

ДАЙДЖЕСТ ІНСТИТУТУ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ 

STEM CELLS REVIEW

STEMCELL
CLINIC

CRYOBANK

Tila
clinic

PLACENTA
STEMCELL LAB

R&D
CENTRE

CENTRE OF
SCIENCE

Понад 60 000 трансплантацій
пуповинної крові виконано у світі

Липень – місяць обізнаності
про пуповинну кров

Стовбурові клітини плаценти
зменшують фіброзне пере-
родження печінки

#6(12)/2024



Понад 60 000 трансплантацій пуповинної крові виконано у світі

Пуповинна кров – рівнозначна альтернатива кістковому мозку як джерело гемопоетичних (кровотворних) стовбурових клітин. Їх застосовують у лікуванні понад 80 захворювань. Це патологія крові, деякі злоякісні пухлини, генетичні хвороби метаболізму. Першу у світі трансплантацію пуповинної крові виконано у 1988 р. у Франції, і перший пацієнт, пролікований цим інноваційним методом з приводу анемії Фанконі Метью Ферроу вже 36 років живе повноцінним життям.

Як повідомляє Cord Blood Association, кількість трансплантацій пуповинної крові, виконаних у світі станом на лютий 2024 року, становила понад 60 000 (https://cord.memberclicks.net/assets/docs/Fact_Sheet.pdf). Досвід клінічного застосування пуповинної крові впродовж майже чотирьох десятиліть продемонстрував вагомі переваги цього трансплантату порівняно з іншими (дорослими) джерелами гемопоетичних стовбурових клітин. Це нижчий ризик розвитку імунологічних ускладнень, вища ефективність у лікуванні хронічної мієлоїдної лейкемії.

Популярність пуповинної крові як джерела кровотворних стовбурових клітин зростає під час пандемії COVID-19, коли через карантинні обмеження виникали затримки з обстеженням донорів, отриманням від них трансплантатів та їх транспортуванням. Заморожені в кріобанках препарати пуповинної крові завжди готові до застосування. Цей факт важливий і для лікування генетичних хвороб метаболізму та злоякісних захворювань

крові високого ризику, коли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин слід виконати якнайшвидше, не витрачаючи часу на пошуки сумісного донора та процедури пов'язані з отриманням від нього трансплантату.

Також, як повідомляє Cord Blood Association (https://cord.memberclicks.net/assets/docs/Fact_Sheet.pdf), клітини пуповинної крові можуть бути здатними відновлювати уражені органи, лікувати захворювання серця та нервової системи, зокрема аутизм, дитячий церебральний параліч, травми спинного мозку, інсульт. На початку 2024 року у світі було зареєстровано 121 клінічне дослідження, в якому пуповинну кров застосовували у лікуванні різних хвороб. Важливо, що Американська агенція з нагляду за якістю продуктів харчування та фармацевтичних препаратів (Food and Drug Agency – FDA) схвалила застосування розмножених клітин пуповинної крові, що вирішує проблему застосування трансплантатів з невеликою кількістю клітин.



Стовбурові клітини плаценти зменшують фіброзне переродження печінки

Плацента, як і пуповинна кров та пупковий канал, - цінне джерело стовбурових клітин. В останнє десятиліття в усьому світі спостерігається збільшення кількості клінічних досліджень із використанням плацентарних клітинних препаратів у лікуванні різних захворювань. Тут варто зазначити, що українські науковці, а серед них співробітники **Інституту клітинної терапії**, з плацентою, як сировиною для виготовлення ефективних ліків, працюють близько 50 років.

У червні 2024 р. в науковому журналі Stem Cells Translational Medicine опубліковано статтю Rebecca Lim і співавт. за результатами клінічного дослідження, в якому амніотичні епітеліальні клітини, отримані з плаценти, застосовано у хворих на компенсований цироз печінки. Проект зареєстровано в Австралійському реєстрі клінічних досліджень (ANZCTR12616000437460).

Наразі колегами з Австралії проліковано 9 пацієнтів, яких було поділено на 3 групи. Перша група отримувала клітини плаценти у дозі 0.5×10^6 /кг внутрішньовенно, друга – вдвічі більшу дозу, а третя - 1×10^6 /кг двічі. Серйозних побічних дій лікарями не відзначено. Клітинна терапія дозволила досягнути зниження рівня показника FIB-4 на 56 день, що свідчить про зниження ступеня фіброзу печінки, тобто кількості сполучної тканини, яка при цирозі заміщує функціональну паренхіму органу. Відзначено також зниження такого маркера ураження клітин як АСТ та ступеня фіброзування за даними УЗД. У 4 пацієнтів знизився також градієнт тиску у ворітній вені, це маркер портальної гіпертензії. Таким чином, вченими зроблено висновок про перспективність подальших досліджень у напрямку розвитку методів клітинної терапії цирозу печінки та доцільність проведення клітинної терапії ширшим групам хворих (*за матеріалами: <https://academic.oup.com/stcltm/article/13/6/522/7645779>*)

Українськими медиками з **Інституту клітинної терапії** також напрацьовано позитивний клінічний досвід застосування стовбурових клітин перинатальних тканин (пуповинна кров, пуповина, плацента) у лікуванні цирозу печінки та вірусних гепатитів. А з використанням згаданої вище амніотичної оболонки, яка отримується з плаценти, науковці Інституту клітинної терапії розробили метод лікування вогнепальних та мінно-вибухових ран для українських воїнів (*більше за лінком <https://cryobank.ua/uk/news-uk/ukrayinskyh-voyniv-likuyut-iz-vykorystannyam-tkanynnyh-preparativ-platsenty-vygotovlenyh-ikt/>*). Також упродовж багатьох років в Україні перероблена **Кріобанком Інституту клітинної терапії** амніотична оболонка, отримана з плаценти, застосовується при офтальмологічних операціях, в тому числі після вогнепальних поранень органа зору (*більше за лінком <https://cryobank.ua/uk/news-uk/ukrayinskyh-voyniv-likuyut-iz-vykorystannyam-tkanynnyh-preparativ-platsenty-vygotovlenyh-ikt/>*).

Саме в Україні стовбурові клітини плаценти, оброблені Кріобанком **Інституту клітинної терапії**, вперше у світі було введено внутрішньосерцево при операції аортокоронарного шунтування на базі ДУ «Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова» АМНУ з позитивним клінічним ефектом (*<https://stemcellbank.org.ua/vpervye-v-mire-stvolovy-e-kletki-placenty-obrabotannye-v-ikt-vosstanovili-bez-nadezhno-porazhennoe-serdce/>*).

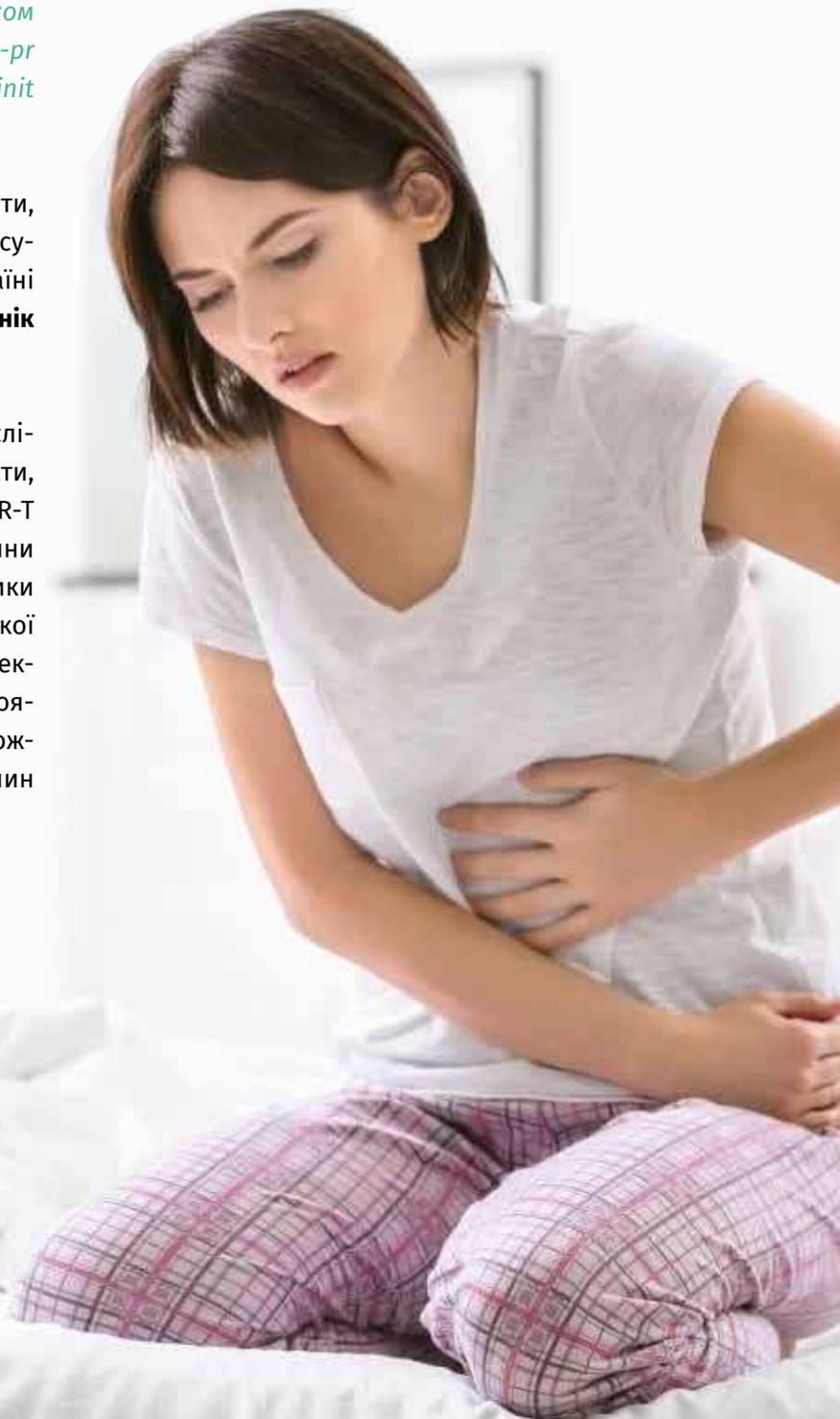
Також українські вчені з **Інституту клітинної терапії** разом з Київською міською клінічною лікарнею № 4 та ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім.Громашевського» АМНУ домоглися прориву у лікуванні гострого респіраторного дистрес синдрому – загрозливого для життя ураження легень, спричиненого COVID-19 методом введення стовбурових клітин плаценти (*більше за лінком*

<https://cryobank.ua/uk/news-uk/ukrayinski-vcheni-i-nstytutu-klitynnoyi-terapiyi-domoglysia-proryvu-u-li-kuvanni-vazhkyh-uskladnen-pislya-covid-19>.

А в ефективності лікування остеоартрозу колінного суглобу шляхом введення мезенхімальних стовбурових клітин плаценти людини, кріоконсервованих **Кріобанком Інституту клітинної терапії**, пересвідчився навіть легендарний футболіст Андрій Шевченко (більше за лінком <https://www.stemcellclinic.com/andrij-shevchenko-pro-dosvid-likuvannya-stovburovymy-klitynamy-v-klinitsi-instytutu-klitynnoyi-terapiyi/>).

Можливість зберегти стовбурові клітини плаценти, пуповинної крові та пуповини, а також їх застосування у лікуванні захворювань доступні і в Україні на базі першого вітчизняного **Кріобанку та клінік Інститут клітинної терапії**.

Дедалі ширшого застосування в клінічних дослідженнях набувають й інші інноваційні препарати, отримані з пуповинної крові, це перш за все CAR-T та індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (induced pluripotent stem cells – IPS). Дослідники обох в різний час удостоювалися Нобелівської премії. Отримані з пуповинної крові CAR-T перспективні у лікуванні раку, адже здатні знищувати злоякісні клітини. Клітини IPS відкривають великі можливості біоінженерії, тобто створення тканин та органів зі стовбурових клітин.



Липень — місяць обізнаності про пуповинну кров

Місяць липень у США вже багато років вважається національним місяцем обізнаності про пуповинну кров. Адже пуповинна кров може рятувати життя, але через незнання часто викидується після пологів.

Цінність пуповинної крові обумовлена наявністю в ній гемопоетичних стовбурових клітин, тих самих, що застосовуються у лікуванні лейкемій та іншої патології крові під час операції більш відомої як трансплантація кісткового мозку. Проте, в останнє десятиліття стовбурові клітини дедалі частіше отримують із периферичної крові після фармакологічної мобілізації або пуповинної крові.

Після пологів батьки мають можливість безкоштовно передати пуповинну кров до публічного (донорського) біобанку, де вона буде належним чином оброблена і застосована у пацієнта, якому підійде імунологічно. Також батьки мають можливість зберегти пуповинну кров у банку сімейного типу виключно для потреб своєї родини на випадок захворювань. В Україні поки що доступне лише платне зберігання пуповинної крові як біологічне страхування для малюка та його сім'ї.

В останні роки в науковій літературі з'явилося ще більше переконливих фактів на користь зберігання та клінічного застосування пуповинної крові. Показано, що у випадку хронічної мієлоїдної лейкемії та інших гемобластозів високого ризику застосування пуповинної крові характеризується найвищою ефективністю лікування порівняно з іншими джерелами аналогічних клітин (кістковий мозок, периферична кров). Пуповинна кров також рідше викликає імунологічні ускладнення. Пуповинна кров може бути трансплантатом вибору при генетичних хворобах метаболізму, коли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин слід виконати якнайшвидше – заморожена алогенна пуповинна кров завжди готова до застосування, а пошук донора є інколи довготривалим процесом. В регенеративній медицині стовбурові клітини пуповинної крові, пуповини, плаценти дедалі ширше застосовуються у лікуванні аутоімунних хвороб, серцево-судинної патології, захворювань печінки, нервової системи, опорно-рухового апарату, непліддя.

З 2003 р. в Києві при Інституті клітинної терапії функціонує перший в Україні кріобанк пуповинної крові, який надає високоякісні послуги зберігання стовбурових клітин пуповинної крові, пуповини й плаценти відповідно до вимог МОЗ України та міжнародних стандартів.



Пуповинна кров як сировина для біоінженерії

Найфантастичнішою науковою мрією людства є навчитися вирощувати повноцінні органи на зміну ураженим хворобою. Адже органів для трансплантації драматично не вистачає. І в цьому напрямку вже зроблено деякий поступ. Раніше ми повідомляли про отримання в лабораторії прототипів нирки, серця, печінки зі стовбурових клітин, навіть про успішні трансплантації таких органів експериментальним тваринам на деякий час. Проте, людство ще доволі далеко від отримання функціонально повноцінних органів, які можна б імплантувати людині. Адже кожен орган організму людини – це складна система з кровопостачанням і нервовою регуляцією.

Надзвичайно перспективною сировиною для цілей тканинної інженерії видаються індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (induced pluripotent stem cells – IPS), за отримання яких японець Сінъя Яманака та британець Джон Гердон у 2012 році були удостоєні Нобелівської премії з медицини та фізіології. Клітини IPS – це дорослі клітини, які шляхом генетичних маніпуляцій повернено у стан, близький до ембріональної клітини, проте їх отримання абсолютно етичне. Клітини IPS можуть необмежено ділитися і диференціювати в клітини різних тканин – серця, печінки, нирки, м'язів.

Широке застосування клітин IPS в медицині наразі вимагає ґрунтовних досліджень щодо їх безпечності, адже вчені повинні добре навчитися контролювати поведінку цих клітин, щоб запобігти їх можливій трансформації у злоякісний клон. Проте, вже сьогодні міжнародний реєстр клінічних трайлів clinicaltrials.gov налічує 65 клінічних досліджень, в яких клітини IPS застосовують у лікуванні хвороб. Це діабетична ретинопатія, вроджені вади серця, atopічний дерматит, гострий ішемічний інсульт, серцева недостатність, хвороба Паркінсона та ін.

У лікуванні хвороби Паркінсона застосовують нервові клітини, що продукують дофамін, отримані з клітин IPS, адже при цьому захворюванні порушується саме продукція дофаміну в substantia nigra головного мозку. В інших дослідженнях з клітин IPS сподіваються відтворити клітини серцевої чи м'язової тканин, шкіри.

Отримати клітини IPS можна з будь-якої клітини дорослого організму, проте результати наукових досліджень вказують, що пуповинна кров є особливо перспективною сировиною для цієї мети. Пуповинна кров містить молоді клітини різних популяцій, які ще не зазнали негативного впливу довкілля та стилю життя, дії ліків і токсинів, характеризуються високим потенціалом до розмноження та керуваної диференціації, генетичною стабільністю, мають довші теломери хромосомів, характеризуються вищою активністю теломерази.

Таким чином, є підстави вважати, що в наступні роки значно розширяться можливості терапії з використанням пуповинної крові. Ймовірно, окрім доступної сьогодні гематологічної трансплантології та регенеративної медицини, клітини пуповинної крові служитимуть і як сировина для отримання IPS-клітин, цілей тканинної інженерії та сучасного лікування раку (CAR-T-клітини).

Джерело: clinicaltrials.gov, pubmed.gov



Препарати плаценти для загоєння ран

Нещодавно у журналі Stem Cells Transl Med опубліковано уточнення до раніше опублікованої статті “Гідрогель та порошок амніотичної мембрани прискорюють загоєння ран...” за результатами досліджень вчених з Північної Каліфорнії (США) Sean V Murphy і співавт. Нагадаємо, амніотичну мембрану отримують з плаценти, і ми раніше повідомляли про досягнення українських учених у напрямку клінічного застосування подібних препаратів.

Дослідження американських вчених, про які мова вище, продемонстрували, що гідрогель та порошок з амніотичної оболонки прискорюють загоєння ран, в основному завдяки процесам епітеліза-



Це розроблений Інститутом клітинної терапії метод лікування вогнепальних та мінно-вибухових ран із використанням амніотичної оболонки та досвід застосування амніотичної оболонки в хірургічному лікуванні кератитів інфекційної та травматичної етіології. За допомогою препарату амніотичної оболонки, виготовленого Кріобанком Інституту клітинної терапії, проліковано українського воїна ([більше за лінком https://cryobank.ua/uk/news-uk/ukrayinskyh-voyni-v-likuyut-iz-vykorystannyam-tkanyynnyh-preparativ-platsenty-vygotovlenyh-ikt/](https://cryobank.ua/uk/news-uk/ukrayinskyh-voyni-v-likuyut-iz-vykorystannyam-tkanyynnyh-preparativ-platsenty-vygotovlenyh-ikt/)).

Інтерес до використання препаратів плаценти у лікуванні ран спостерігається у всьому світі. Адже плацента – джерело стовбурових клітин і цінних біологічно активних речовин, серед них проангіогенні фактори росту, тобто ті, що сприяють розвитку нових судин. Це дуже важливо в регенерації ушкоджених тканин, процесах загоєння ран.

ції. Це підтверджено результатами гістологічних досліджень, якими відзначено формування зрілого епідермісу (поверхневий шар шкіри) та власне шкіри такої ж будови як здорові ділянки. Препарати амніотичної оболонки у лікуванні ран характеризувалися вищою ефективністю, ніж інші лікарські засоби, особливо в запобіганні розвитку контрактур. Гістологічно епідерміс при застосуванні інших ранозагоювальних засобів був тонший, ніж у випадку лікування препаратами плаценти.

В Україні зберегти плаценту, а також пуповинну кров й пуповину, зібрані при пологах, можна в першому в державі ліцензованому Кріобанку Інституту клітинної терапії.

За матеріалами:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31328435/>,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3912670>

МСК пуповини перспективні у лікуванні травми спинного мозку

Травми спинного мозку – це серйозні ушкодження, що мають негативний довготривалий вплив на якість життя пацієнтів, нерідко стають причиною інвалідизації. Питання ефективного лікування травматичних уражень, в тому числі спинного мозку, надзвичайно актуальні зараз, в період повномасштабної війни росії проти України.

В останнє десятиліття клітинна терапія дедалі ширше застосовується у лікуванні й реабілітації дітей і дорослих із захворюваннями нервової системи, в першу чергу при дитячому церебральному паралічі, інсульті, травмах спинного мозку, хвороби Паркінсона. Публікувалися результати перших досліджень із застосування пуповинної крові у лікуванні хвороби Альцгеймера. З метою регенеративної терапії травматичних уражень найперспективнішими є мезенхімальні стовбурові клітини, які найчастіше отримують із пупкового канатика, плаценти, кісткового мозку, жирової тканини. Мезенхімальні стовбурові клітини володіють протизапальним ефектом, здатні диференціювати у клітини хрящової, кісткової, м'язової, жирової тканин, а також шляхом синтезу потужних чинників росту стимулюють відновлення інших ушкоджених тканин. Дані літератури також вказують на їх нейропротективний ефект.

Нещодавно в журналі *Cytotherapy* опубліковано результати 1-2 фаз клінічного дослідження, в якому аутологічні (власні) мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку або пуповини застосовано у 20 пацієнтів з травмою спинного мозку, отриманою принаймі рік тому. Мезенхімальні стовбурові клітини вводилися пацієнтам інтратекально. Пацієнтів спостерігали майже 2 роки. У обох груп відзначено терапевтичну ефективність клітинної терапії (за матеріалами: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38703153/>)

В Україні **Інститут клітинної терапії** активно розвиває методи лікування з застосуванням стовбурових клітин у лікуванні та реабілітації пацієнтів невро-

логічного та тривматологічного профілю. Нагадаємо, що науковцями Інституту клітинної терапії у співпраці з ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ» розроблено методiku лікування спинномозкових гриж з використанням культивованих хондроцитів, яку було відзначено АМН України як найкращу наукову роботу 2016 р (<https://stemcellbank.org.ua/sovместnyj-proekt-instituta-nejroxirurgii-i-instituta-kletochnoj-terapii-pobeditel-konkursa-namnu/>). Апробовані в клінічних дослідженнях методи лікування остеоартрозу колінного суглобу з використанням мезенхімальних стовбурових клітин пуповини й плаценти (більше за лінком <https://www.stemcellclinic.com/andrij-shevchenko-pro-dosvid-likuvannya-stovburovymy-klitynamy-v-klinit-si-institutu-klitynnoyi-terapiyi/>).



Стовбурові клітини пуповинної крові й пуповини ефективні в лікуванні дитячого церебрального паралічу

Неврологічні захворювання дитячого віку, зокрема такі доволі розповсюджені сьогодні як дитячий церебральний параліч й аутизм залишаються глобальною медичною й соціальною проблемою. Обидва захворювання невиліковні, хоча відповідна реабілітаційна та поведінкова терапія в багатьох випадках дозволяє інтегрувати пацієнта в суспільство та досягнути задовільної якості життя й самостійного існування.

З 2008 року в університеті Дьюка (США) проводяться клінічні дослідження з застосування клітинних препаратів, отриманих з пуповинної крові, в терапії захворювань нервової системи. Найбільший досвід напрацьовано у лікуванні дитячого церебрального паралічу, як і стверджено ефективність пуповинної крові при цьому захворюванні. Інші захворювання, в лікуванні яких проводилася клітинна терапія включають гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку, захворювання зі спектру аутизму, інсульту, лейкоцистозів, розсіяного склерозу.

Клінічні дослідження із лікування дитячого церебрального паралічу компонентами пуповинної крові вже переходять в 3 фазу, це означає, що безпечність вже доведено (у 1 фазі), як і ефективність (у 2 фазі), оскільки дослідження 3-ьої фази уточнюють ефективні дозування, режими та способи введення препаратів. У лікуванні дитячого церебрального паралічу застосовувалася як аlogenна, так і аутологічна (власна) пуповинна кров.

Аналіз результатів лікування 91 пацієнта (середній вік 3 роки і 7 місяців) з дитячим церебральним паралічем, які отримували ядровмісні клітини аlogenної пуповинної крові в різних дозах або мезенхімальні стовбурові клітини пуповини дозволив ствердити ефективність клітинної терапії згідно шкал оцінки моторної функції. Найкращі результати отримано у групи, якій вводилися ядровмісні клітини аlogenної пуповинної крові у високих дозах (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35811372/>).

У клінічному дослідженні (NCT 01147653), 2 фаза, 63 хворим на дитячий церебральний параліч (середній вік 2,1 рік) застосовано аутологічну пуповинну кров. Пацієнти отримували одну інфузію ядровмісних стовбурових клітин власної пуповинної крові у дозі $1-5 \times 10^7$ ядровмісних клітин на кг маси тіла. На початку терапії і через 1 та 2 роки після лікування пацієнтам оцінено моторні функції й проведено магнітно-резонансне сканування головного мозку. Це спостереження також показало переваги вищих доз ядровмісних клітин пуповинної крові при дитячому церебральному паралічі (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35811372/>).

Таким чином, дитячий церебральний параліч, може стати одним із офіційно затверджених показань до клітинної терапії препаратами пуповинної крові.



Відкрито новий механізм лікувальної дії стовбурових клітин при запальних захворюваннях кишок



Запальні захворювання кишківника включають хворобу Крона та запальний виразковий коліт. Це хронічні аутоімунні захворювання, які часто поразяють осіб працездатного віку, значно знижуючи їх якість життя. В останнє десятиліття в лікуванні запальних захворювань кишківника в рамках клінічних досліджень доволі широко застосовуються мезенхімальні стовбурові клітини. Їх отримують найчастіше з пуповини, плаценти, жирової тканини, кісткового мозку та ін. Мезенхімальні стовбурові клітини характеризуються протизапальним та регенеративним (відновним) ефектом, і знайшли застосування у лікуванні хвороби Крона чи неспецифічного виразкового коліту, особливо рефрактерних форм, а також нориць, викликаних патологічним процесом.

У серпні 2024 р. в науковому журналі *Frontiers of Immunology* опубліковано статтю авторів Hong Ni Lao та співавт., що проливає світло на ще один механізм терапевтичної дії мезенхімальних стовбурових клітин при запальних захворюваннях кишківника – це убіквітинування. Під цим терміном розуміють посттрансляційну модифікацію білків, яка порушена при запальних захворюваннях кишок. Показано, що мезенхімальні стовбурові

клітини безпосередньо впливають на систему убіквітин-протеосомів, що відповідає за розпад білків, а точніше ключових сигнальних молекул, задіяних у розвитку запального процесу. Відкриття даних механізмів підвищує потенціал мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні запальних захворювань кишківника та додатково обґрунтовує показання клітинної терапії хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту (за матеріалами: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1423069/full>)

Протизапальні та регенеративні властивості мезенхімальних стовбурових клітин застосовувалися також у лікуванні важких форм COVID-19. В Україні за участі Інституту клітинної терапії проведено клінічне дослідження NCT04461925 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04461925?cond=covid-19&term=placenta%20mesenchymal%20stem%20cells&rank=1>), яке показало, що внутрішньовенне введення мезенхімальних стовбурових клітин пуповини/плаценти забезпечувало зниження запального процесу протягом перших двох тижнів та значне зменшення фіброзного переродження легень у хворих COVID-19. Результати клінічного дослідження опубліковані в науковому журналі «*International Journal of Molecular Sciences*» (<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/4435#>)