

# **Використання аlogenних мезенхімальних стовбурових клітин при старечій астенії**

*Методичні рекомендації*

Київ — Вінниця  
2025

УДК 616–022.6–085:611–018.1  
К88

**Укладачі:**

Д. мед. н., професор **Барна О. М.**  
К. мед. н., доцент **Корост Я. В.**  
**Малєєва В. О.**

**Установи-розробники:**

НМУ імені О. О. Богомольця, Київ, Україна  
МЦ «Превентклініка», Київ  
ВГО «Асоціація превентивної та антиейджинг-медицини»

**Рецензенти:**

**Базилевич А. Я.**, д. мед.н., професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;  
**Князькова І. І.**, д. мед. н., професор кафедри клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

**К88 Використання алогенних мезенхімальних стовбурових клітин при старечій астенії / Барна О. М., Корост Я. В., Малєєва В. О. / — Київ – Вінниця. Нілан-ЛТД, 2025, 56 с. іл.  
ISBN 978-617-558-217-6**

Методичні рекомендації розроблені щодо питань менеджменту пацієнтів зі старечою астеною за результатами відкритого, порівняльного, одноцентрового, рандомізованого, плацебо-контрольованого проспективного дослідження «Використання інфузії алогенних мезенхімальних стовбурових клітин жирової тканини при старінні», проведеного у 2023–2024 рр. Дослідниками проаналізовано джерела вітчизняної та зарубіжної рецензованої наукової медичної інформації з питань застосування алогенних мезенхімальних клітин для лікування старечої астенії, а також описано хід, результати дослідження, рекомендації з використання алогенних мезенхімальних стовбурових клітин при старечій астенії.

Методична розробка призначена для лікарів первинної ланки охорони здоров'я і лікарів терапевтичного профілю, які стикаються з проблемами старечої астенії.

Методичні рекомендації видаються вперше в Україні.

**УДК 616–022.6–085:611–018.1**

ISBN 978-617-558-217-6

© Колектив укладачів, 2025  
© Reocell TM, 2025

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень .....	4
Вступ.....	6
Розділ 1. Синдром старечої астенії: основні методи діагностики та лікування .....	7
Розділ 2. Можливості клітинної терапії.....	19
Розділ 3. Результати дослідження «Використання інфузії алогенних мезенхімальних стовбурових клітин жирової тканини при старінні» .....	32
Розділ 4. Висновки та рекомендації .....	46
Список літературних джерел .....	48

## Перелік умовних скорочень

**CXCR4** — C-X-C chemokine receptor type 4

**ECM** — екстрацелюлярний матрикс

**IL-1 $\beta$**  — інтерлейкін 1 $\beta$

**HGF** — Hepatocyte growth factor

**HIF-1 $\alpha$**  — Hypoxia-inducible factor 1-alpha

**ICAM-1** — Intercellular adhesion molecule 1

**IGF-1** — інсуліноподібний фактор росту 1

**IPAQ** — International Questionnaire On Physical Activity (міжнародний опитувальник для визначення фізичної активності)

**MMPs** — металопротеїнази

**MNA** — Mini nutritional assessment (опитувальник «Оцінка ступеня порушення харчування і ризику розвитку синдрому мальнутриції»)

**NO** — оксид азоту

**SDF-1 (CXCL12)** — Stromal cell-derived factor-1 або CXCL12 (chemokine (C-X-C motif) ligand 12)

**TGF- $\beta$**  — Transforming Growth Factor beta, Трансформуючий фактор росту бета

**V1; V2; V3; V4; V5, V6** — Візити 1; 2; 3; 4; 5; 6

**VEGF** — Vascular Endothelial Growth Factor

**VCAM-1** — Vascular cell adhesion molecule 1

**АлАТ** — аланінамінотрансфераза

**АсАТ** — аспартатамінотрансфераза

**АТФ** — аденозинтрифосфат

**АЧТЧ** — активований частковий тромбластиновий час

**ГГТ** — гамма-глутамілтранспептидаза

**ДАТ** — діастолічний артеріальний тиск

**ЕСК** — ембріональні стовбурові клітини  
**ІМТ** — індекс маси тіла  
**ІПСК** — Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини  
**ЖТ** — жирова тканина  
**КМ** — кістковий мозок  
**ЛЗ** — лікарський засіб  
**МНВ** — міжнародне нормалізоване відношення  
**МСК** — мезенхімальні стовбурові клітини  
**ММSE** — мініобстеження психічного стану  
**ОФВ1** — об'єм форсованого видиху за одну секунду  
**ПЯ/ПР** — побічне явище/побічна реакція  
**ПНСПР** — підозрювана непередбачувана серйозна побічна реакція  
**СА** — стареча астенія  
**САТ** — систолічний артеріальний тиск  
**СРБ** — С-реактивний білок  
**ССЗ** — серцево-судинні захворювання  
**УЗД** — ультразвукове дослідження  
**ФНП- $\alpha$  (TNF $\alpha$ )** — фактор некрозу пухлини альфа  
**ХНН** — хронічна хвороба нирок  
**ХОЗЛ** — хронічне обструктивне захворювання легень  
**ЧД** — частота дихання  
**ЧСС** — частота серцевих скорочень  
**ШОЕ** — швидкість осідання еритроцитів

## Вступ

Стареча астения як специфічний стан підвищеної вразливості та погіршення загального стану здоров'я, пов'язаний зі старінням у людей похилого віку, є новою проблемою в усьому світі з серйозними наслідками для клінічної практики та громадського здоров'я. Стареча слабкість є несприятливим прогностичним фактором, що підвищує ризик падінь, госпіталізації, інвалідності та смерті. Старіння м'язів пов'язане з прогресуючою втра-тою маси та функції скелетних м'язів через атрофію і втрату м'язових волокон. Зі збільшенням віку людини ремоделювання кісткової тканини стає більш схильним до повільної стійкої втрати кісткової маси, що в першу чергу пов'язано з втратою кісткоутворення остеобластами. Останні доклінічні та клінічні дослідження підтвер-дили безпеку мезенхімальних стовбурових/стромальних клітин (МСК) у лікуванні старечої астенії. МСК мігрують до місць пошкодження, де вони діють, зменшуючи запалення та сприяючи відновленню клітин. Таким чином, є при-пущення, що старечу астению можна лікувати за допомо-гою клітинної терапії.

Методична розробка призначена для лікарів первин-ної ланки охорони здоров'я і терапевтичного профілю, які стикаються з проблемами старечої астенії.

Методичні рекомендації видаються вперше в Україні.

## СИНДРОМ СТАРЕЧОЇ АСТЕНІЇ: ОСНОВНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Зростання кількості та частки людей похилого віку серед населення є глобальною демографічною тенденцією. За даними ООН, до 2050 року очікується подвоєння відсотка популяції у віці 65 років і старше, що за прогнозами досягне відмітки 1,5 мільярда людей [1, 2]. Оскільки геріатричне населення збільшується, поширення серед них синдрому старечої астенії (англ. frailty — слабкість, немічність, крихкість) стає все більшою проблемою для систем громадського здоров'я в усьому світі, особливо в країнах з найвищою тривалістю життя. Тому питання підбору дієвого методу лікування стоїть досить гостро, адже сучасна медицина має на меті зменшити кількість загострених станів шляхом прогнозування та своєчасного впливу на розвиток захворювання ще на перших стадіях його прояву, щоб допомогти продовжити здорову тривалість життя та підтримувати високий рівень його якості.

**Синдром старечої астенії** — це асоційований з віком синдром, що характеризується п'ятьма основними клінічними проявами (за Fried L. et al.) [3]:

1. Втрата маси тіла (саркопенія).
2. Доведене динамометричне зниження сили кисті.

3. Виражена слабкість і підвищена втомлюваність.
4. Зниження швидкості руху.
5. Значне зниження фізичної активності.

При наявності трьох і більше зазначених симптомів діагностується синдром старечої астенії (СА), а у випадку одного або двох — стареча преастенія. Особливістю даного геріатричного медичного синдрому є багатофакторність виникнення, тобто виявлено численні причини, що можуть призводити до характерного зниження сили, витривалості, активності, рівнів енергії та фізіологічних функцій. Також слід зазначити, що СА (або немічність) тісно пов'язана з інвалідністю та іншими супутніми старечими патологіями, хоча й може розвиватись самостійно. Для прикладу, при наявності кількох хронічних захворювань значно підвищується ризик розвитку СА у літніх пацієнтів, і навпаки — при виявленні даного синдрому значно підвищуються ризики утворення інших захворювань.

Виникнення синдрому залежить від таких основних передумов, як вік, стать (частіше спостерігається у жінок), рівень освіти (частіше у осіб з низьким рівнем), соціально-економічні умови (погані умови сприяють прогресуванню СА), урбанізація (частіше у сільських жителів).

Частота виникнення СА з віком може відрізнитися:

- при генетичному фенотипі (Fried-like) СА зустрічається у віці 65–70 років у 3–6 % осіб, 71–80 років — 8–17 %, 81–84 роки — 16 %, понад 85 років — 56 %;
- при набутому дефіциті функцій на тлі поліморбідності (Rockwood-like) при СА зустрічається в осіб віком 65–70 років — у 5–15 % випадків, 71–80 років — 5–12 %, у 81–84 роки — 16 %, у понад 85 років — 26 %.

Якщо говорити про погіршення якості життя у пацієнтів із старечою астеною, то дане захворювання характеризується наступними ознаками:

- Фізичні обмеження — загальне виснаження та слабкість обмежують фізичну активність і здатність до виконання повсякденних завдань.
- Психологічний стрес — постійне відчуття слабкості та втоми може викликати стрес та погіршення настрою у пацієнтів, що впливає на загальну якість їхнього життя.
- Соціальна ізоляція — пацієнти зі СА можуть відчувати себе поза межами соціального життя через фізичні обмеження та нездатність участі в різноманітних активностях.
- Порушення сну — стан виснаженості та втоми може впливати на якість сну пацієнтів, що призводить до погіршення їхнього фізичного та психічного стану.
- Зниження самооцінки та впевненості — обмеження фізичних функцій викликає зростання рівня невпевненості в собі та призводить до зниження самооцінки.

Люди похилого віку мають вищий ризик розвитку хронічних дегенеративних захворювань, серед яких — остеоартрит, когнітивні порушення, метаболічні та серцево-судинні захворювання [4]. М'язова маса та структура кісток піддаються деградації як природний наслідок старіння, а після п'ятдесяти років — прискореними темпами. За наявності успадкованих або екологічних факторів, а також наявності шкідливих звичок, таких як куріння, нездорове харчування, відсутність фізичної активності та надмірна вага, втрата здорових тканин відбувається швидше, що і є проявом СА. Розвиток слабкості опорно-рухового апарату також пов'язаний з такими супутніми захворюваннями, як серцево-судинні захворювання (ССЗ), ендокринні

захворювання (цукровий діабет), хронічна обструктивна хвороба легень, хронічна хвороба нирок (ХНН), анемія, інсульт, хвороба Паркінсона та остеоартрит [5]. Крім того, попередні дослідження встановили зв'язок між хронічним запаленням, лабільністю вегетативної нервової системи, дисрегуляцією енергетичного метаболізму та розвитком синдрому старечої астенії [1].

Стареча астенія характеризується тими самими ознаками, що й старіння, проте у пришвидшених темпах та збільшених кількостях. Основними проявами синдрому є прискорене старіння та зменшення об'єму скелетних м'язів і щільності кісткової тканини.

## Старіння скелетних м'язів та кісток як симптоми СА

Старіння пов'язане з прогресуючою втратою маси та функціональності скелетних м'язів, що викликано атрофією і втратою м'язових волокон. Цей процес малопомітний у середньому віці й становить приблизно 0,5 % на рік, проте вже з 50 років втрати майже вдвічі зростають та можуть становити до 1,0–1,4 % маси на рік [6].

Як правило, атрофія м'язових волокон відбувається через втрату міофібрилярного білка, зниження синтезу якого частково пов'язане зі старінням ендокринної системи, особливо зі зниженням продукції анаболічних цитокінів у старіючих м'язах, які також демонструють зменшення чутливості до анаболічних та катаболічних стимулів, таких як фізичні вправи або вживання амінокислот для синтезу білка [7]. Крім того, ці біологічні зміни на рівні м'язів можна частково пояснити недостатньою реінервацією через зниження кількості рухових нейронів, що призводить до атрофії або апоптозу м'язових волокон.

Ще одним фактором втрати м'язової маси є погіршення функціонування клітин-сателітів. З віком їхня кількість зменшується до 50 %, що призводить до зниження регенеративної здатності м'язів, а як Jejurikar et al. [8] довели, старі клітини-сателіти ще й сприйнятливіші до апоптозу і з віком зазнають порушення диференціювання, тобто обирають альтернативні шляхи, для прикладу — адипогенну та фібробластичну диференціацію [9], що призводить до збільшення кількості внутрішньом'язових жирових відкладень і сполучної тканини, замість відновлення м'язових тканин.

Також свій вплив на м'язи здійснюють підвищення утворень активних форм кисню, дефекти функцій мітохондрій, що призводять до зниження дихальної здатності клітин, рівня АТФ, метаболізму жирних кислот, внутрішньоклітинного накопичення ліпідів і, зрештою, резистентності до інсуліну. Зміни в паракринній сигналізації теж сприяють розвитку нездорового функціонування опорно-рухового апарату [10].

Старіння кісткової тканини у свою чергу теж пов'язане з втратою маси — кісткової. Як відомо, локально кістка постійно ремоделюється [11], що включає баланс між активністю остеокластів, які відіграють важливу роль у резорбції кісткової тканини, та остеобластів, які відповідають за формування кісткової тканини. З віком активність кісткової резорбції зростає, на додачу до сповільнення процесів кісткоутворення [11, 12]. Також було доведено, що зменшення продукції статевих гормонів призводить до посилення цих процесів, і жінки більше піддаються їхньому впливу [13], хоча зменшення рівня тестостерону у чоловіків теж відіграє важливу роль у прискоренні втрати кісткової маси [14].

Для діагностики СА використовують два взаємодоповнюючі підходи до оцінки особи похилого віку:

- якісний — виявлення «крихкості»;
- кількісний — оцінка СА з використанням Індексу крихкості.

Для якісної оцінки використовують скринінговий опитувальник «Вік не перешкода» для виявлення синдрому СА (таблиця 1.1).

*Таблиця 1.1. Скринінговий опитувальник «Вік не перешкода» для виявлення синдрому старечої астенії*

Запитання	Відповідь
Чи схуднули Ви на 5 кг і більше за останні 6 місяців? ( <b>маса тіла</b> )	Так/ні
Чи відчуваєте Ви будь-які обмеження у повсякденному житті через зниження <b>зору</b> або слуху?	Так/ні
Чи були у Вас протягом останнього часу <b>травми</b> , пов'язані з падіннями?	Так/ні
Чи відчуваєте Ви себе пригніченим, сумним або стривоженим упродовж останніх тижнів? ( <b>настрій</b> )	Так/ні
Чи є у Вас проблеми з <b>пам'яттю</b> , розумінням, орієнтацією або здатністю планувати?	Так/ні
Чи страждаєте Ви нетриманням <b>сечі</b> ?	Так/ні
Чи відчуваєте Ви труднощі у переміщенні в домашніх умовах або на вулиці? ( <b>ходьба</b> до 100 м, підняття на 1-й поверх)	Так/ні

Примітка: за кожну відповідь «так» нараховується 1 бал; 3 бали і більше — синдром старечої астенії, показана консультація геріатра зі складанням індивідуального плану ведення; 1–2 бали — преастенія, доцільною є консультація геріатра; 0 балів — відсутня стареча астенія.

Натепер відсутній уніфікований підхід до визначення Індексу крихкості, і тому методологія його розрахунку залежить від деталізації комплексної геріатричної оцінки. Основні шкали, які використовуються для кількісної оцінки СА:

- оцінка ступеня порушення харчування і ризику розвитку синдрому мальнутриції (опитувальник Mini nutritional assessment (MNA));
- міжнародний опитувальник для визначення фізичної активності (International Questionnaire On Physical Activity – IPAQ);
- шкала оцінки рівня втоми (Fatigue Assessment Scale (FAS));
- тест «підйому зі стільця»;
- зміна сили захоплення кисті (визначається динамометром).

***Оцінка ступеня порушення харчування і ризику розвитку синдрому мальнутриції (опитувальник Mini nutritional assessment – MNA):***

A. Чи скоротилося споживання їжі за останні 3 місяці через втрату апетиту, проблеми з травленням, жуванням або ковтанням?

- 0 = суттєве зниження споживання їжі;
- 1 = помірне скорочення споживання;
- 2 = немає зниження споживання їжі.

B. Втрата ваги за останні 3 місяці:

- 0 = втрата ваги тіла більше 3 кг;
- 1 = не знає;
- 2 = втрата ваги від 1 до 3 кг;
- 3 = немає втрати ваги.

C. Рухливість:

- 0 = лежачий або використовує інвалідне крісло;
- 1 = може встати з ліжка/крісла, але не виходить з приміщення;
- 2 = виходить із приміщення.

D. Чи відчував психологічний стрес або гостре захворювання в останні 3 місяці?

0 = так;

2 = ні.

E. Нейропсихологічні проблеми:

0 = виражена деменція чи депресія;

1 = помірна деменція;

2 = немає психологічних проблем.

F. Індекс маси тіла (ІМТ) = вага в кг / (зріст в м<sup>2</sup>):

0 = ІМТ менше 19;

1 = ІМТ від 19 до менше 21;

2 = ІМТ від 21 до менше 23;

3 = ІМТ 23 або більше.

**Інтерпретація:** Бал скринінгу (max 14):

12–14 балів: Нормальний нутритивний статус.

8–11 балів: Ризик мальнутриції.

0–7 балів: Мальнутриція.

*Таблиця 1.2. Короткий міжнародний опитувальник для визначення фізичної активності (International Questionnaire On Physical Activity – IPAQ)*

№ питання	Питання	Відповідь	Бали
1	Скільки разів на тиждень ви займалися інтенсивним фізичним навантаженням?	_____ днів	= число днів
2	Скільки зазвичай триває ваше інтенсивне фізичне навантаження?	до 10 хв 10–20 хв 20–40 хв 40–60 хв 1 год і більше	0 1 3 5 7

№ питання	Питання	Відповідь	Бали
3	Скільки разів на тиждень ви займаєтеся неінтенсивним фізичним навантаженням?	_____ днів	= число днів
4	Яка звичайна тривалість вашого неінтенсивного фізичного навантаження протягом дня?	до 20 хв 20–40 хв 40–60 хв 60–90 хв 1,5 год і більше	0 1 3 5 7
5	Скільки днів на тиждень ви ходите пішки?	_____ днів	= число днів
6	Яка звичайна тривалість ваших піших прогулянок протягом дня?	до 20 хв 20–40 хв 40–60 хв 60–90 хв 1,5 год і більше	0 1 3 5 7
7	Скільки годин ви зазвичай проводите у сидячому положенні?	8 год і більше 7–8 год 6–7 год 5–6 год 4–5 год 3–4 год 1–3 год менше 1 год	0 1 2 3 4 5 6 7

Критерії гіподинамії за опитувальником IPAQ:

Вік, років	Сума балів
18–39	< 21
40–65	< 14
>65	< 7

**Зміна сили захоплення кисті (визначається динамометром).** Для оцінки сили м'язів використовувався динамометр для визначення сили захоплення правої кисті. Оцінювання відбувалось шляхом порівняння з даними таблиці 1.4. «Середні значення ізометричної сили деяких м'язових груп залежно від віку і статі» (за E. Asmussen, 1968).

*Таблиця 1.3. Шкала оцінки рівня втоми (Fatigue Assessment Scale (FAS))*

Наступні десять тверджень стосуються Вашого звичного щоденного самопочуття. За кожним твердженням ви можете обрати одну з п'яти можливих категорій відповідей, що змінюються від Ніколи до Завжди. Будь ласка, зробіть помітку навпроти кожного питання відповідно до Вашого самопочуття. Дайте відповідь на кожне питання, будь ласка, навіть якщо ви не маєте жодних скарг на даний момент.

	Ніколи	Інколи	Регулярно	Часто	Завжди
1. Мене турбує втома	<input type="radio"/>				
2. Я втомлююсь дуже швидко	<input type="radio"/>				
3. Я не можу зробити багато протягом дня	<input type="radio"/>				
4. У мене достатньо енергії для повсякденного життя	<input type="radio"/>				
5. Фізично я почуваюсь виснаженим	<input type="radio"/>				
6. У мене проблеми з тим, щоб щось почати	<input type="radio"/>				
7. У мене проблеми з ясністю мислення	<input type="radio"/>				
8. У мене немає бажання будь-що робити	<input type="radio"/>				
9. Розумово я почуваюсь виснаженим	<input type="radio"/>				
10. Коли я щось роблю, я можу добре сконцентруватись	<input type="radio"/>				

Загальний показник FAS < 22 свідчить про відсутність втоми, показник ≥ 22 — про наявність втоми. Показник FAS ≥ 35 свідчить про виражену стомлюваність.

*Таблиця 1.4. Середні значення ізометричної сили деяких м'язових груп залежно від віку і статі (по E. Asmussen, 1968)*

Категорія	Вік, років				
	20	25	35	45	55
Жінки	31,5– 43,5	32,3– 44,7	31,9– 44,1	29,9– 41,3	27,5– 37,9
Чоловіки	47,0– 65,0	50,3– 69,6	49,4– 68,2	46,7– 64,5	43,3– 59,9

Показник нижче середнього значення трактувався як м'язова слабкість, імовірно пов'язана зі старечою астеною.

### ***Рухова активність (тест «підйому зі стільця»)***

Для оцінки рухової активності використовувався тест «підйому зі стільця». Для цього просять пацієнта сісти на стілець і схрестити руки на грудях, тримаючи ноги на підлозі, а спину прямо. Потім пацієнт повинен піднятися з положення сидячи в положення стоячи, тримаючи руки схрещеними, не використовуючи підлокітники крісла для підтримки. Далі просять пацієнта знову сісти, схрестивши руки, не використовуючи підлокітники. Якщо пацієнт може виконати цю дію, просять його повторити процедуру якомога більше разів протягом 30 секунд. Для оцінки рухової активності підраховують, скільки разів пацієнт досяг повного положення стоячи і порівнюють дані з таблицею, де представлено граничні значення відповідно до віку і статі для оцінок, нижчих за середні. Показник нижче середнього вказує на підвищений ризик падіння (таблиця 1.5).

*Таблиця 1.5. Граничні значення для оцінок, нижчих за середні в тесті «підйому зі стільця» за 30 секунд відповідно до віку і статі*

<b>Кількість підйомів зі стільця</b>		
<b>вік, років</b>	<b>чоловіки</b>	<b>жінки</b>
60–64	< 14	< 12
65–69	< 12	< 11
70–74	< 12	< 10
75–79	< 11	< 10
80–84	< 10	< 9
85–89	< 8	< 8
90–94	< 7	< 4

### **Лікування та профілактика СА**

Більшість проблем зі здоров'ям у літньому віці пов'язані з хронічними захворюваннями, особливо дегенеративними, яким можна запобігти або відстрочити їх за допомогою здорового способу життя. Дійсно, фізична активність і правильне харчування мають величезну користь для здоров'я та самопочуття. Іншими проблемами зі здоров'ям і зниженням працездатності можна ефективно керувати за допомогою фармакологічних втручань [3]. Наразі не існує доведеної медичної терапії для профілактики та лікування СА [24]. Клітинна терапія є обнадійливим втручанням, багатообіцяючим підходом до полегшення та запобігання розвитку СА. МСК є одним з найбільш перспективних типів клітин, що використовуються в регенеративній медицині.

## МОЖЛИВОСТІ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ

Як уже зазначалося, СА тісно пов'язана з окислювальним стресом і запаленням під час процесу старіння. У результаті в організмі виникають наступні прояви: нестабільність геномних матеріалів, зниження активності теломерази та скорочення теломер, зниження сприйняття поживних речовин, метаболічні збої (включаючи мітохондріальну дисфункцію), клітинне старіння, виснаження стовбурових клітин і зміна міжклітинного зв'язку. Зазначені процеси змінюють регенерацію та функцію ендогенних стовбурових клітин, що, у свою чергу, знижує регенеративну здатність багатьох органів і тканин. З цією метою надання екзогенної популяції стовбурових клітин для поповнення пулів стовбурових клітин і покращення регенераційної здатності стає альтернативним і багатообіцяючим методом лікування СА [15].

Терапія стовбуровими (стромальними) клітинами — це новий терапевтичний підхід, який використовує унікальні властивості стовбурових клітин, включаючи самовідновлення та диференціювання, для регенерації пошкоджених клітин і тканин в організмі людини або заміни пошкоджених клітин новими, здоровими та повністю функціональними клітинами. Поширеність використання її у клінічній практиці зростає з кожним роком.

Висока зацікавленість у застосуванні стовбурових клітин викликана їхніми властивостями та характеристиками, що активно досліджуються протягом останніх 50 років. Було виявлено кілька механізмів, за якими стромальні клітини здійснюють свій вплив на організм. Основними з них виділили наступні два:

- міграція, хоумінг і диференціація — самонаведення клітин на місце запалення, закріплення та диференціювання у відповідний тип клітин [16–18];
- опосередкована паракринними сигналами дія — секреція біологічно активних речовин, позаклітинні везикули [16, 18].

Міграція МСК до пошкоджених або запалених тканин є важливим етапом у їх терапевтичній дії. Цей процес регулюється складною системою сигналів, що залучають хемокіни, цитокіни та молекули адгезії. Основним механізмом є хемотаксис, тобто здатність клітин рухатися вздовж градієнта хімічних сигналів. Один із найважливіших сигналів забезпечується взаємодією рецептора CXCR4, що експресується на поверхні МСК, із хемокіном SDF-1 (CXCL12), який активно секретується пошкодженими тканинами. Цей шлях відіграє ключову роль у спрямуванні клітин до зон ураження.

МСК секретують металопротеїнази (MMPs), такі як MMP-2 і MMP-9, які розщеплюють колаген та інші компоненти екстрацелюлярного матриксу (ECM) — ремоделюють його. Це дозволяє клітинам рухатися в пошкоджених тканинах, а також створює простір для нових клітин та формування судин. Водночас такі зміни в ECM полегшують міграцію та прикріплення МСК до пошкоджених ділянок [38].

Після досягнення пошкодженої ділянки МСК взаємодіють із судинним ендотелієм через молекули адгезії,

такі як Р- і Е-селектини, інтегрини (особливо  $\beta_1$ -інтегрин) та молекули ICAM-1 і VCAM-1. Ці взаємодії дозволяють клітинам закріпитися на ендотелії та підготуватися до трансендотеліальної міграції. Цей процес включає проходження клітин через міжклітинні контакти ендотелію в тканини.

Запальні цитокіни, такі як TNF- $\alpha$  і IL-1 $\beta$ , що виділяються в місцях ураження, відіграють критичну роль у посиленні експресії хемокінів і молекул адгезії як на ендотеліальних клітинах, так і на МСК. Це створює сприятливі умови для міграції та закріплення клітин. Додатково, оксид азоту (NO) і реактивні форми кисню можуть впливати на проникність судинної стінки, сприяючи ефективнішій міграції МСК у зону пошкодження.

МСК активно модулюють імунну відповідь завдяки здатності змінювати функцію імунних клітин. Вони можуть знижувати запальний процес і стимулювати процеси загоєння, секретуючи молекули, які взаємодіють з імунними клітинами. Однією з таких молекул є TGF- $\beta$ , яка відіграє центральну роль у регуляції імунітету. TGF- $\beta$  стимулює диференціацію регуляторних Т-клітин (Treg), які забезпечують імунну толерантність і знижують агресивність запального процесу. Крім того, МСК можуть інгібувати активацію Т-клітин та натуральних кілерів (NK-клітин), що забезпечує захист від надмірного пошкодження тканин.

У зоні ураження МСК локалізуються в мікросередовищі, де їхня активність визначається взаємодією з місцевими клітинами, молекулами екстрацелюлярного матриксу та факторами росту. У відповідь на мікросередовище вони виконують свою терапевтичну функцію, зокрема секрецію трофічних факторів (VEGF, HGF), імунomodуляцію через інгібування Т-клітин та стимуляцію ре-

гуляторних Т-клітин, а також можуть диференціюватися у специфічні типи клітин залежно від потреб тканини.

Цей послідовний та багаторівневий механізм забезпечує таргетовану міграцію МСК до уражених тканин та їхню ефективну участь у процесах регенерації [37].

МСК також є потужним терапевтичним інструментом завдяки їхній здатності адаптуватися до мікросередовища пошкоджених тканин і виконувати регенеративні, протизапальні та імуномодулювальні функції. В основі їхньої дії лежить складна взаємодія з клітинами, екстрацелюлярним матриксом і молекулами в зоні пошкодження. Реалізація цієї взаємодії відбувається через секрецію екзосом і мікровезикул — нанорозмірних везикул, що транспортують біологічно активні молекули:

- ▶ РНК (мРНК, мікроРНК) — регулюють експресію генів у клітинах-мішенях, стимулюючи регенерацію та пригнічуючи запалення.
- ▶ Цитокіни та фактори росту (TGF- $\beta$ , VEGF) — стимулюють ангіогенез, ремоделювання тканин та імунну регуляцію.
- ▶ Протизапальні молекули — такі як IL-10, що знижують активність прозапальних клітин.

Ці везикули слугують механізмом «дистанційної дії», дозволяючи МСК впливати на пошкоджені тканини навіть на відстані.

МСК мають також здатність реагувати на стресові умови, такі як гіпоксія. В умовах низького рівня кисню вони активують транскрипційний фактор HIF-1 $\alpha$ , що стимулює виробництво факторів росту, таких як VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), які підтримують ангіогенез (формування нових судин). Це забезпечує доставку кисню і поживних речовин до пошкоджених тканин та покращує їх відновлення [37, 38].

Як відомо, стовбурові клітини здатні до диференціації. Така властивість називається потенцією. Залежно від кількості напрямків цього процесу СК поділяють на:

- тотипотентні — утворюють ембріональні тканини та диференціюються в усі лінії клітин;
- плюрипотентні — здатні давати початок клітинам усіх трьох зародкових листків;
- мультипотентні — можуть диференціюватися клітинам лише одного із трьох зародкових листків;
- олігопотентні — можливість диференціації у межах однієї лінії;
- уніпотентні — можуть перетворюватись лише на один тип клітин.

За походженням стовбурові клітини поділяють [2] на основні три типи: (1) ембріональні, (2) дорослі та (3) індуковані плюрипотентні стовбурові клітини. Ембріональні стовбурові клітини (ЕСК) отримують із внутрішньої клітинної маси бластоцист і вони є тотипотентними. З етичних міркувань ЕСК в клінічній практиці використовуються нечасто. Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (ІПСК) — це тип стовбурових клітин, що отримані шляхом дедиференціації штучно в лабораторних умовах зі зрілих диференційованих клітин організму ссавців, зокрема людини. Наразі є відносно невелика кількість клінічних випробувань, присвячених використанню ІПСК як терапевтичних агентів для введення пацієнтам. Це можна пояснити їх нестабільним геномом, імунологічним відторгненням та потенціалом до утворення тератом, які ще досліджуються та потребують додаткової уваги. Дорослі стовбурові клітини — клітини дорослого організму, що зберігають свою здатність до диференціації та дають початок новим клітинам, приймають участь у відновленні пошкоджень тканин. Вони бувають мезенхімальними,

гемопоетичними, нейральними. З них найбільш універсальними є мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), що можуть бути отримані з різних джерел тканин людини, включаючи жирову тканину (ЖТ), пуповину, клітини вартонових драглів, кістковий мозок (КМ), плаценту, пульпу зуба, амніотичну рідину, синовіальну рідину тощо [15].

З огляду на здатність МСК диференціюватись у декілька типів клітин, їх використовують у клінічних та наукових дослідженнях, і наразі вони є другими за популярністю використання дорослих СК після гемопоетичних, які дають початок тільки клітинам крові. На сьогодні відомо про понад 1400 зареєстрованих клінічних випробувань, які охоплюють різні фази, де використовували МСК для терапевтичних цілей [19]. Як підтверджено великою кількістю доклінічних досліджень і прогресом у проведенні клінічних випробувань, використання МСК довело свою ефективність у лікуванні багатьох захворювань, включаючи розлади нервової системи та мозку, легеневі захворювання [20], серцево-судинні захворювання [21], загоєння ран тощо. Результати терапії на основі МСК були предметом багатьох інтенсивних оглядів та систематичного аналізу з висновком, що ці клітини демонструють сильні профілі безпеки та позитивні результати в більшості досліджень [22, 23]. Крім того, наявні дані виявили кілька потенційних механізмів, які б могли пояснити сприятливий вплив МСК, включаючи їх ефективність, потенціал диференціації, продукцію трофічних факторів (включаючи цитокіни, хемокіни і фактори росту) та імуномодулюючі властивості. Проте висновки щодо вибору джерела отримання МСК не є однозначними, оскільки, враховуючи їх поширеність по всьому організму, незалежно від походження, властивості клітин не мали значних відмінностей, тобто залишались однаково ефективними [19].

Ще однією перевагою застосування дорослих СК, а саме МСК, є можливість обирати між аутологічною та алогенною терапією, тобто пацієнт може лікуватись як своїми власними клітинами, так і скористатись донорськими СК з відповідного банку. Слід зазначити, що при деяких захворюваннях така опція відсутня, проте переважна більшість людей може скористатися клітинами свого організму.

## Мезенхімальні стовбурові клітини для лікування старечої астенії

СА як захворювання, що є багатофакторним, потребує системного підходу до лікування. Так, здоровий спосіб життя може допомогти вплинути на його перебіг, проте на певному етапі не обійтись без фармакологічного втручання [15]. Наразі не існує доведеної медичної терапії для профілактики та лікування СА [24]. Проте клітинна терапія є обнадійливим варіантом, багатообіцяючим підходом до полегшення та запобігання розвитку СА.

Як уже згадувалося вище, СК мають не один механізм дії. МСК мігрують до місць пошкодження, де вони діють, зменшуючи запалення та сприяючи відновленню клітин [25]. Доведено, що МСК покращували фізичні результати ослаблених пацієнтів за рахунок зниження рівнів фактора некрозу пухлин- $\alpha$  та С-реактивний білок і були безпечними для пацієнтів незалежно від віку [25]. Зростаюча база даних, що документує безпеку та потенційні сприятливі ефекти клітинної терапії у пацієнтів, є обґрунтуванням для оцінки потенційних переваг клітинної терапії у пацієнтів зі старечою астеною. МСК секретують паракринні фактори, екзосоми та дрібні позаклітинні

везикули, зменшують фактори запалення та активують власні клітини після пошкодження. Було показано, що МСК можуть послаблювати саркопенію за рахунок збільшення маси скелетних м'язів і площі поперечного перерізу міоволокна на тваринних моделях саркопенії [26]. Фізичні показники, включаючи м'язову силу, а також витривалість, були значно підвищені. МСК також пригнічують апоптоз м'язів і пригнічують експресію хронічних запальних цитокінів, що може пояснити покращення сили та функції скелетних м'язів після трансплантації МСК. Крім того, МСК мають здатність активувати резидентні стовбурові клітини скелетних м'язів, що приводить до міогенезу та диференціювання м'язових тканин [27]. Позитивні результати дають нове уявлення про втручання в саркопенію, припускаючи потенційну роль терапії МСК у розвитку слабкості старіння. При остеопорозі МСК від молодих мишей, введених старим мишам, зменшували віковий остеопороз, а також збільшували тривалість життя. В одному дослідженні було показано, що немодифіковані МСК з низьким пасажем дійсно здатні до довгострокового приживлення кісткового мозку за допомогою системної трансплантації, тоді як в іншому дослідженні МСК диференціювалися в остеобласти, а формування кісткової тканини було індуковано пригніченням активності остеокластів [27].

Про доцільність застосування стовбурових клітин для лікування старечої астенії свідчать результати і терапевтичні ефекти після використання МСК для інших захворювань, що часто асоційовані зі старінням та самою СА. Серед таких захворювань: хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, хронічне обструктивне захворювання легень, ідіопатичний інтерстиціальний фіброз легень, діабет, вовчак, черепно-мозкові та спин-

номозкові травми, інсульт, атеросклероз, захворювання серцево-судинної системи [3]. На сьогоднішній день було проведено щонайменше 15 клінічних випробувань для оцінки безпеки та ефективності терапії мезенхімальними стовбуровими/стромальними клітинами у лікуванні саме старечої астенії.

Одне з нових досліджень [39] пропонує інноваційний підхід до лікування травматичних ушкоджень головного мозку — важливої проблеми сучасної медицини. Дослідники розробили тривимірну позаклітинну матрицю, отриману з МСК. Цей біоматеріал має унікальні властивості завдяки вмісту матричних білків та біологічно активних молекул, які можуть стимулювати відновлення мозку. Новий матеріал імітує природне середовище мозку, сприяючи його відновленню. І, оскільки наразі немає лікування, яке могло б ефективно регенерувати тканини мозку після травм, а більшість біоматеріалів не можуть відтворити складну структуру позаклітинної матриці мозку, то роль МСК видається дуже перспективною.

Ще один цікавий і дещо несподіваний напрямок — як стовбурові клітини допомагають боротися із запаленням мозку, що викликано алкоголем. Відомо, що хронічне вживання алкоголю та запої активують NLRP3-інфламасому — білковий комплекс, що сприяє запаленню. Це запалення у мозку пов'язане із пошкодженням тканин, когнітивними порушеннями та проблемами з пам'яттю. А оскільки везикули з МСК, отриманих із жирової тканини, містять молекули, здатні зменшувати запалення та підтримувати здоров'я мозку, науковці вивчали, чи можуть вони зменшити запалення в гіпокампі (зоні мозку, важливій для пам'яті) в експерименті [40].

Результати дослідження виявили, що під час експерименту спостерігалися: зниження запалення в мозку за

рахунок зменшення активності NLRP3-інфламасоми у гіпокампі, а також пригнічення інших запальних білкових комплексів, як-от Pyrin-1, AIM2 та CARD4; модулювання запальних генів зі зниженням рівня таких запальних маркерів, як IL-1 $\beta$  та IL-18, iNOS (синтаза оксиду азоту) та NF- $\kappa$ B, MCP-1 і CX3CL1; вплив на мікроРНК; покращення функцій мозку — тварини, яким вводили продукти МСК, мали зменшені ураження мозку та кращу пам'ять і рухову активність. Вчені зробили висновок, що МСК мають значний терапевтичний потенціал для зменшення запалення мозку, викликаного алкоголем. Вони не тільки пригнічують запальні процеси, але й сприяють регенерації мозкових тканин, відкриваючи нові можливості для лікування захворювань, пов'язаних не тільки з впливом алкоголю, а й з іншими нейрозапальними станами.

Майже всі клінічні випробування засновані на використанні алогенних МСК, оскільки, як було встановлено, алогенні МСК не тільки допомагають відновити виснажені та/або старіючі нативні стовбурові клітини пацієнта, але також продемонстрували системні протизапальні властивості [28], які теж сприяють покращенню стану пацієнта із СА. Важливо, що безпека МСК, отриманих від здорових дорослих донорів, підтверджена численними клінічними дослідженнями [29–32].

Більшість дослідників використовували МСК, виділені з кісткового мозку, що вважаються золотим стандартом СК через найбільшу кількість досліджень довкола цієї культури. Проте, спираючись на численні публікації результатів із застосування МСК іншого походження, де встановлено, що всі МСК за умови дотримання стандартів культивування містять усі необхідні ознаки стовбуровості клітин, що визначені Міжнародним товариством клітинної та генної терапії (ISCT) [33], кількість досліджень з ви-

користанням МСК іншого походження постійно зростає. На це впливає багато різних факторів, серед яких — ступінь інвазивності процедури забору тканин. Друге місце за поширеністю застосування займають МСК пуповини, за ними — із жирової тканини. Донори, чії клітини брали участь у дослідженнях, обиралися за кількома критеріями, серед яких: вік, здоровий спосіб життя, відсутність інфекційних захворювань та інших патологій, як-от наявність новоутворень.

У проведенні клінічних випробувань зацікавлені як лікарі та науковці, так і представники біотехнологічних компаній. Одна з них — Longeveron, біотехнологічна компанія, що перебуває на етапі клінічних досліджень, обрала за мету створити і розвивати клітинну терапію для станів, що пов'язані зі старінням. Їхнім провідним досліджуваним продуктом є Lomescel-B™, який отримано з культури культивованих МСК молодих здорових дорослих донорів.

В одному з їхніх досліджень [34], де використовували МСК кісткового мозку для лікування 15 пацієнтів зі старечою астеною (середній вік 78 років), обрали такі кількості клітин: 20, 100 або 200 мільйонів (учасники дослідження були рандомним чином розподілені на 3 групи), усі дози вводили у вигляді 80 мл інфузії зі швидкістю 2 мл/хв із загальною тривалістю інфузії 40 хв. Частота будь-яких серйозних побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, через 1 місяць після інфузії була основним результатом. Вимірювання фізичної функції та циркулюючих запальних біомаркерів, виміряних через 3 і 6 місяців після інфузії, були вторинними результатами. На 1 місяць спостережень не було повідомлено про наявність серйозних побічних ефектів при застосуванні будь-якої з доз, і жодних клінічно значущих донорспецифічних імунних реакцій не

спостерігалось протягом перших 6 місяців після інфузії. Шість хвилин ходьби значно збільшувалися через 3 і 6 місяців, а рівень циркулюючого TNF- $\alpha$  значно знижувався через 6 місяців у всіх групах лікування. Покращення були виявлені і зі змінним покращенням об'єму форсованого видиху за одну секунду, мініобстеження психічного стану та якості життя. Це дослідження показало, що алогенна інфузія МСК є безпечною та імунологічно переносимою пацієнтами похилого віку.

Ще одне дослідження порівнювало результат від введення алогенних МСК у двох дозах (100 або 200 мільйонів клітин) з плацебо [35]. Учасниками були 30 пацієнтів із старечою астеною, середній вік становив 76 років. Протягом одного місяця не було зафіксовано жодних побічних ефектів, пов'язаних із терапією. Повідомлялося про покращення фізичної працездатності, тесту на шестихвилинну ходьбу, короткого іспиту на фізичну працездатність, об'єму форсованого видиху за одну секунду та TNF $\alpha$  переважно в групі, що отримала дозування 100 мільйонів клітин. Автори дійшли висновку, що внутрішньовенні алогенні МСК є безпечними для осіб із СА та принесли значні переваги у показниках фізичної працездатності, а також запальних біомаркерів, які є важливими терапевтичними результатами при даному синдромі.

В іншому дослідженні [36], що було продовженням зазначеного раніше випробування [34], брали участь 150 пацієнтів, що спостерігались протягом 180 днів, безпечність використання тільки підтверджується. Враховуючи, що в одному з досліджень, незважаючи на те, що не було проблем з безпекою 200-мільйонної дози, все ж не спостерігалось переваг порівняно з дозою 100 мільйонів, у цьому клінічному випробуванні було розширено

діапазон доз, щоб визначити наявність дозозалежного ефекту та виявити найефективніший варіант для лікування. Учасників дослідження розподілили рандомним чином на 5 груп, де перша група отримувала інфузію клітин у кількості 25 мільйонів, інші — відповідно 50, 100, 200 млн або плацебо. У результаті теж було виявлено зниження показників TNF $\alpha$ , С-реактивного білка, покращення тривалості та швидкості ходіння, об'єму форсованого видиху за одну секунду, а також психічного стану та якості життя.

Усі наведені дослідження проводились у Сполучених Штатах Америки. У Японії теж досліджували вплив МСК на перебіг старечої астениї (номер клінічного дослідження — jRCT2043200038). Участь брали 45 людей віком 70–85 років, що мали в анамнезі захворювання серцево-судинної системи. Вводили МСК кісткового мозку внутрішньовенно у кількості 50 або 100 млн. Порівнювали з групою плацебо. Попередні результати теж підтверджують безпечність процедури. Найближчим часом очікують більш розширеного опису стану пацієнтів після терапії.

З огляду на наявні дослідження, що вже опублікували свої результати, можна робити висновок про безпечність застосування клітинної терапії, а також про те, що даний метод є перспективним та багатообіцяючим. Найближчим часом очікуються збільшення кількості клінічних випробувань цієї теми, що має остаточно визначити ставлення до підходу наукової та лікарської спільноти. Як і в дослідженнях з використання нових методів, є необхідними аналіз більшої вибірки пацієнтів та розширення критеріїв оцінки.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ «ВИКОРИСТАННЯ ІНФУЗІЇ АЛОГЕННИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ СТАРІННІ»

Відкрите, порівняльне, одноцентрове, рандомізоване, плацебо-контрольоване проспективне дослідження з оцінки ефективності, переносимості та безпеки препарату суспензії алогенних мезенхімальних стовбурових клітин жирової тканини при старечій слабкості було проведено з 01.04.2023 р. по 26.08.2024 р. на клінічній базі кафедри загальної практики (сімейної медицини) НМУ імені О. О. Богомольця (Медичний центр ТОВ «Превентклініка»).

**Метою** клінічного випробовування було отримання власного досвіду лікування старечої слабкості за допомогою внутрішньовенного крапельного введення суспензії алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини 50 млн (виробництва ТОВ «Медичний центр «М.Т.К.») на 100 мл розчину Рінгера-лактатного (виробництво ТОВ «Юрія фарм») зі швидкістю 1–2 мл/хв. Визначити безпеку та ефективність такої терапії в комплексі зі стандартною терапією цього захворювання.

Основними **критеріями включення** в клінічне дослідження були:

1. Підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.
2. Амбулаторні пацієнти обох статей у віці 60–95 р. на момент підписання Форми інформованої згоди.
3. Встановлений синдром старечої астенії або старечої преастенії.
4. Можливість проводити моніторинг під час клінічної апробації.
5. Бажання повноцінно брати участь у програмі.

**Критерії невключення:**

1. Нездатність виконати будь-яку з оцінок, необхідних для аналізу кінцевої точки (повідомити про проблеми безпеки чи переносимості, виконати тести функції легень, здати аналізи крові, прочитати анкети та відповісти на них).
2. Серйозне супутнє захворювання, яке, на думку дослідника, може поставити під загрозу безпеку або дотримання пацієнтом режиму лікування чи завадити успішному завершенню дослідження. Включаючи, але не обмежуючись: ВІЛ, прогресуюча печінкова або ниркова недостатність, серцева застійна недостатність класу III/IV, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія або реваскуляризація серця протягом останніх шести місяців, або важкий обструктивний вентиляційний дефект.
3. Будь-який інший стан, який, на думку дослідника, може поставити під загрозу безпеку або дотримання пацієнтом режиму лікування чи завадити успішному завершенню дослідження.
4. Наявність ознак активного онкологічного захворювання протягом останніх 5 років (тобто пацієнти зі

- злюкисними новоутвореннями в анамнезі повинні бути вільні від захворювання протягом 5 років).
5. Мають захворювання, яке обмежує тривалість життя до 1 року.
  6. Історія зловживання наркотиками чи алкоголем протягом останніх 24 місяців.
  7. Участь в даний час або у попередні 30 днів в експериментальному випробуванні терапевтичного засобу або пристрою.
  8. Рішення пацієнта припинити участь у дослідженні та відкликання ним інформованої згоди на участь у дослідженні.

Дослідження складалось з 5-ти етапів. Схематичне зображення етапів дослідження наведено на рисунку 3.1.

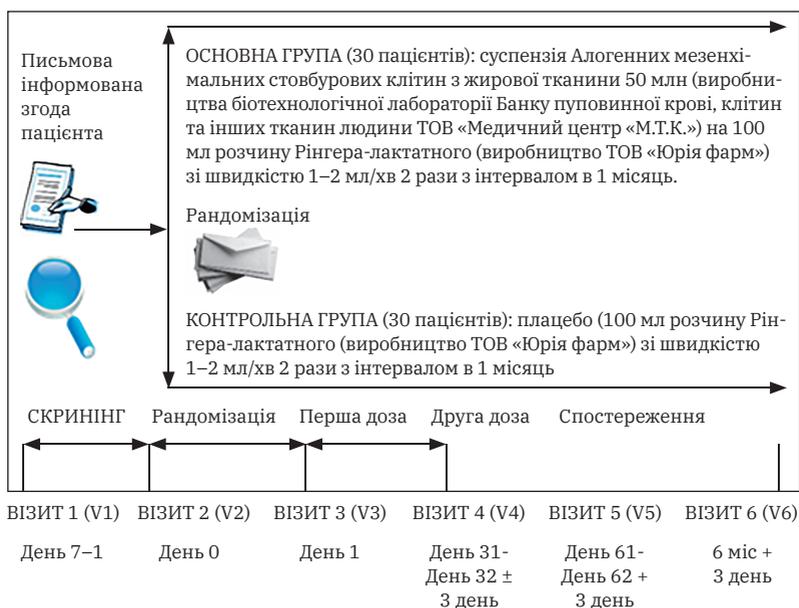


Рис. 3.1. Графічна схема дизайну і етапів дослідження

Пацієнти основної групи отримували в/в введення суспензії Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини 50 млн на 100 мл розчину Рінгера-лактатного зі швидкістю 1–2 мл/хв під час візиту 3 і в/в введення суспензії Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини 50 млн на 100 мл розчину Рінгера-лактатного зі швидкістю 1–2 мл/хв під час візиту 4.

Пацієнти контрольної групи отримували в/в введення плацебо (100 мл розчину Рінгера-лактатного зі швидкістю 1–2 мл/хв) під час візиту 3 і в/в введення плацебо (100 мл розчину Рінгера-лактатного зі швидкістю 1–2 мл/хв) під час візиту 4.

В якості **супутньої терапії** (у т.ч. медикаментозного лікування супутніх метаболічних порушень: цукрового діабету II типу, метаболічного синдрому, ожиріння, стабільної стенокардії напруги, порушення обміну ліпопротеїдів (гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія) тощо) допущалося використання будь-яких лікарських засобів.

Методи обстеження пацієнта, використані у даному дослідженні:

- Збір скарг пацієнта (V1–V6).
- Збір анамнезу захворювання, анамнезу життя (V1)
- Реєстрація/призначення/корекція супутньої терапії (V1–V6).
- Оцінка демографічних і антропометричних даних (V1).
- Об'єктивне обстеження пацієнта (V1–V6).
- Оцінка вітальних функцій: ЧСС, ЧД, АТ, ІМТ, температура (V1–V6).
- УЗД органів черевної порожнини, малого таза, щитоподібної залози (V1).
- Динамометрія (V2, V5, V6).
- Оцінка рухової активності (тест «підйому зі стільця») (V2, V5, V6).

- Оцінка за опитувальниками Індекс крихкості (стареча астенія): «Вік не перешкода», MNA, IPAQ, FAS (V2, V6).
- Клінічний аналіз крові (V1, V6).
- Загальний аналіз сечі (V1).
- Біохімічний аналіз крові (V1) біохімічні показники, що визначаються на скринінгу з метою оцінки відповідності пацієнта критеріям включення/невключення: глюкоза 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 підшлункової залози, коагулограма: АЧТЧ, протромбіновий час, протромбіновий індекс Квіка, МНВ, тромбіновий час, фібриноген.

Для оцінки ефективності використовувались наступні критерії оцінки стану пацієнта на першому і останньому візитах дослідження.

Первинні кінцеві точки порівняно з базовим рівнем і порівняно з плацебо:

- індекс старечої астенії (Індекс крихкості) за опитувальниками «Вік не перешкода», MNA, IPAQ, FAS;
- зміна сили захоплення кисті (визначалась динамометром);
- рухова активність (тест «підйому зі стільця»).

Вторинні кінцеві точки:

- Частота і тяжкість побічних ефектів (гостра інфузійна реакція, розлади ШКТ, респіраторні ускладнення, сонливість, головний біль, серйозні інфекційні ускладнення тощо) протягом дослідження.

- Частота виникнення будь-яких серйозних небажаних явищ, що виникли після лікування (смерть, несмертельна легенева емболія, інсульт, госпіталізація з приводу посилення задишки та клінічно значущі відхилення лабораторних показників) протягом дослідження.
- Загальний аналіз крові: гемоглобін, гематокрит, тромбоцити, лейкоцити на візиті V6.

Використовувались наступні показники безпеки та переносимості.

***Показники безпеки:***

1. Частота і характер побічних явищ/побічних реакцій при застосуванні досліджуваного препарату (окремо: серйозних непередбачених побічних явищ / серйозних непередбачених побічних реакцій).
2. Динаміка результатів об'єктивного обстеження (враховуються виявлені в ході дослідження клінічно значущі відхилення).
3. Динаміка результатів лабораторних аналізів крові (враховуються виявлені в ході дослідження клінічно значущі відхилення).

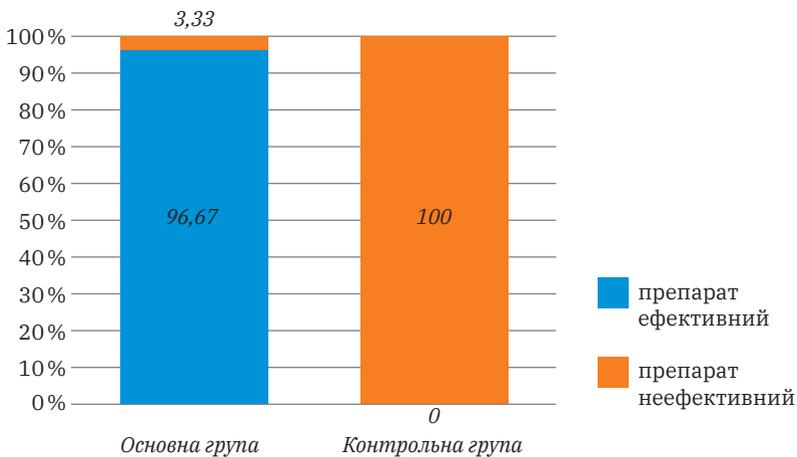
***Показники переносимості:***

1. Частка пацієнтів, якими прийом досліджуваного препарату був припинений достроково внаслідок розвитку серйозних побічних явищ/серйозних побічних реакцій.
2. Частка пацієнтів, якими прийом досліджуваного препарату був припинений достроково внаслідок виникнення індивідуальної непереносимості або підвищеної індивідуальної чутливості до МСК.
3. Частка пацієнтів, якими прийом досліджуваного препарату був припинений достроково внаслідок

рішення пацієнта припинити участь у дослідженні (відкликання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні) з причини розвитку несерйозних побічних явищ/несерйозних побічних реакцій.

### **Результати оцінки ефективності:**

1. За результатами аналізу ефективності за головною змінною ефективності «зміни вираженості клінічних симптомів старечої слабкості: зменшення сумарного балу вираженості клінічних симптомів старечої слабкості за Індексом старечої астенії (Індекс крихкості) за період лікування й спостереження і збільшення сумарного балу динамометрії та рухової активності (тест «підйому зі стільця») на Візитах 5 і 6 порівняно з вихідним станом доведена ефективність досліджуваного ЛЗ Суспензії Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини 50 млн на 100 мл розчину Рінгера-лактатного зі швидкістю 1–2 мл/хв двічі з інтервалом в 1 місяць. Ефективність препарату (категорія «препарат ефективний») була виявлена у 96,67% пацієнтів основної групи і у 0% пацієнтів контрольної групи. Відмінності між групами були статистично значущими ( $< 0,001$ ) (рис. 3.2).
2. За результатами проведеного аналізу встановлено, що рухова активність (за тестом «підйому зі стільця») та сила захоплення кисті (за даними динамометрії) статистично значуще ( $p < 0,05$ ) збільшувались вже на Візиті 5, і далі продовжували збільшуватись на Візиті 6 в основній групі лікування, що свідчить про ефективність терапії. В той же час у контрольній групі (плацебо) зміни рухової активності на Візиті 5 були незначущі, а на Візиті 6 рухо-



*Рис. 3.2. Графічна інтерпретація ефективності в групах за допомогою порівняльної діаграми*

ва активність незначно, але статистично достовірно знизилась, в той час як показники динамометрії показували статистично достовірне поступове зниження сили захоплення кисті починаючи з Візиту 5 і продовжували таку тенденцію зниження до 6 місяця дослідження (Візит 6), показуючи прогресування старечої астенії (рис. 3.3, 3.4).

- Відмінності між основною та контрольною групами були статистично значущі за динамікою оцінки за опитувальниками IPAQ (визначення фізичної активності) (рис. 3.5), MNA (порушення харчування і ризику розвитку синдрому мальнутриції) (рис. 3.6), FAS (оцінки рівня втоми) (рис. 3.7) та Індексу крихкості (рис. 3.8). В основній групі оцінка показувала зменшення проявів старечої астенії за цими показниками, підтверджуючи

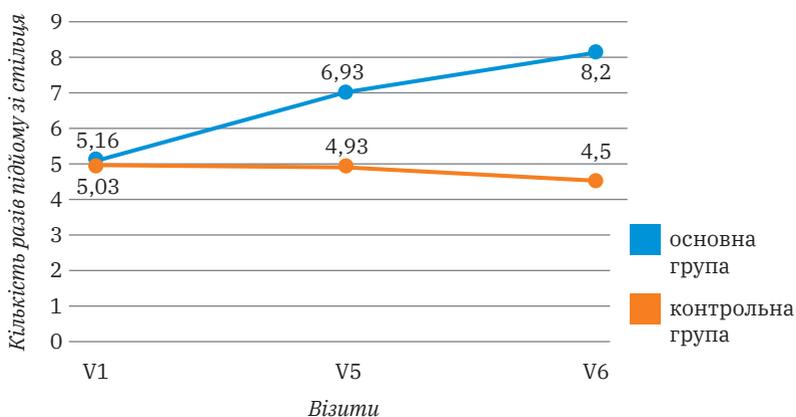


Рис. 3.3. Графічна інтерпретація динаміки рухової активності (тест «підйому зі стільця» в групах)

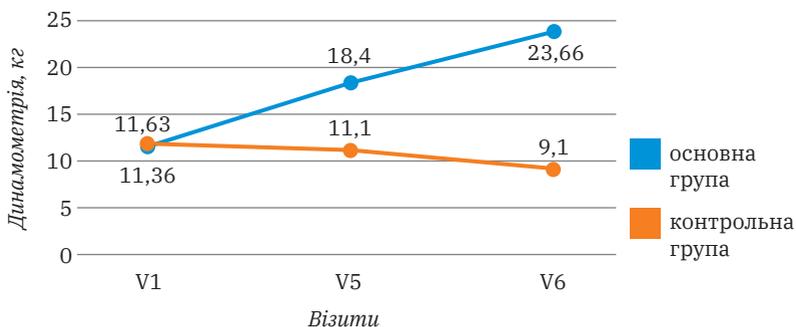


Рис. 3.4. Графічна інтерпретація динаміки динамометрії в групах

ефективність лікування суспензією Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин із жирової тканини 50 млн на 100 мл розчину Рінгера-лактатного внутрішньовенне крапельне введення зі

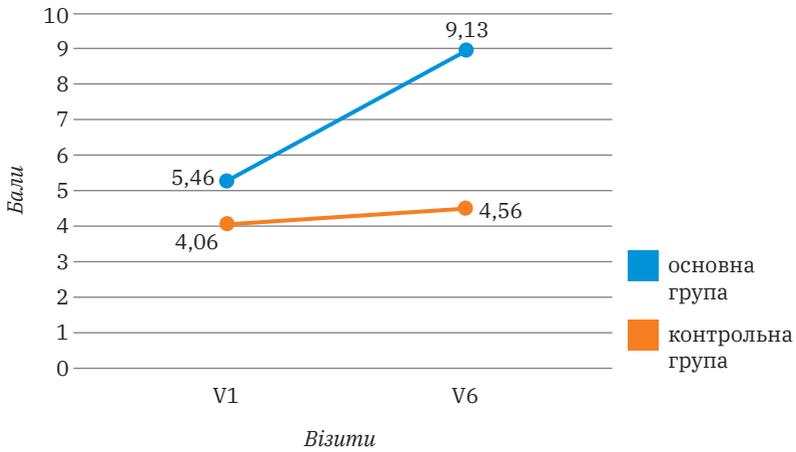


Рис. 3.5. Графічна інтерпретація динаміки за опитувальником IPAQ в групах

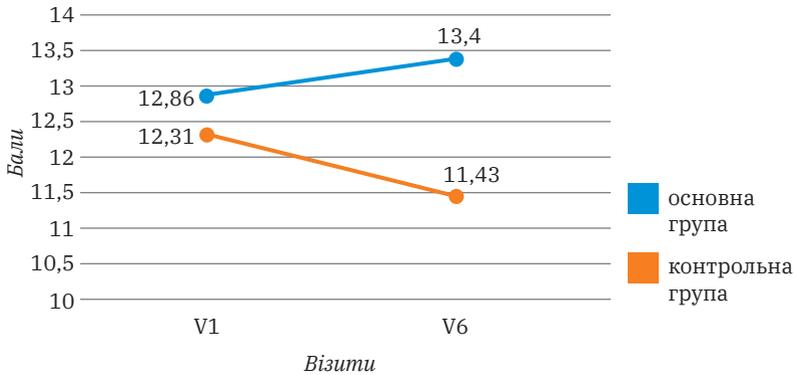


Рис. 3.6. Графічна інтерпретація динаміки за опитувальником MNA в групах

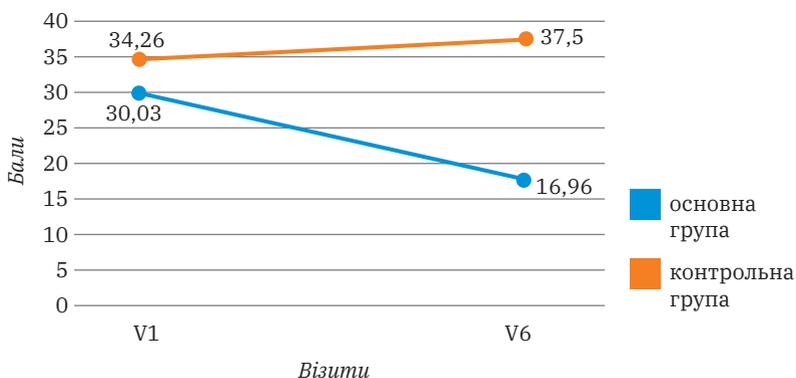


Рис. 3.7. Графічна інтерпретація динаміки за опитувальником FAS в групах

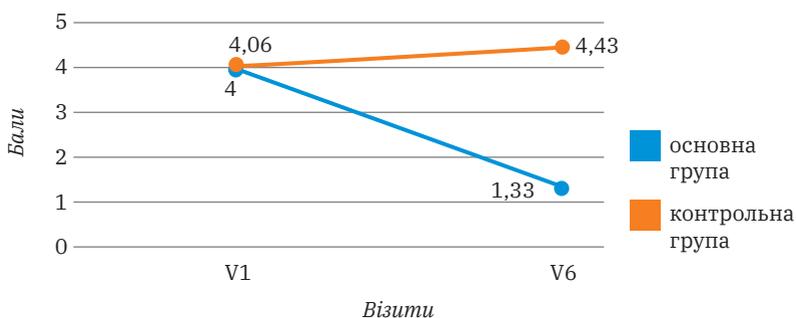


Рис. 3.8. Графічна інтерпретація динаміки за опитувальником Індекс крижкості в групах

швидкістю 1–2 мл/хв двічі з інтервалом в 1 місяць для пацієнтів із старечою слабкістю. В той же час у контрольній групі кількість балів за вказаними показниками збільшувалась — стареча слабкість прогресувала.

### **Результати оцінки безпеки:**

1. У клінічному дослідженні не було зареєстровано несерйозних ПР/ПЯ у пацієнтів основної групи і контрольної групи. На підставі проведеного аналізу безпеки за показником «частота і характер побічних явищ/побічних реакцій при застосуванні досліджуваного препарату» було зроблено висновок щодо безпеки внутрішньовенного крапельного введення 10 мл суспензії Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини 50 млн (виробництва біотехнологічної лабораторії Банку пуповинної крові, клітин та інших тканин людини ТОВ «Медичний центр “М.Т.К.”») на 100 мл розчину Рінгера-лактатного зі швидкістю 1–2 мл/хв двічі з інтервалом в 1 місяць для пацієнтів із старечою слабкістю.
2. Результати аналізу безпеки досліджуваного/плацебо ЛЗ за показником «динаміка результатів об'єктивного обстеження (враховуються виявлені в ході дослідження клінічно значущі відхилення)» виявили відсутність клінічно значущих змін вітальних функцій пацієнтів в обох досліджуваних групах. Виявлені незначні коливання АТ, ЧСС та ЧД на різних візитах не були клінічно значущими, що свідчить про відсутність будь-якого негативного впливу терапії із застосуванням досліджуваного ЛЗ суспензії Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини 50 млн (виробництва біотехнологічної лабораторії Банку пуповинної крові, клітин та інших тканин людини ТОВ «Медичний центр «М.Т.К.») внутрішньовенного крапельного введення на 100 мл розчину Рінгера-лактатного зі швидкістю 1–2 мл/хв двічі з інтервалом в 1 місяць

для пацієнтів із старечою слабкістю на показники вітальних функцій (САТ, ДАТ, ЧСС і ЧД).

3. За результатами аналізу безпеки досліджуваного/референтного ЛЗ за показником «динаміка результатів клінічного аналізу крові (враховуються виявлені в ході дослідження клінічно значущі відхилення)» в основній групі було виявлено статистично значущий незначний приріст у межах нормальних значень на Візиті 6 порівняно зі скринінгом (Візит 1) для таких лабораторних показників клінічного аналізу крові, як рівень еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів і ШОЕ. Виявлені статистично значущі зміни рівня еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів і лейкоцитів на Візиті 6 порівняно з Візитом 1 у пацієнтів основної групи є клінічно незначущими за оцінкою дослідників, що свідчить про безпеку терапії із застосуванням досліджуваного ЛЗ.

У контрольній групі зміни показників рівня еритроцитів та тромбоцитів на Візиті 6 порівняно з Візитом 1 були статистично достовірні, але мали випадковий характер та були клінічно незначущими. Результати аналізу лабораторних показників клінічного аналізу крові в контрольній групі свідчать про безпеку терапії із застосуванням ЛЗ (плацебо).

Отримані результати свідчать про відсутність будь-якого негативного впливу терапії із застосуванням досліджуваного ЛЗ на результати лабораторних аналізів крові і безпеку застосування досліджуваного ЛЗ суспензії Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини 50 млн внутрішньовенне крапельне введення на 100 мл розчину Рінгера-лактатного зі швидкістю 1–2 мл/хв двічі з інтервалом в 1 місяць для пацієнтів із старечою слабкістю.

4. За результатами аналізу переносимості досліджуваного ЛЗ за всіма проаналізованими показниками переносимості ЛЗ було встановлено добру переносимість ЛЗ суспензії Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини 50 млн (виробництва біотехнологічної лабораторії Банку пуповинної крові, клітин та інших тканин людини ТОВ «Медичний центр “М.Т.К.”») внутрішньовенного крапельного введення на 100 мл розчину Рінгера-лактатного зі швидкістю 1–2 мл/хв двічі з інтервалом в 1 місяць, оскільки у дослідженні не було зареєстровано жодного з пацієнтів:
- прийом якими досліджуваного ЛЗ суспензії Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини був припинений достроково внаслідок розвитку серйозних побічних явищ/серйозних побічних реакцій;
  - прийом якими досліджуваного ЛЗ суспензії Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини був припинений достроково внаслідок виникнення індивідуальної непереносимості або підвищеної індивідуальної чутливості до суспензії Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини;
  - прийом якими досліджуваного ЛЗ суспензії Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини був припинений достроково внаслідок рішення пацієнта припинити участь у дослідженні (відкликання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні) з причини розвитку несерйозних побічних явищ/несерйозних побічних реакцій.

## ВИСНОВКИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В результаті проведеного клінічного дослідження доведено, що ЛЗ суспензія Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини 50 млн (виробництва біотехнологічної лабораторії Банку пуповинної крові, клітин та інших тканин людини ТОВ «Медичний центр «М.Т.К.») на 100 мл розчину Рінгера-лактатного внутрішньовенне крапельне введення зі швидкістю 1–2 мл/хв двічі з інтервалом в 1 місяць є ефективним ЛЗ при застосуванні у лікуванні пацієнтів із старечею слабкістю. Таке лікування приводить до зменшення проявів старечої слабкості за показниками MNA (порушення харчування і ризику розвитку синдрому мальнутриції), IPAQ (визначення фізичної активності), FAS (оцінки рівня втоми) та Індексу крихкості, рухової активності (за тестом «підйому зі стільця») та силою захоплення кисті (за даними динамометрії).
2. У даному дослідженні ЛЗ суспензія Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини 50 млн (виробництва біотехнологічної лабораторії Банку пуповинної крові, клітин та інших тканин людини ТОВ «Медичний центр «М.Т.К.») внутрішньовенне крапельне введення на 100 мл розчину

Рінгера-лактатного зі швидкістю 1–2 мл/хв двічі з інтервалом в 1 місяць, продемонстрував безпеку та гарну переносимість в лікуванні пацієнтів зі старечою слабкістю.

3. ЛЗ — суспензія Алогенних мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини 50 млн (виробництва біотехнологічної лабораторії Банку пуповинної крові, клітин та інших тканин людини ТОВ «Медичний центр «М.Т.К.») внутрішньовенне крапельне введення на 100 мл розчину Рінгера-лактатного зі швидкістю 1–2 мл/хв двічі з інтервалом в 1 місяць може бути рекомендований в якості ефективного і безпечного лікарського засобу в комплексному лікуванні пацієнтів зі старечою слабкістю.

## Список літературних джерел

1. Mahindran, E.; Law, J.X.; Ng, M.H.; Nordin, F. Mesenchymal Stem Cell Transplantation for the Treatment of Age-Related Musculoskeletal Frailty. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 10542. <https://doi.org/10.3390/ijms221910542> <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/19/10542>
2. Poliwooda S, Noor N, Downs E, Schaaf A, Cantwell A, Ganti L, Kaye AD, Mosel LI, Carroll CB, Viswanath O, Urits I. Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022 Aug 25;14(3):37498. doi: 10.52965/001c.37498. PMID: 36034728; PMCID: PMC9404248.
3. Fried L.P. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care/ L.P. Fried, L. Ferrucci, J. Darer, J.D. Williamson, G. Anderson// *Journals of Gerontology Series A – Biological Sciences& Medical Sciences*. – 2004. – Vol. 59(3). – R. 255–263.
4. Rea, I.M.; Gibson, D.S.; McGilligan, V.; McNerlan, S.E.; Alexander, H.D.; Ross, O.A. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front. Immunol.* 2018, 9, 586.
5. Liguori, I.; Russo, G.; Curcio, F.; Bulli, G.; Aran, L.; Della-Morte, D.; Gargiulo, G.; Testa, G.; Cacciatore, F.; Bonaduce, D.; et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging* 2018, 13, 757–772.
6. Frontera, W.R.; Reid, K.F.; Phillips, E.M.; Krivickas, L.S.; Hughes, V.A.; Roubenoff, R.; Fielding, R.A. Muscle fi-

- ber size and function in elderly humans: A longitudinal study. *J. Appl. Physiol.* 2008, 105, 637–642.
7. Breen, L.; Phillips, S.M. Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the 'anabolic resistance' of ageing. *Nutr. Metab.* 2011, 8, 68.
  8. Jejurikar, S.S.; Henkelman, E.A.; Cederna, P.S.; Marcelo, C.L.; Urbanchek, M.G.; Kuzon, W.M. Aging increases the susceptibility of skeletal muscle derived satellite cells to apoptosis. *Exp. Gerontol.* 2006, 41, 828–836.
  9. García-Prat, L.; Sousa-Victor, P.; Muñoz-Cánoves, P. Functional dysregulation of stem cells during aging: A focus on skeletal muscle stem cells. *FEBS J.* 2013, 280, 4051–4062.
  10. Novotny, S.A.; Warren, G.L.; Hamrick, M.W. Aging and the Muscle-Bone Relationship. *Physiology* 2015, 30, 8–16.
  11. Demontiero, O.; Vidal, C.; Duque, G. Aging and bone loss: New insights for the clinician. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2012, 4, 61–76.
  12. Henriksen, K.; Leeming, D.J.; Byrjalsen, I.; Nielsen, R.H.; Sorensen, M.G.; Dziegiel, M.H.; Martin, T.J.; Christiansen, C.; Qvist, P.; Karsdal, M.A. Osteoclasts prefer aged bone. *Osteoporos. Int.* 2007, 18, 751–759.
  13. Seeman, E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002, 359, 1841–1850.
  14. Khosla, S. Estrogen and bone: Insights from estrogen-resistant, aromatase-deficient, and normal men. *Bone* 2008, 43, 414–417.
  15. Hoang, D.M., Pham, P.T., Bach, T.Q. et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Sig Transduct*

- Target Ther 7, 272 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01134-4>
16. Spees, J. L., Lee, R. H., & Gregory, C. A. (2016). Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem cell research & therapy*, 7(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0363-7>
  17. Musiał-Wysocka A, Kot M, Majka M. The Pros and Cons of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapies. *Cell Transplantation*. 2019;28(7):801–812. doi:10.1177/0963689719837897
  18. Fu, X., Liu, G., Halim, A., Ju, Y., Luo, Q., & Song, A. G. (2019). Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. *Cells*, 8(8), 784. <https://doi.org/10.3390/cells8080784>
  19. Kouchakian, M. R. et al. The clinical trials of mesenchymal stromal cells therapy. *Stem Cells Int*. 2021, 1634782 (2021)
  20. Chen, L. et al. Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell Mol. Life Sci*. 79, 142 (2022).
  21. Borow, K. M., Yaroshinsky, A., Greenberg, B. & Perin, E. C. Phase 3 DREAM-HF trial of mesenchymal precursor cells in chronic heart failure. *Circ. Res*. 125, 265–281 (2019)
  22. Zheng, H. et al. Mesenchymal stem cell therapy in stroke: a systematic review of literature in pre-clinical and clinical research. *Cell Transpl*. 27, 1723–1730 (2018).
  23. Rodriguez-Fuentes, D. E. et al. Mesenchymal stem cells current clinical applications: a systematic review. *Arch. Med. Res*. 52, 93–101 (2021).

24. Artaza-Artabe I, Saez-Lopez P, Sanchez-Hernandez N, Fernandez-Gutierrez N, Malafarina V. The relationship between nutrition and frailty: effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas* (2016) 93:89–99. 10.1016/j.maturitas.2016.04.009
25. Lee HJ, Kim SN, Jeon MS, Yi T, Song SU. ICOSL expression in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes induction of regulatory T cells. *Sci Rep.* (2017) 7:44486. 10.1038/srep44486
26. Povsic, T. J. & Gersh, B. J. Stem cells in cardiovascular diseases: 30,000-foot view. *Cells* 10, 600 (2021)
27. Romito, A. & Cobellis, G. Pluripotent stem cells: current understanding and future directions. *Stem Cells Int.* 2016, 9451492 (2016).
28. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, LeRoux-Williams M and Tashkin DP. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest.* 2013; 143:1590–1598
29. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, Dib N, Strumpf RK, Schulman SP, Gerstenblith G, DeMaria AN, Denktas AE, Gammon RS, Hermiller JB, Jr., Reisman MA, Schaer GL and Sherman W. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:2277–2286.6.
30. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, DiFede Velazquez DL, Zambrano JP, Suncion VY, Tracy M, Gherlin E, Johnston PV, Brinker JA, Breton E, Davis-Sproul J,

- Schulman IH, Byrnes J, Mendizabal AM, Lowery MH, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA*. 2012; 308:2369–2379
31. Prasad VK, Lucas KG, Kleiner GI, Talano JA, Jacobsohn, Broadwater G, Monroy R and Kurtzberg J. Efficacy and safety of ex vivo cultured adult human mesenchymal stem cells (Prochymal) in pediatric patients with severe refractory acute graft-versus-host disease in a compassionate use study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17:534–541.54.
  32. Patel AN and Genovese J. Potential clinical applications of adult human mesenchymal stem cell (Prochymal(R)) therapy. *Stem Cells Cloning*. 2011; 4:61–72
  33. Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F., Krause, D., Deans, R., Keating, A., Prockop, D.j, & Horwitz, E. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4), 315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
  34. Golpanian, S., DiFede, D. L., Pujol, M. V., Lowery, M. H., Levis-Dusseau, S., Goldstein, B. J., et al. (2016). Rationale and design of the allogeneic human mesenchymal stem cells (hMSC) in patients with aging frailty via intravenous delivery (CRATUS) study: A phase I/II, randomized, blinded and placebo controlled trial to evaluate the safety and potential efficacy of allogeneic human mesenchymal stem cell infusion in pa-

- tients with aging frailty. *Oncotarget* 7, 11899–11912. doi:10.18632/oncotarget.7727
35. Tompkins BA, DiFede DL, Khan A, Landin AM, Schulman IH, Pujol MV, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells ameliorate aging frailty: a phase II randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* (2017) 72:1513–22. 10.1093/gerona/glx137
  36. Golpanian, S., DiFede, D. L., Khan, A., Schulman, I. H., Landin, A. M., Tompkins, B. A., et al. (2017). Allogeneic human mesenchymal stem cell infusions for aging frailty. *J. Gerontol. Ser. A* 72, 1505–1512. doi:10.1093/gerona/glx056
  37. Sohni A, Verfaillie CM. Mesenchymal stem cells migration homing and tracking. *Stem Cells Int.* 2013;2013:130763. doi:10.1155/2013/130763
  38. U. Sajjad, M. Ahmed, M. Z. Iqbal, M. Riaz, M. Mustafa, T. Biedermann, A. S. Klar. Exploring mesenchymal stem cells homing mechanisms and improvement strategies. *Stem Cells Transl Med.* 2024;13(12):1161–1177. doi:10.1093/stcltm/szae045
  39. Grace H Chen, Kee-Chin Sia, Shao-Wen Liu, Ying-Chi Kao, Pei-Ching Yang, Chia-Hsin Ho, Shih-Chen Huang, Peng-Ying Lee, Min-Zong Liang, Linyi Chen, Chieh-Cheng Huang. Implantation of MSC spheroid-derived 3D decellularized ECM enriched with the MSC secretome ameliorates traumatic brain injury and promotes brain repair // *Biomaterials.* — 2025 -Apr: — 315:122941.
  40. Susana Mellado, María José Morillo-Bargues, Carla Perpiñá-Clérigues, Francisco García-García, Victoria Moreno-Manzano, Consuelo Guerri, María Pascual.

The emerging role of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles to ameliorate hippocampal NLRP3 inflammation induced by binge-like ethanol treatment in adolescence // *Neural Regen Res.* — 2025 Apr 1;20(4):1153–1163. doi: 10.4103/NRR.NRR-D-23–01397. Epub 2024 Jun 24.



Наукове видання

*Барна Ольга Миколаївна*  
*Корост Ярослава Володимирівна*  
*Малєєва Владислава Олександрівна*

**ВИКОРИСТАННЯ АЛОГЕННИХ  
МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН  
ПРИ СТАРЕЧІЙ АСТЕНІЇ**

*Методичні рекомендації*

Адміністратор: *В. І. Побережний*  
Редактор *О. В. Марчук*  
Коректор *Л. Я. Шутова*  
Верстка: *О. С. Парфенюк*

Підписано до друку 02.02.25. Формат 60×84/16.  
Папір крейдований. Гарнітура *IBM Plex Sans*.  
Друк цифровий. Ум. друк. арк. 0,0.  
Наклад 100 прим. Зам. № 635.

Видавець та виготовлювач ТОВ «Нілан-ЛТД».  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до  
Державного реєстру видавців, виготовлювачів  
і розповсюджувачів  
видавничої продукції серія ДК № 4299 від 11.04.2012 р.

Віддруковано на замовлення  
ТОВ «Академія медичного розвитку»