

**КЛІТИННА ТЕРАПІЯ В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ ХІРУРГІЇ,
КАРДІОЛОГІЇ І НЕВРОЛОГІЇ**

*Методичні рекомендації
для інтернів-хірургів, лікарів хірургів, кардіологів,
невропатологів, ендокринологів*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

**КЛІТИННА ТЕРАПІЯ В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ ХІРУРГІЇ,
КАРДІОЛОГІЇ І НЕВРОЛОГІЇ**

*Методичні рекомендації
для інтернів-хірургів, лікарів хірургів, кардіологів,
невропатологів, ендокринологів*

Затверджено
Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 2 від 26.02.2026.

Харків
ХНМУ
2026

Клітинна терапія в серцево-судинній хірургії, кардіології і неврології : метод. рекомед. для інтернів-хірургів, лікарів хірургів, кардіологів, невропатологів, ендокринологів / упоряд. Ю. В. Іванова, І. А. Криворучко, С. І. Естрін та ін. Харків : ХНМУ, 2026. 16 с.

Упорядники Ю. В. Іванова
 І. А. Криворучко
 С. І. Естрін
 І. С. Пуляєва
 К. В. М'ясоєдов

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

- ЕК** – ендотеліальні клітини
КІНК – критична ішемія нижніх кінцівок
МСК – мезенхімальні стовбурові клітини
ПЕ – попередники ендотеліоцитів
СК – стовбурові клітини
ЦЕК – циркулюючі ендотеліальні клітини

ВСТУП

Кілька десятиліть трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (СК) рутинно використовується для лікування захворювань крові та імунної системи. Для цього використовують СК, потенційним джерелом яких може бути периферична кров, кістковий мозок, жирова та м'язова тканини, пуповинна кров. Останні роки увагу дослідників прикуто до використання клітинної терапії в різних галузях медичної науки. Численні експериментальні і клінічні дослідження демонструють позитивні результати застосування СК у лікуванні захворювань багатьох органів і систем.

Одним із перспективних напрямків є застосування мезенхімальних СК, які є мультипотентними і під впливом різноманітних індуктивних агентів можуть диференціюватися в адіipoцити, фіброblastи, стромальні клітини, астроцити, міоцити, хондроцити, остеоцити та ін. (рис. 1).

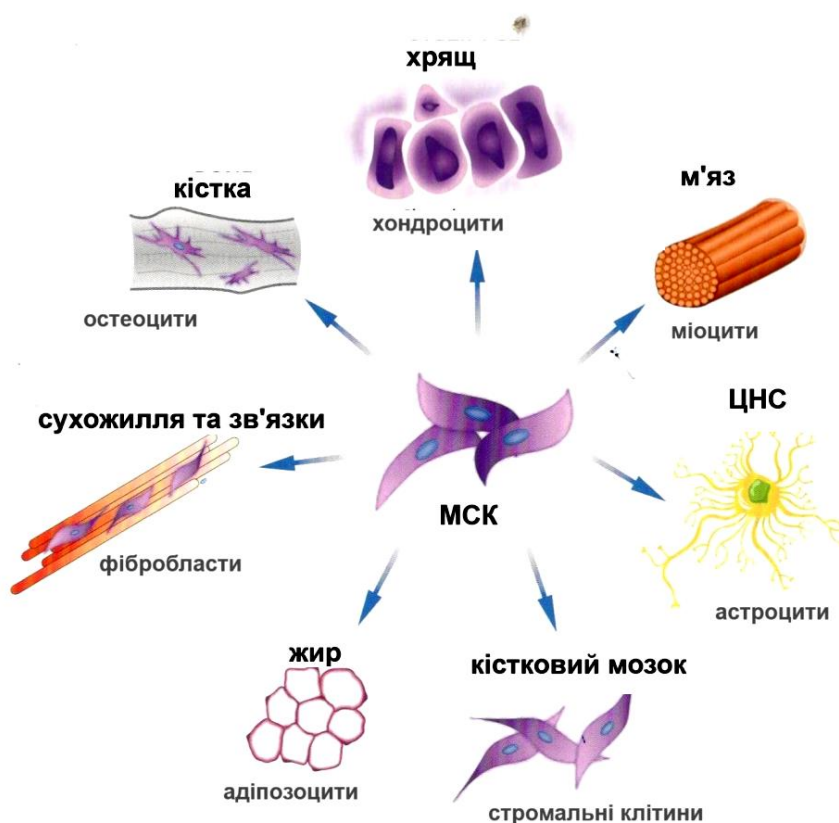


Рис. 1. Диференціювання мезенхімальних СК

Для трансплантації можна застосовувати аутологічні та алогенні СК. Джерелом аутологічних СК є безпосередньо людина, яка отримує трансплантат. Аутологічні СК успішно використовуються для лікування лейкемій, лімфом, множинної мієломи, а також інших видів злоякісних пухлин, таких як рак яєчок та нейробластома. Трансплантація аутологічних СК також використовуються для лікування деяких видів онкопатології у дітей.

При алогенній трансплантації донором клітинного матеріалу є інша людина – донор. Є потенційний ризик реакції «трансплантат проти господаря» та можуть виникати етичні та юридичні питання, що є великим недоліком цього виду клітинної терапії.

Мета даної настанови полягає у визначенні показань та протипоказань до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у хворих із серцево-судинною патологією, а також у наданні корисних довідкових матеріалів для кращого розуміння механізму дії СК.

Загальні відомості. В основі клітинної терапії лежить використання СК для відновлення пошкодженої тканини.

На сьогодні визнано той факт, що мезенхімальні СК можуть сприяти регенерації тканини шляхом секреції факторів росту та інших цитокінів, включаючи BDNF, NGF, VEGF та ін. Крім того, мезенхімальні СК можуть регулювати запальну реакцію, яка відіграє важливу роль у постішемичному пошкодженні тканин, оскільки вони секретують низку імуномодуючих факторів, таких як простагландин E₂, TNF- α , TGF- β , IL6 та ін. В експериментальних дослідженнях було продемонстровано спроможність транспорту мітохондрій зі СК у різні типи клітин: ендотеліальні, епітеліальні, кардіоміоцити, гломерулярні клітини, рогоцити, імунні клітини. Особливо цей процес активується в умовах стресу, травми та пошкодження. Однак механізми, що лежать в основі регенеративного потенціалу мезенхімальних СК, до кінця не зрозумілі і потребують подальшого вивчення.

Один зі способів дослідження механізмів впливу СК на функцію органа полягає в безпосередньому вивченні взаємодії між клітинами організму і трансплантованими клітинами, в пошуку хімічних сполук, які секретують СК і можуть утворюватися в міжклітинному просторі після їх контакту з диференційованими клітинами. Це також стосується і клітин реципієнта, оскільки останні можуть реагувати на наявність синтезу трансплантованих клітин секрецією різних біологічних сполук. Таке «спілкування» між сусідніми клітинами, або навіть віддаленими органами всередині одного організму з великою ймовірністю має місце. На сьогоднішній час отримано досить велику кількість даних, що підтверджують існування даного феномена. Однак міжклітинна комунікація в результаті секреції біологічно активних сполук та їх «уловлювання» сусідніми клітинами обмежені

дифузією. Це обмеження може бути зведено до мінімуму в разі направленої передачі клітинних компонентів від клітини до клітини в результаті формування міжклітинних контактів. Серед прикладів таких контактів – щільний контакт, який сформований за участю білка коннексину 43, що забезпечує міжклітинну взаємодію, електричне стягнення сусідніх клітин і передачу сигналів деполяризації. Серед міжклітинних взаємодій заслуговує особливої уваги міграція компонентів цитоплазми між контактними клітинами вздовж клітинних відростків, зокрема тунельних нанотрубок. Для багатьох видів диференційованих клітин, що знаходяться в прямому контакті з прогеніторними клітинами, виявлено обмін компонентами цитозолу, а також міжклітинний транспорт мітохондрій. Прямий міжклітинний контакт, ймовірно, забезпечує найменше витратний спосіб обміну хімічною та біологічною інформацією між клітинами, однак ефективність такого обміну обмежена дуже низьким відношенням кількості СК до кількості диференційованих і, як наслідок, низькою кількістю міжклітинних контактів.

Більш затратний для клітин метод обміну інформацією полягає в секреції біоактивних молекул у міжклітинному просторі (у культуральному середовищі *in vitro* та у позаклітинному просторі/інтерстиціальній рідині *in vivo*). На більш високому рівні може відбуватися комунікація між клітинами в складі різних органів. При цьому відбувається секреція в кровоносному руслі певних факторів, які з кровотоком потрапляють у віддалені органи.

Вважається, що деякі хвороби серцево-судинної системи (наприклад, ішемічна та дилатаційна кардіоміопатія) пов'язані з порушенням функції мітохондрій. Останні є результатом генетичних мутацій мітохондріальної та ядерної ДНК, що кодує мітохондріальні білки, або наслідком пошкодження мітохондрій при гострих патологічних станах. Наслідки таких мітохондріальних дефектів потенційно можуть компенсуватися завдяки транспорту здорових мітохондрій із мезенхімальних СК. Саме транспортом мітохондрій, а не «приживленням» алогенних мезенхімальних СК у міокарді, можна частково пояснити позитивний терапевтичний ефект мезенхімальних СК при експериментальному інфаркті міокарда. Цитопротекторний ефект СК, що знаходяться поруч із пошкодженими клітинами, обумовлений паракринною та ендокринною активністю останніх.

В експериментальних і клінічних дослідженнях було показано, що основну роль у реалізації нейропротекторних та нейропластичних ефектів клітинної терапії відіграє трофічна підтримка тканини, що зазнала патологічного впливу, особливо в зоні пенумбри (навколишньої ділянки інфаркту мозку). Механізмами реалізації терапевтичного ефекту екзогенних СК при ішемічному інсульті є регенерація, нейропротекція, вплив на кровоносні судини. Відомо, що компенсаторною реакцією мозку на інсульт є посилення ангиогенезу після ішемії.

Зокрема вивчення структурних змін після інсульту показало збільшення обсягу судин на 6 % через 90 днів після ішемії. Посилення ангиогенезу також спостерігається і після трансплантації СК, переважно в тканинах, що оточують ділянку інфаркту (пенумбра). Основним механізмом, який сприяє неоангиогенезу, вважається продукція мезенхімальними СК судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), а також інших ендогенних факторів, таких як нейротрофічний фактор головного мозку (NGF) та фактор росту фібробластів (FGF). Крім того, СК можуть регулювати ангиогенез через вплив на експресію Notch 1, ангиопоетину-1, ангиопоетину-2 та інших сигнальних білків даного каскаду.

Іншим аспектом нейропротекторної ефективності мезенхімальних СК є їх протизапальна дія. СК відіграють подвійну роль у регуляції запалення: з одного боку, шляхом зменшення експресії прозапальних цитокінів, з іншого – регулюють їх ефекти на ефекторні каскади, які лежать нижче. Численні дослідження показали, що СК можуть знижувати експресію прозапальних факторів IL-1 β , IL-6 та TNF- α на ранніх стадіях ішемічного пошкодження головного мозку. Деякі дослідники у зв'язку з цим вказують, що доставка СК у головний мозок повинна відбуватися на ранній стадії ішемічного пошкодження. Крім того, показано, що СК можуть одночасно посилювати експресію антизапального цитокіну IL-10 та знижувати експресію IL-1 β , IL-6 та TNF- α у периферичній зоні ішемічного осередку головному мозку.

Ще одним фактором нейропротекторної дії клітинної терапії при гострих патологіях мозку є антиапоптична дія СК. Вплив антиапоптичних сигналів, опосередкованих СК, при ішемічному інсульті було підтверджено експериментальними моделями. Здебільшого цей вплив пов'язують із продукцією самими мезенхімальними СК низки трофічних чинників чи регуляцією їх продукції мозком під впливом СК. До факторів, які мають антиапоптичні властивості, відносять фактор росту фібробластів, нейротрофічний фактор мозку, фактор росту ендотелію судин, фактор гліальних клітин, фактор росту нейронів. Трансплантація нейральних стовбурових клітин суттєво скорочує кількість апоптичних клітин у зоні пенумбри на 7 добу після інсульту внаслідок підвищення експресії Bcl-2. Аналогічний антиапоптичний ефект спостерігався при використанні мезенхімальних СК при ішемії мозку. Трансплантація мезенхімальних СК може призвести до підвищення кількості білка Livin, що негативно регулює активність каспази-3 і тим самим зменшує індукцію апоптозу в нейральних клітинах. Таким чином, СК можуть надавати нейропротекторну дію через антизапальні, антиапоптичні механізми, антиоксидантний захист, захист гематоенцефалічного бар'єра, стимулювання ангиогенезу та індукцію нейрогенезу. Більшою мірою терапевтичний ефект застосування СК обумовлений їх паракринним впливом на клітини

реципієнта, ніж їх здатністю диференціюватися та замінювати клітини в організмі. В кінцевому підсумку всі ці складні та взаємопов'язані механізми призводять до покращення неврологічного відновлення ушкодженого мозку. Механізми нейропротекції при використанні СК багато в чому є універсальними протекторними і загальними для багатьох органів і систем.

На сьогодні основним методом лікування облітеруючих захворювань нижніх кінцівок залишається хірургічне втручання. Висока ефективність застосування хірургічного методу досягається при ураженні магістральних артерій. При патології дистальних сегментів периферичних артерій (атеросклероз, облітеруючий ендартеріїт, тромбангіїт) оперативне лікування малоефективне внаслідок рецидивування ураження судин, особливо за наявності цукрового діабету. Основні зусилля хірургів при лікуванні таких захворювань спрямовані на забезпечення адекватного припливу крові до дистальних відділів кінцівки та підтримки ефективної перфузії тканин. Цього можна досягти також шляхом непрямой реваскуляризації. Крім традиційних методів лікування, таких як остеотрепанція та поперекова симпектомія, останнім часом активно вивчається можливість застосування клітинних технологій для створення нових шляхів колатерального кровообігу в кінцівці. Аутологічна трансплантація пацієнту СК стимулює ангиогенез в ішемізованих тканинах. Проведені експериментальні та клінічні дослідження підтверджують високу ефективність та безпеку трансплантації СК при цій патології.

Клінічна картина хронічної ішемії нижніх кінцівок може бути обумовлена як ізольованими, так і поєднаними оклюзіями черевної аорти, її біфуркації, клубових та стегнових артерій, а також артерій гомілки та стопи. Основними морфологічними проявами хронічної ішемії нижніх кінцівок є облітеруючий атеросклероз, ендартеріїт та тромбангіїт (хвороба Бюргера). У термінальній стадії цих захворювань розвивається стан, відомий як «критична ішемія нижніх кінцівок» (КІНК). Згідно з визначенням TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), основними клінічними ознаками КІНК є наявність хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок, постійний біль у спокої, що вимагає знеболювання протягом 2 тиж і більше, трофічна виразка або гангрена пальців чи стопи. КІНК відповідає III і IV стадіям ішемії за класифікацією Покровського–Фонтейна.

Основною метою лікування КІНК є реваскуляризація тканин. Вона може бути досягнута шляхом формування шунта «в обхід» місця оклюзії судини, або ангиопластиком (тромбендартеректомія, стентування та балонна дилатація просвіту судини, лазерна абляція атеросклеротичних бляшок та ін.). Ситуація ускладнюється тим, що КІНК у більшості випадків обумовлена важким і дифузним ураженням периферичних артерій кінцівки, часто поєднуються з вираженим дефіцитом кровотоку на рівні мікроциркуляторного русла. В умовах ураження

дистального сегмента кінцівки та мікроангіопатії, а також при неефективності раніше проведеної ревазуляризації, непряма ревазуляризація і медикаментозне лікування залишаються доступними варіантами лікування для запобігання ампутації. Проте у пацієнтів із КІНК за відсутності умов для «прямої» ревазуляризації стандартна консервативна терапія є малоефективною. У найближчі терміни від початку лікування позитивний результат відзначається лише у половини пацієнтів, при цьому 1/3 пацієнтів є кандидатами на ампутацію. Позитивний ефект при проведенні остеотрепанції спостерігається у 28 % випадків, у 50 % з яких збереження кінцівок спостерігається через 4 роки. Поєднання методів непрямой ревазуляризації з реконструктивними операціями (особливо у разі їх повторного виконання) також дає хороший терапевтичний ефект.

Закономірно, що при дистальних ураженнях альтернативні методи ревазуляризації, зокрема клітинна терапія, можуть бути важливими для запобігання інвалідизації. Застосування СК та генних технологій є одним зі шляхів стимуляції неоангіогенезу. Неоангіогенез у дорослому організмі розглядається як проліферація, міграція та ремоделювання вже існуючих зрілих ендотеліальних клітин (ЕК). У процесі неовазуляризації беруть участь попередники ендотеліоцитів (ПЕ) CD34 – фракції СК периферичної крові після їх мобілізації з кісткового мозку. Терапевтичний неоангіогенез є важливою стратегією порятунку тканин при КІНК. Швидка ревазуляризація в пошкоджених (ішемізованих) та в регенеруючих органах надзвичайно важлива для відновлення функцій. Судинна травма або ішемія тканин активує каскад молекулярно-генетичних реакцій, головним результатом яких є мобілізація з кісткового мозку та інших джерел попередників ендотеліальних клітин. Це забезпечує ревазуляризацію внаслідок утворення нових судинних формацій.

Проведені дослідження показали, що СК беруть участь у неоангіогенезі при загоєнні ран та ішемії нижніх кінцівок, ендотелізації судинних протезів, при атеросклерозі, васкуляризації під час постнатального зростання. Ці дослідження свідчать, що під час пошкодження судин або регенерації органа відбувається вивільнення цитокінів, які опосередковують міграцію ПЕ та циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) у зону неоангіогенезу. Наприклад, тканинна ішемія призводить до включення судинних факторів, таких як VEGF, який, зв'язуючись із рецепторами (VEGFR2 і VEGFR1) клітин, що беруть участь у неоангіогенезі, забезпечує міграцію останніх у зону пошкодження. Швидка міграція клітин у зону неоангіогенезу прискорює відновлення судин, дозволяє уникнути таких потенційних судинних ускладнень як вторинний тромбоз та гіпоксія.

На сьогодні активно розробляються технології отримання судинних факторів, що здатні прискорювати процеси ревазуляризації тканин. Патологічні зміни

в судинах і тканинах у більшості випадків обумовлені недостатньою кількістю в зоні пошкодження резервних ЕК, які в нормі здатні самостійно відновлювати васкуляризацію. Таким чином, наявність додаткових ПЕ здатна покращити васкуляризацію. Дослідження останніх років довели, що в кістковому мозку перебувають судинні прогеніторні клітини, які можуть надходити до зони ішемії та брати участь у процесах ревазуляризації.

Оновлення судин відбувається за допомогою мобілізації ПЕ і ЦПЕ. Дослідженнями, виконаними молекулярно-генетичними методами, було доведено можливість надходження ПЕ з кісткового мозку в ішемізовані кінцівки мишей, що значно прискорювало процеси ревазуляризації в тканинах. ПЕ, виділені з кісткового мозку або периферичної крові, ЦЕК та зрілі ендотеліоцити, виділені з судинної стінки, експресують у схожий ендотелій та специфічні маркери, включаючи VEGFR2, Tie2, судинний ендотеліальний кадгерин (VE-cadherin), CD.

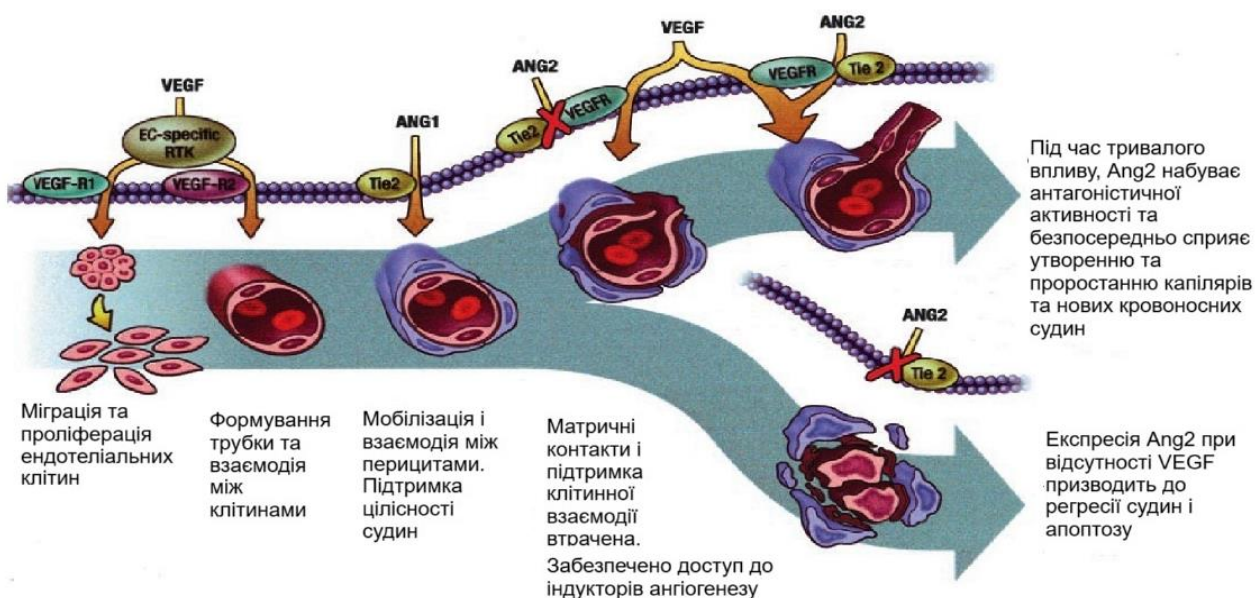


Рис. 2. Схема неоваскулогенезу

Нетромбогенні судинні протези. Нещодавно в хірургічному лікуванні атеросклерозу коронарних та периферичних артерій були застосовані аутологічні судинні протези. Як альтернатива цьому в експериментальних дослідженнях біодеградуюча матриця забезпечила адекватну заміну для судин великого калібру. Однак ускладнюючим фактором є утворення тромбів на поверхні матриці через контакт із кров'ю. Один зі способів використання ендотеліальних прогеніторних клітин – це утворення нетромбогенних судинних клітин, якими покривають поверхню судинного протеза. В одному з досліджень СК були впроваджені в синтетичний протез перед пересадкою його всередину аорти собаки, що призвело до формування нетромбогенної ендотелізованої поверхні. Аутологічні ЦЕК також диференціювалися *in vitro* до зрілих ендотеліоцитів та послідовно «заселяли» протези в сонних артеріях. Це призвело до утворення

нетромбогенних функціонально повноцінних судин, які залишалися інтактними протягом 120 днів. У судинних протезах без ендотеліальної вистилки формувалися тромби. Скоротливість і кисневозалежна релаксація, що вимірюються через 120 днів *in vivo*, були подібними до таких у нормальних артеріях. Ці дані свідчать про те, що попередня вистилка судинних протезів ендотелієм із виділених ПЕ та ЦЕК полегшує ремоделювання *in vivo*, сприяє формуванню нетромбогенних ендотелізованих поверхонь. Створення біологічних протезів на сьогодні є перспективним напрямком у розвитку серцево-судинної хірургії.

**Законодавча основа терапії стовбуровими клітинами,
згідно з якою працює Асоціація біобанків України**

28 квітня 2017 р. набув чинності наказ МОЗ України від 29 грудня 2016 р. № 1422, який дозволяє українським лікарям використовувати у своїй роботі міжнародні клінічні протоколи.

Наказом МОЗ України від 26.09.2018 р. № 1752: внесено зміни до додатка 4 (Методика розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини; затверджений наказом МОЗ України від 28 вересня 2012 р. № 751). Наказ зареєстровано в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 р.

Універсальні	
Up To Date	http://www.uptodate.com
BMJ Clinical Evidence	http://clinicalevidence.bmj.com
Medscape from WebMD	http://www.medscape.com
National Guideline Clearinghouse	https://www.guideline.gov/
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	https://www.cdc.gov/
The Cochrane Collaboration The Cochrane Library	http://www.cochrane.org/
Medscape from WebMD Clinical Knowledge Summaries (CKS)	http://prodigy.clarity.co.uk/
Національні	
The Finnish Medical Society Duodecim	https://www.duodecim.fi/
The Association of the Scientific Medical Societies in Germany	http://www.awmf.org
The French National Authority for Health	http://www.has-sante.fr/
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	https://www.nice.org.uk/
Canadian Medical Association InfoBase (CMA) InfoBase: Clinical Practice Guidelines (CPGs)	http://www.cma.ca/
The National Health and Medical Research Council (NHMRC)	https://www.nhmrc.gov.au
Royal College of Physicians	https://www.rcplondon.ac.uk/
American Medical Association (AMA)	https://www.ama-assn.org/
American Academy of Family Physicians (AAFP)	http://www.aafp.org/
American Academy of Pediatrics Policy (AAP Policy) Clinical Practice Guidelines	https://www.aap.org
European Pediatric Association, the Union of National European Pediatric Societies and Associations (EPA/UNEPSA)	http://www.epa-unepsa.org/

Використання клітинної терапії і біологічних протезів регламентується Наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690.

Стандартна процедура отримання і використання мезенхімальних СК

Отримання стандартного набору для забору матеріалу у пацієнта (периферична кров або жирова тканина) (рис. 3):

1. Матеріал доправляється до лабораторії, де СК отримують методом магнітної сепарації та культивують до потрібної кількості.
2. Лабораторний контроль якості та інфекційний контроль.
3. Після культивації, лабораторного та інфекційного контролю клітинний матеріал готовий для трансплантації. Разом із трансплантатом можна отримати два сертифікати: про стерильність культури та про тип і кількість клітинного матеріалу.



Рис. 3. Стандартний набір для забору матеріалу у пацієнта

Технічні аспекти трансплантації мезенхімальних СК

Терміни трансплантації і дози. Терапія СК є доволі ефективною при лікуванні ішемічного інсульту і інфаркту міокарда. Якщо мішенню клітинної терапії розглядати пригнічення апоптозу в ході гострої фази інсульту/інфаркту або активацію ендогенних механізмів репарації тканини, то найбільш ефективним є якомога більш раннє застосування клітинної терапії, оскільки ушкоджуючі процеси перебігають головним чином на початковій фазі альтерації. Активні речовини, що виділяються трансплантованими клітинами, мають найбільш виражену нейропротекторну дію в перші 3–7 днів після гіпоксії/ішемії.

У випадках клітинної терапії КІНК терміни застосування клітинної терапії суттєво не впливають на результати лікування. Однак починати останню бажано в максимально короткі терміни після звернення пацієнта і встановлення показань.

Стандартна терапевтична доза клітинного матеріалу коливається від 1 до 12 млн клітин на кілограм маси тіла пацієнта або 1 млн на 10 кг м'язової маси. Очевидно, що при занадто малій кількості клітин, що вводяться, терапевтичний ефект не досягається. У той же час відомо, що надмірна кількість клітин може збільшити ризик тромбозу судин.

Шляхи трансплантації мезенхімальних СК. Важливим чинником, що впливає на ефективність застосування клітинної терапії, є спосіб введення матеріалу. Способи доставки клітинного трансплантату при гострих церебральних патологіях та серцевій недостатності є варіабельними у різних дослідженнях. Частіше використовують наступні шляхи введення СК: інтрапаренхіматозно в пошкоджений орган (головний мозок, серце), внутрішньовенно та внутрішньоартеріально. Інтракраніальне та інтраміокардіальне введення, безумовно, дозволяє доставити клітини, що трансплантуються, безпосередньо в зону ішемії та пошкодження і досягати більш виражених нейро- і кардіопротекторних ефектів. Однак недоліки інтрапаренхіматозної імплантації також очевидні, оскільки такий спосіб введення максимально інвазивний, бо неминуче частково порушує нормальні тканини мозку та серця, що збільшує ризик ускладнень. Крім того, інтрапаренхіматозна імплантація може бути виконана тільки у високоспеціалізованих центрах за наявності відповідного обладнання та спеціалістів і потребує додаткових матеріальних затрат.

Внутрішньовенний шлях аутологічної трансплантації є достатньо простим, безпечним і доступним для виконання в стаціонарах кардіологічного, неврологічного, хірургічного профілів. Цей спосіб введення клітинного матеріалу пов'язаний із низьким ризиком вторинних ушкоджень та побічних ефектів на тлі гострої судинної патології. Однак, при введенні трансплантату у периферичну кров менша кількість клітин досягає мішені, і, відповідно, ефективність терапії знижується. Закономірно, що при внутрішньовенному методі введення трансплантату потребується збільшення кількості СК. Крім того, існує невеликий ризик тромбоутворення при внутрішньовенному введенні, хоча він менш вірогідний, ніж при внутрішньоартеріальній ін'єкції клітин.

Внутрішньоартеріальний шлях введення може виглядати привабливіше за внутрішньовенний через забезпечення більш спрямованої доставки СК у мозок та міокард, ніж внутрішньовенне введення. Проте оклюзія або значний стеноз мозкових чи коронарних артерій може впливати на доставку СК шляхом інтракаротидного або інтракоронарного введення. Цей спосіб введення також може підвищувати ризик мікросудинної емболії внаслідок сладж-синдрому. Для зниження потенційного ризику артеріального тромбозу на тлі внутрішньоартеріального введення СК рекомендовано вводити гепарин у дозі 10 000 ОД/добу.

При внутрішньосудинному шляху введення СК виживання судинних клітин під час їх руху до зони ушкодження є важливим для впровадження клітин у тканину-мішень – так званий механізм хоумінгу. Генетична модифікація факторів, що використовуються, покращує виживання і прикріплення судинних клітин.

Способи доставки СК при КІНК переважно представлені внутрішньом'язовим і внутрішньовенним введенням. Експресія молекул матриксу та адгезія до пошкоджених тканин забезпечує захоплення рецепторами мобілізованих ЦЕК і гемо-

поетичних прогеніторних клітин при їх внутрішньосудинному введенні. Альтернативним поясненням є те, що недостатність кровотоку в ішемізованій тканині заважає цим клітинам розпізнати пошкоджені судини. Безпосереднє введення ПЕ в зону пошкодження дозволяє обійти ці перешкоди, тобто внутрішньом'язове введення СК у зону ішемії є переважним. Стійкий позитивний ефект після аутологічної трансплантації СК хворим на КІНК зберігається до 6–8 міс. У термін до 6 міс від початку терапії відмічається клінічне поліпшення, регрес симптомів ішемії, загоєння виразок. Відновлення кровопостачання в ішемізованих тканинах нижніх кінцівок залежить від балансу неоваскулогенезу кровоносних та лімфатичних судин. Дисфункція лімфатичної системи призводить до набряку, який є причиною виразок, що довго не гояться. Введення VEGF прискорює відновлення функції ішемізованої нижньої кінцівки за допомогою збільшення швидкості утворення лімфатичних і кровоносних мікросудин і зменшення набряку. Зазвичай у терміни 9–12 міс потребується повторна трансплантація СК.

Клінічні ускладнення, пов'язані з лікуванням стовбуровими клітинами

Внутрішньовенне введення проангіогенних СК може мати несприятливі ефекти. В лабораторних дослідженнях було показано, що у мишей із гіперхолестеринемією VEGF-A та імунокомпетентні клітини можуть прискорювати утворення атероматозних бляшок за допомогою мобілізації ПЕ і моноцитів. Уникнути цих потенційних ускладнень можна шляхом введення гематопоеетичних прогеніторних клітин безпосередньо до місць пошкодження тканини, уникаючи небажаного заселення клітинами інших місць.

Рідкісним, але серйозним побічним ефектом лікування СК, є їх потенційна трансформація в пухлинні клітини. Дослідниками виявили, що МСК, отримані з кісткового мозку, периферичної крові, жирової тканини, після численних пасажів починали необмежено проліферувати, що призводило до утворення фібросаркоми *in vivo*. Потенційний механізм трансформації клітин включає накопичення хромосомних аномалій, поступове підвищення активності теломерази та підвищення експресії протоонкогенного фактора транскрипції c-Myc.

Крім того, методи вилучення, підготовки та трансплантації клітин також не виключають ризику виникнення побічних реакцій, таких як імунні реакції та тромбоз судин. Мета-аналіз безпеки терапії ішемічного інсульту стовбуровими клітинами було виконано Jeong та колегами у 2014 р. Результати аналізу показали, що ймовірність смерті та виникнення інфекцій склали 13 та 15 % відповідно.

Шлях пацієнта

Рішення про призначення трансплантації СК приймається командою спеціалістів (кардіолог, кардіохірург, невропатолог, судинний хірург, ендокринолог, трансплантолог) на основі даних об'єктивного обстеження та інструментальних методів дослідження.

Мультидисциплінарна команда визначає також вид і шлях трансплантації СК, а також їх дозу і схему введення (індивідуально для кожного пацієнта).

Лікар інформує пацієнта про процедуру трансплантації, попереджає про можливі ускладнення і отримує згоду пацієнта на виконання маніпуляції. В окремих випадках необхідно отримати згоду членів родини або опікунів пацієнта.

Зазвичай процедура трансплантації виконується в умовах стаціонару відповідного профілю. Деякі види трансплантації СК, наприклад, внутрішньовенна або внутрішньом'язова у хворих із КІНК, може бути виконана в амбулаторних умовах. У разі амбулаторної процедури потрібен чіткий контроль за станом пацієнта (вимірювання температури тіла, контроль загального стану). В разі погіршення стану пацієнт повинен звернутися за медичною допомогою.

Перед процедурою трансплантації необхідно виконати стандартний набір лабораторних та інструментальних досліджень (клінічні аналізи крові і сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма, ЕКГ, оглядова рентгенографія органів грудної клітки).

Забір крові (в разі аутологічної трансплантації) виконується з периферичної вени пацієнта і в спеціальному середовищі доправляється до лабораторії для отримання відповідної дози СК.

У разі внутрішньовенної трансплантації СК маніпуляція здійснюється через периферійний або центральний венозний катетер. Інфузія здійснюється крапельно повільно під наглядом лікаря. В разі виникнення побічних реакцій (підвищення температури тіла до 38 °С, свербіж, кропив'янка) доцільно введення дексаметазону.

У посттрансплантаційному періоді пацієнт повинен проходити планові обстеження в терміни 1, 3, 6 і 12 міс.

Для пацієнтів кардіологічного профілю необхідним є виконання ЕКГ, ультразвукового дослідження серця з розрахунком показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, тредміл-тесту, коронарографії.

Для пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт, обов'язковим є виконання магнітно-резонансної томографії головного мозку.

За наявності ішемії нижніх кінцівок необхідне доплерівське дослідження судин кінцівок із розрахунком КПП або вимірювання транскутанної напруги кисню.

Рішення про необхідність повторної трансплантації СК приймається міждисциплінарною командою спеціалістів відповідного профілю.

Висновок

Результати використання СК можуть істотно впливати на життя мільйонів людей у всьому світі, покращувати якість і тривалість життя у випадках, коли традиційні медикаментозні і хірургічні методи лікування не ефективні або недостатньо ефективні. Усвідомлення того, що СК відкривають нові підходи до терапії багатьох захворювань, вимагає від нас більш детального вивчення

потенціалу стовбурових клітин. Дані про біологію СК стимулюють біомедичну спільноту застосовувати ці знахідки в клінічній практиці. СК можливо використувати для прямої трансплантації або тканинної інженерії в комбінації з біоматеріалами. Розглядається можливість застосування стовбурових клітин для генної терапії як переносників генів або генетичних продуктів до пошкоджених тканин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Amin A. S., van der Does L., Heslinga S. M., Lahrouchi N. CRISPR/Cas9-engineered iPSC-derived cardiomyocytes reveal PKP2 mutation-associated arrhythmogenic cardiomyopathy phenotypes. *Stem Cell Reports*. 2023;18(9):2043–2057. DOI: 10.1016/j.stemcr.2023.07.014.

2. Amin G., Castañeda S. L., Zabalegui F., et al. Generation of two edited iPSCs lines by CRISPR/Cas9 with point mutations in PKP2 gene for arrhythmogenic cardiomyopathy in vitro modeling. *Stem Cell Research*. 2023;71:103157. DOI:10.1016/j.scr.2023.103157.

3. Avery M. B., Belanger B. L., Bromley A., Sen A., Mitha A. P. Mesenchymal stem cells exhibit both a proinflammatory and anti-inflammatory effect on saccular aneurysm formation in a rabbit model. *Stem Cells Int*. 2019; 2019 : 3618217.

4. Gramatiuk S., Ivanova Y. V., Hudyma A. A., Sargsyan K., Kryvoruchko I. A., Puliaieva I. S. Differentiation of neurosphere after transplantation into the damaged spinal cord. *May 2023 Journal of Medicine and Life* 16(5):689–698.

5. Janz A., Zink M., Cirnu A., et al. CRISPR/Cas9-edited PKP2 knock-out (JMU001-A-2) and DSG2 knock-out (JMU001-A-3) iPSC lines as an isogenic human model system for arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM). *Stem Cell Research*. 2021;53:102256. DOI: 10.1016/j.scr.2021.102256.

6. Janz K., Tucker N. R., Courtney S. M., et al. Generation of human iPSC lines with PKP2 and DSG2 knockouts using CRISPR/Cas9: a novel in vitro model for arrhythmogenic cardiomyopathy. *Cell Stem Cell*. 2021;29(3):594–606.e8. DOI: 10.1016/j.stem.2021.12.005.

7. Liu Z., Wu C., Zou X., et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells inhibit neointimal hyperplasia by activating the Erk1/2 signalling pathway in rats. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):220.

8. Matsuda Y., Chung J., Lopes D. K. Analysis of neointima development in flow diverters using optical coherence tomography imaging. *J Neurointerv Surg*. 2018;10 (2):162–167.

9. Nakazaki M., Oka S., Sasaki M. Prevention of neointimal hyperplasia induced by an endovascular stent via intravenous infusion of mesenchymal stem cells. *J Neurosurg*. 2020; 133(6): 1773–1785.

10. Prondzynski M., Lemoine M. D., Zech A. T., et al. Disease modeling of mutation in α -actinin 2 guides clinical therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *EMBO Molecular Medicine*. 2019;11(7):e111115. DOI: 10.15252/emmm.201911115.

Навчальне видання

**КЛІТИННА ТЕРАПІЯ
В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ ХІРУРГІЇ,
КАРДІОЛОГІЇ І НЕВРОЛОГІЇ**

*Методичні рекомендації
для інтернів-хірургів, лікарів-хірургів,
кардіологів, невропатологів, ендокринологів*

Упорядники Іванова Юлія Вікторівна
 Криворучко Ігор Андрійович
 Естрін Сергій Ігорович
 Пуляєва Інна Сергіївна
 М'ясоєдов Кирило Валерійович

Відповідальний за випуск Ю. В. Іванова



Редактор Н. І. Дубська
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко
Комп'ютерний набір О. В. Наумова

Формат А4. Ум. друк. арк.2,0. Зам. № 26-1.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knmu.edu.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.