha; Mushtaq, Muzammil; Lowery, Maureen H.; Byrnes, John J.; Hendel, Robert C.; Cohen, Mauricio G.; Alfonso, Carlos E.; Valasaki, Krystalenia; Pujol, Marietsy V.; Golpanian, Samuel; Gherisin, Eduard; Fishman, Joel E.; Pattany, Pradip; Gomes, Samirah A.; Delgado, Cindy; Miki, Roberto; Abuzeid, Fouad; Vidro-Casiano, Mayra; Premer, Courtney; Medina, Audrey; Porras, Valeria; Hatzistergos, Konstantinos E.; Anderson, Erica; Mendizabal, Adam; Mitrani, Raul; Heldman, Alan W. (2016). *Randomized Comparison of Allogeneic Vs. Autologous Mesenchymal Stem Cells for Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy: POSEI-*

- DON-DCM Trial. Journal of the American College of Cardiology*, (), S0735109716369066–. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.009
21. Heldman, Alan W.; DiFede, Darcy L.; Fishman, Joel E.; Zambrano, Juan P.; Trachtenberg, Barry H.; Karantalis, Vasileios; Mushtaq, Muzammil; Williams, Adam R.; Suncion, Viky Y.; McNiece, Ian K.; Ghersin, Eduard; Soto, Victor; Lopera, Gustavo; Miki, Roberto; Willens, Howard; Hendel, Robert; Mitrani, Raul; Pattany, Pradip; Feigenbaum, Gary; Oskouei, Behzad; Byrnes, John; Lowery, Maureen H.; Sierra, Julio; Pujol, Mariesty V.; Delgado, Cindy; Gonzalez, Phillip J.; Rodriguez, Jose E.; Bagnó, Luiza Lima; Rouy, Didier; Altman, Peter; Foo, Cheryl Wong Po; da Silva, Jose; Anderson, Erica; Schwarz, Richard; Mendizabal, Adam; Hare, Joshua M. (2014). Transendocardial Mesenchymal Stem Cells and Mononuclear Bone Marrow Cells for Ischemic Cardiomyopathy. *JAMA*, 311(1), 62–. doi:10.1001/jama.2013.282909
 22. Herreros, M. D.; Garcia-Olmo, D.; Guadalajara, H.; Georgiev-Hristov, T.; Brandariz, L.; Garcia-Arranz, M. (2019). *Stem Cell Therapy: A Compassionate Use Program in Perianal Fistula. Stem Cells International*, 2019(), 1–6. doi:10.1155/2019/6132340
 23. Jo, Chris H.; Chai, Jee Won; Jeong, Eui Cheol; Oh, Sohee; Kim, Paul S.; Yoon, Jeong Yong; Yoon, Kang Sup (2018). *Intratendinous Injection of Autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells for the treatment of rotator cuff disease: A first-in-human trial. STEM CELLS*, (), –. doi:10.1002/stem.2855
 24. Lanzoni, G., Linetsky, E., Correa, D., Messinger Cayetano, S., Alvarez, R. A., Kouroupis, D., ... Ricordi, C. (2021). *Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID -19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. STEM CELLS Translational Medicine*, 10(5), 660–673. doi:10.1002/sctm.20–0472
 25. Lee, Jun-Won; Lee, Seung-Hwan; Youn, Young-Jin; Ahn, Min-Soo; Kim, Jang-Young; Yoo, Byung-Su; Yoon, Junghan; Kwon,

- Woocheol; Hong, In-Soo; Lee, Kyoungsoon; Kwan, Jun; Park, Keum Soo; Choi, Donghoo; Jang, Yang Soo; Hong, Mun K. (2014). *A Randomized, Open-Label, Multicenter Trial for the Safety and Efficacy of Adult Mesenchymal Stem Cells after Acute Myocardial Infarction*. *Journal of Korean Medical Science*, 29(1), 23–. doi:10.3346/jkms.2014.29.1.23
26. Liang, L., Luo, X., Zhang, J., Su, W., Zhu, W., Xie, Y., ... Liang, D. (2021). Safety and feasibility of subconjunctival injection of mesenchymal stem cells for acute severe ocular burns: A single-arm study. *The Ocular Surface*, 22, 103–109. doi:10.1016/j.jtos.2021.07.008
 27. Lim, H.-C., Park, Y.-B., Ha, C.-W., Cole, B. J., Lee, B.-K., ... Jeong, H.-J. (2021). Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell Implantation Versus Microfracture for Large, Full-Thickness Cartilage Defects in Older Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial and Extended 5-Year Clinical Follow-up. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 9(1), 232596712097305. doi:10.1177/2325967120973052
 28. Lu, Debin; Jiang, Youzhao; Deng, Wuquan; Zhang, Yan; Liang, Ziwen; Wu, Qinan; Jiang, Xiaoyan; Zhang, Ling; Gao, Fang; Cao, Ying; Chen, Bing; Xue, Yaoming (2019). Long-Term Outcomes of BMMSC Compared with BMMNC for Treatment of Critical Limb Ischemia and Foot Ulcer in Patients with Diabetes. *Cell Transplantation*, (), 096368971983517–. doi:10.1177/0963689719835177
 29. Maacha, S., Sidahmed, H., Jacob, S., Gentilcore, G., Calzone, R., Grivel, J.-C., & Cugno, C. (2020). Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stromal Cells in Angiogenesis. *Stem Cells International*, 2020, 1–12. doi:10.1155/2020/4356359
 30. Mariano Garcia-Arranz; Damián Garcia-Olmo; María Dolores Herreros; José Gracia-Solana; Héctor Guadalajara. (2019). Autologous adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistula: A randomized clinical trial

- with long-term follow-up. *STEM CELLS Transl Med.* 2019;1–7. DOI: 10.1002/sctm.19–0271
31. Molendijk, Ilse; Bonsing, Bert A.; Roelofs, Helene; Peeters, Koen C.M.J.; Wasser, Martin N.J.M.; Dijkstra, Gerard; Janneke van der Woude, C.; Veenendaal, Roeland A.; Zwaginga, Jaap-Jan; Verspaget, Hein W.; Fibbe, Willem E.; van der Meulen-de Jong, Andrea E.; Hommes, Daniel W. (2015). Allogeneic Bone Marrow-derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients with Crohn’s Disease. *Gastroenterology*, (), S0016508515008732–. doi:10.1053/j.gastro.2015.06.014
 32. Nguyen, L. T., Hoang, D. M., Nguyen, K. T., Bui, D. M., Nguyen, H. T., Le, H. T. A., ... Bui, A. V. (2021). Type 2 diabetes mellitus duration and obesity alter the efficacy of autologously transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells. *STEM CELLS Translational Medicine*, 10(9), 1266–1278. doi:10.1002/sctm.20–0506
 33. Ogata Y, Mabuchi Y, Yoshida M, Suto EG, Suzuki N, Muneta T, et al. Purified human synovium mesenchymal stem cells as a good resource for cartilage regeneration. *PloS One*. 2015;10(6)
 34. Pacini, Simone; Petrini, Iacopo (2014). Are MSCs angiogenic cells? New insights on human nestin-positive bone marrow-derived multipotent cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2(), –. doi:10.3389/fcell.2014.00020
 35. Pawan K Gupta, Anoop Chullikana, Rajiv Parakh... (2013). A double blind randomized placebo controlled phase I/II study assessing the safety and efficacy of allogeneic bone marrow derived mesenchymal stem cell in critical limb ischemia. , 11(1), 143–. doi:10.1186/1479–5876–11–143
 36. Petryk, N., & Shevchenko, O. (2020). Mesenchymal Stem Cells Anti-Inflammatory Activity in Rats: Proinflammatory Cytokine. *Journal of Inflammation Research*, Volume 13, 293–301. doi:10.2147/jir.s256932

37. Ponte AL, Marais E, Gallay N, Langonné A, Delorme B, Hérault O, et al. The in vitro migration capacity of human bone marrow Mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. *Stem Cells*. 2007;25(7):1737–45.
38. Regenerative Medicine and Stem Cell Biology Nagwa El-Badri, 2020
39. Sang Eun Lee 1, Seung-Ju Lee 1, Song-Ee Kim 1, Kinam Kim 2, Boyoung Cho 2, Kyoungwan Roh 3, Soo-Chan Kim 4 (2021). Intravenous allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *JCI Insight*. 2021 Jan 25;6(2):e143606. doi: 10.1172/jci.insight.143606.
40. Shadmanfar, Soraya; Labibzadeh, Narges; Emadedin, Mohsen; Jaroughi, Neda; Azimian, Vajiheh; Mardpour, Soura; Kakroodi, Fatemeh Abbasi; Bolurieh, Tina; Hosseini, Seyyedeh Esmat; Chehrazi, Mohammad; Niknejadi, Maryam; Baharvand, Hossein; Gharibdoost, Farhad; Aghdami, Nasser (2018). *Intra-articular knee implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in rheumatoid arthritis patients with knee involvement: Results of a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial*. *Cytotherapy*, (), S1465324 91830001X-. doi:10.1016/j.jcyt.2017.12.009
41. Shi, L., Huang, H., Lu, X., Yan, X., Jiang, X., Xu, R., ... Wang, F.-S. (2021). Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1). doi:10.1038/s41392-021-00488-5
42. Tompkins, Bryon A; DiFede, Darcy L; Khan, Aisha; Landin, Ana Marie; Schulman, Ivonne Hernandez; Pujol, Marietsy V; Heldman, Alan W; Miki, Roberto; Goldschmidt-Clermont, Pascal J; Goldstein, Bradley J; Mushtaq, Muzammil; Levis-Dusseau, Silvana; Byrnes, John J; Lowery, Maureen; Natsumeda, Makoto; Del-

- gado, Cindy; Saltzman, Russell; Vidro-Casiano, Mayra; Da Fonseca, Moisanie; Golpanian, Samuel; Premer, Courtney; Medina, Audrey; Valasaki, Krystalenia; Florea, Victoria; Anderson, Erica; El-Khorazaty, Jill; Mendizabal, Adam; Green, Geoff; Oliva, Anthony A; Hare, Joshua M (2017). *Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Aging Frailty: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. The Journals of Gerontology: Series A*, 72(11), 1513–1522. doi:10.1093/gerona/glx137
43. Vangsness, C. T.; Farr, J.; Boyd, J.; Dellaero, D. T.; Mills, C. R.; LeRoux-Williams, M. (2014). *Adult Human Mesenchymal Stem Cells Delivered via Intra-Articular Injection to the Knee Following Partial Medial Meniscectomy: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. The Journal of Bone & Joint Surgery*, 96(2), 90–98. doi:10.2106/jbjs.m.00058
44. Xu T, Lv Z, Chen Q, Guo M, Wang X, Huang F. Vascular endothelial growth factor overexpressed mesenchymal stem cells-conditioned media ameliorate palmitate-induced diabetic endothelial dysfunction through PI-3K/AKT/m-TOR/eNOS and p38/MAPK signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2018;106:491–8.
45. Xu, Ruonan; Shi, Lei; Xie, Wei-Fen; Xu, Zhe; (2021) Diagnosis and Treatment Guidelines for Mesenchymal Stem Cell Therapy for Coronavirus Disease 2019 (Beijing, 2021) *Infectious Diseases & Immunity: July 2021 — Volume 1 — Issue 2 — p 68–73*
46. Yongcheng Wei, Xiaoyong Chen, Huanxi Zhang, Qun Su, Yanwen Peng, Qian Fu, Jun Li, Yifang Gao, Xirui Li, Shicong Yang, Qianyu Ye, Huiting Huang, Ronghai Deng, Gang Li, Bowen Xu, Chenglin Wu, Jiali Wang, Xiaoran Zhang, Xiaojun Su, Longshan Liu, Andy Peng Xiang and Changxi Wang. (2021). Efficacy and Safety of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells for Chronic Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation- A Single-Arm, Two-Dosing-Regimen, Phase I/II Study. *Front. Immunol.*, 25 June 2021 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.662441>

47. You, D., Jang, M. J., Song, G., Shin, H. C., Suh, N., Kim, Y. M., ... Kim, C.-S. (2021). Safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells in erectile dysfunction: an open-label phase 1 clinical trial. *Cytotherapy*, 23(10), 931–938. doi:10.1016/j.jcyt.2021.06.001
48. Zhang, Y., Shi, L., Lin, X., Zhou, F., Xin, L., Xu, W., ... Zhang, S. (2021). Unresponsive thin endometrium caused by Asherman syndrome treated with umbilical cord mesenchymal stem cells on collagen scaffolds: a pilot study. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1). doi:10.1186/s13287-021-02499-z
49. Zheng Zhang; Hu Lin; Ming Shi; Ruonan Xu; Junliang Fu; Jiyun Lv; Liming Chen; Sa Lv; Yuanyuan Li; Shuangjie Yu; Hua Geng; Lei Jin; George K K Lau; Fu-Sheng Wang (2012). *Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients*. 27 (Supplement s2), 112–120. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x

Розділ 6

6.1. Шкала градації доказів та сили рекомендацій

Рівні доведеності первинних даних	
1++	Високоякісний метааналіз, систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень або рандомізоване клінічне дослідження з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1+	Добре проведений метааналіз, систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень або рандомізоване клінічне дослідження з низьким ризиком систематичної помилки
1-	Метааналіз, систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень або рандомізоване клінічне дослідження з високим ризиком систематичної помилки
2++	Високоякісний систематичний огляд досліджень, що мають структуру “випадок – контроль”, і когортних. Високоякісні дослідження, що мають структуру “випадок – контроль”, або когортні з низьким ризиком похибки, систематичних помилок чи спотворень і високою ймовірністю того, що зв'язки є причинними
2+	Добре проведені дослідження, що мають структуру “випадок – контроль”, або когортні з низьким ризиком похибки, систематичних помилок чи спотворень і допустимою ймовірністю того, що зв'язки є причинними
2-	Дослідження, що мають структуру “випадок – контроль”, або когортні з високим ризиком похибки, систематичних помилок чи спотворень і значною ймовірністю того, що зв'язки не причинні
3	Неаналітичні дослідження, наприклад, повідомлення про випадок, ряд випадків
4	Думка експертів

Градація сили рекомендацій	
A	Щонайменше один метааналіз, систематичний огляд або рандомізоване клінічне дослідження, оцінений як 1++ і застосований до цільової популяції; або систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень чи сукупність відомостей в основному з досліджень 1+, прямо застосованих до цільової популяції і які мають узгоджувані результати
B	Сукупність доказів включає 2++ дослідження, прямо застосовні до цільової популяції, мають узгоджувані результати або результати досліджень з 1++ або 1+, що екстраполюються на цільову популяцію
C	Сукупність доказів включає 2+ дослідження, прямо застосовні до цільової популяції, що мають узгоджувані результати; або екстрапольовані докази з 2++ дослідженнями
D	Докази 3 або 4 рівнів доведеності; або екстрапольовані дані з 2+ досліджень
Експертна думка щодо правильної практики	
▼	Рекомендована краща практика з клінічного досвіду розробників клінічної настанови
<p>Примітка. У разі відсутності доказів щодо окремих важливих клінічних питань з приводу очевидних аспектів медичної допомоги, що не оскаржуються, але потребують висвітлення в клінічній настанові, такі положення позначають значком ▼ як “Рекомендована краща практика з клінічного досвіду розробників клінічної настанови”. Подібні положення не є альтернативою клінічних настанов, що ґрунтуються на доказах, і можуть наводитися тільки у разі крайньої потреби.</p>	

6.2. Реферативна інформація щодо джерел походження та механізмів дії МСК

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) — це мультипотентні мезодермальні клітини. Характеризуються фібробластоподібною формою і здатністю адгезуватись на пластику. МСК, як правило, розташовуються у периваскулярній ніші, що дозволяє

їм проявляти рухливість і легко мігрувати по системі кровообігу до пошкоджених тканин для їхньої підтримки та відновлення. Вони також мігрують по лімфатичній системі, що відіграє роль у відновленні під час запалення.

Джерела і походження МСК. МСК знаходяться майже в усіх органах і вважаються стратегічним запасом для заміни або відновлення пошкоджених тканин. Найчастіше мезенхімальні стовбурові клітини виділяють з кісткового мозку і жирової тканини. Груднина і гребінь здухвинної кістки — ключові джерела аспірації кісткового мозку для збору стовбурових клітин. Жирова тканина — це інше, багате на МСК, джерело клітин. Як правило, їх виділяють з підшкірної жирової тканини і з вісцерального жиру під час оперативних втручань, пов'язаних з лапаротомією або з ліпосакцією.

Міграція і хоумінг МСК. Хоумінг — це здатність мезенхімальних стовбурових клітин мігрувати у ніші до своєї вихідної тканини і лишатись там. МСК мігрують у зону пошкодження і диференціюються там у клітини пошкодженої тканини, вивільняють цитокіни і фактори росту, які пришвидшують відновлення і регенерацію тканини. У фізіологічних умовах міграція МСК — це організований процес, який контролюється сигналами з навколишніх ніш.

Трофічні властивості МСК. МСК розмножуються і диференціюються, постачаючи елементи строми, необхідні для підтримки та відновлення тканин і органів. У кістковому мозку МСК потрібні для росту, проліферації і диференціації гемопоетичних стовбурових клітин (HSCs). Ці трофічні функції МСК опосередковуються клітинно-клітинною взаємодією, а також секрецією факторів росту та інших медіаторів. Трофічні властивості клітини визначаються її здатністю чинити непряму дію на клітини у безпосередній близькості шляхом секреції біоактивних молекул. Серед речовин, які секретують МСК, такі цитокіни, як IL-6 та IL-37, фактори росту, включаючи фактор росту тромбоцитів,

еритропоетин, макрофагальний колонієстимулюючий фактор, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор. Повідомлялось, що трофічні фактори підтримують краще приживлення і ефективність HSCs, які трансплантуються одночасно з МСК. Кондиціоноване середовище, в якому культивують МСК, прискорює загоювання і регенерацію тканин. Було виявлено, що фактори, вивільнені з мезенхімальних стовбурових клітин, сприяють нейрогенезу й ангиогенезу. Трофічний ефект МСК може досягатись також через вивільнення екстрацелюлярних везикул (екзосом), які діють як міжклітинні шатли та несуть у собі різноманітний секретомний вміст.

МСК та імуносупресія. Мезенхімальні стовбурові клітини мають важливі імунomodуючі функції за рахунок вивільнення паракринних факторів, таких як простагландин E2 (PGE2), інтерлейкін 6 (IL-6), хемокінний (C-C motif) ліганд 2 (CCL-2), G-CSF, кістковий морфогенетичний білок 4 (BMP4), TGF- β та екстрацелюлярні везикули. МСК експресують антигени HLA-класу I, але не експресують антигени HLA-класу II і не мають костимулюючих молекул CD40, CD80 та CD86. Більш того, секретом МСК містить незліченну кількість протизапальних факторів, таких як IL-10 та TGF- β . Також повідомлялося про вплив МСК на вроджену та адаптивну імунну систему. Наприклад, спільне культивування МСК з Т-лімфоцитами індукувало апоптоз Т-лімфоцитів. Така дія вважається одним із механізмів, за допомогою якого МСК проявляють свій імуносупресивний потенціал. Імуносупресивна дія МСК може бути досягнута також за допомогою багатьох інших механізмів, включаючи залучення імуносупресивних клітин, наприклад, IL-10-продукуючих дендритних клітин, В-клітин, а також CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Т-регуляторних клітин. Крім того, МСК можуть пригнічувати виділення макрофагами IL-6 та TNF- α у зв'язку із секрецією PGE2 та індоламін-2,3-діоксигенази (IDO). Багаторівнева імуносупресивна дія МСК робить їх помічними для подолання імунного відторгнення органів після трансплантації.

Вплив МСК на запалення. Добре відомо, що МСК можуть взаємодіяти з імунними клітинами вродженої та адаптивної імунної системи. Ця взаємодія спричинена виділенням великої кількості біологічно активних речовин, таких як цитокіни, хемокіни і фактори росту. Згідно з дослідженнями, використання МСК при хронічному запаленні приводить до значного зниження таких прозапальних цитокінів, як IL-6, TNF α , і CRP. Мезенхімальні стовбурові клітини здатні регулювати запальний процес, у тому числі за рахунок приєднання до ділянки запалення.

Вплив МСК на ангіогенез. Використання МСК є перспективним щодо ангіогенної терапії для лікування пацієнтів з ішемічними та нейродегенеративними захворюваннями, загоєння ран, для лікування фіброзу тканин і органів.

Наукові дані свідчать, що анатомічне розташування МСК у периваскулярному просторі кровоносних судин розсіяне по всьому тілу. Така гістологічна локалізація свідчить про те, що МСК сприяють утворенню нових кровоносних судин *in vivo*. Наприклад, МСК можуть вивільняти фактори ангіогенезу і протеази, які полегшують формування судин та *in vitro* здатні підвищувати/підтримувати ангіогенез.

Наукове видання

Паляниця Сергій Семенович
Горбань Андрій Євгенійович
Лобинцева Галина Степанівна та ін.

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДОЗУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ
КЛІТИН ПРИ ВИКОРИСТАННІ В ТЕРАПІЇ РІЗНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ
СТАНІВ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

Методичні рекомендації

Упорядник видання: Побережний В. І.

Підписано до друку 30.04.24. Формат 60×84/16. Папір крейдований.
Гарнітура Калібрі Друк цифровий. Ум. друк. арк. 2,92.
Наклад 100 прим. Зам. № 42.

Видавництво «Крок»
Свідоцтво ДК № 3538 від 30.07.2009 року
а/с 554 Тернопіль-27, Україна, 46027
info@krokbooks.com

Віддруковано з готових цифрових носіїв
На замовлення ТОВ «Академія Медичного Розвитку»