

Перспективні методи лікування синдрому старечої крихкості: фокус на мезенхімальні стовбурові клітини

О.А. Галушко

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Синдром старечої крихкості (ССК) розвивається в осіб похилого та старечого віку внаслідок дегенерації, що пов'язана зі старінням, і проявляється в зниженні психологічного, фізіологічного й соціального функціонування. Незважаючи на десятиліття досліджень, які сприяли зростанню розуміння біологічних змін у разі ССК, на сьогодні немає схваленої медичної стратегії, яка могла б ефективно послабити або повернути назад старечу крихкість. Серед перспективних методів лікування ССК називають терапію мезенхімальними стовбуровими клітинами (МСК). У представленому огляді проаналізовано можливості МСК у лікуванні ССК та його ускладнень. Показано, що висока клінічна ефективність і безпечність застосування МСК були підтверджені при лікуванні багатьох захворювань і патологічних станів, особливо в людей похилого віку із ССК.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мезенхімальні стовбурові клітини, синдром старечої крихкості.

Promising methods of treatment of the syndrome of senile fragility: focus on mesenchymal stem cells

O.A. Halushko

SI "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. Senile frailty syndrome (SFS) develops in the elderly and senile as a result of aging-related degeneration and manifests itself in decreased psychological, physiological, and social functioning. Despite decades of research that have led to a growing understanding of the biological changes in SFS, there is currently no approved medical strategy that can effectively attenuate or reverse senile frailty. Mesenchymal stem cell (MSC) therapy is one of the promising methods of treating SFS. The presented review analyzes the capabilities of MSCs in the treatment of the SFS and its complications. It has been shown that the high clinical effectiveness and safety of the use of MSCs has been confirmed in the treatment of many diseases and pathological conditions, especially in elderly people with SFS.

KEY WORDS: mesenchymal stem cells, senile fragility syndrome.

Синдром старечої крихкості (ССК) – це поширений геріатричний синдром, який передбачає підвищений ризик катастрофічного погіршення здоров'я та працездатності серед людей похилого віку. Стареча крихкість (англ. frailty – крихкість, слабкість, немічність) – це асоційований з віком синдром, що характеризується п'ятьма основними клінічними проявами:

- 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.

У разі трьох і більше вищевказаних симптомів діагностується синдром старечої крихкості (або старечої астенії), а за наявності одного або двох – стареча передастенія [1].

Стареча крихкість розвивається в осіб похилого та старечого віку внаслідок дегенерації, що пов'язана зі старінням, і проявляється в зниженні психологічного, фізіологічного й соціального функціонування. Вона часто поєднується з іншими патологічними станами та факторами ризику, що спостерігаються в геріатрії: саркопенією, синдромом мальнутриції, остеопорозом, різноманітними когнітивними порушеннями й депресією [2].

Стареча крихкість пов'язана з функціональними обмеженнями в повсякденному житті, що зумовлює більший ризик поганих результатів для здоров'я літнього населення, як-от смертність, інвалідність, госпіталізація та падіння, поряд зі збільшенням витрат на охорону здоров'я, що є серйозною проблемою громадського здоров'я в усьому світі [3]. Поширеність ССК зростає з віком, він спостерігається

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

в 10-27 % осіб віком понад 65 років і в 45 % – понад 85 років [2], трапляється частіше в жінок [4].

У процесі старіння кілька генетичних факторів і чинників довкілля поступово призводять до втрати гомеостазу тканин і дисфункції органів, що в підсумку спричиняють прогресування крихкості в літньому організмі. Як частий клінічний синдром у людей похилого віку, ССК зумовлює різноманітні ризики, пов'язані з погіршенням здоров'я та слабкістю в літньому віці: наприклад, падіння, інвалідність, госпіталізація та смертність.

Оскільки населення старіє, головне завдання геріатрів і лікарів охорони здоров'я полягає в тому, щоби зрозуміти, а потім ефективно втручатися у фактори та процеси, які підвищують ризики уражень людей зі старечою крихкістю внаслідок дії стресових факторів (наприклад, екстремальна спека та холод, інфекції, травми або навіть зміни ліків) [6]. Лікарі хірургічного профілю повинні вміти підготувати таких пацієнтів до хірургічного втручання, а лікарі внутрішньої медицини – правильно провести медикаментозне лікування [7] та розрахувати програму інфузійної терапії [8].

Для оцінювання старечої крихкості використовують різні методи: анкетування, опитування, лабораторні й інструментальні дослідження тощо. Останніми роками акцент робиться на простих методах, які були б доступні лікарям усіх категорій. Зокрема, активно розробляється один з найпростіших інструментів – візуальне оцінювання фізичного стану. Найвідомішою є візуальна шкала Clinical Frailty Scale (CFS), розроблена у 2007-2009 рр. в Університеті Далгаузі (Канада) [25]. Розроблена канадськими науковцями шкала старечої крихкості (квалості) відображає стадії розвитку

ССК: від відмінного стану фізичного здоров'я до переднемічності й різного ступеня немічності (рис. 1).

Незважаючи на десятиліття досліджень, які сприяли зростанню розуміння біологічних змін крихкості, на сьогодні досі немає схваленої медичної стратегії, яка могла б ефективно послабити або повернути назад старечу крихкість [5]. Серед перспективних методів лікування ССК називають терапію мезенхімальними стовбуровими клітинами (МСК).

Стовбурові клітини – це первинні клітини, що трапляються в усіх багатоклітинних організмах. Ці клітини можуть самовідновлюватися шляхом поділу, а також диференціюватися у велику кількість спеціалізованих типів клітин. Вони служать основою для формування органів і тканин під час ембріонального розвитку та продовжують відігравати життєво важливу роль у відновленні, регенерації й підтриманні тканин протягом усього життя людини чи тварини.

Лікування стовбуровими клітинами увійшло в клінічну практику у 2010-х рр. Гематологічні розлади почали лікувати за допомогою трансплантації кісткового мозку, що дало змогу використовувати регенеративну силу гемопоетичних стовбурових клітин.

МСК були досліджені щодо їхнього терапевтичного потенціалу у відновленні тканин і використовувалися в клінічних випробуваннях для різних станів [9]. На сьогодні МСК стали багатонадійним кандидатом для лікування старечої крихкості. У цьому огляді ми підсумували роль і механізми МСК як нових біологічних агентів, що використовуються для лікування старечої крихкості.

Стареча крихкість – це стан підвищеної вразливості до стресових подій через мультиморбідність і численні


Категорія		Опис
1	Чудова фізична форма 	Здорові, активні, енергійні та вмотивовані пацієнти. Звикли регулярно займатися спортом. У них найкраща фізична форма серед ровесників
2	Хороша фізична форма 	Пацієнти, які не мають яскраво виражених симптомів захворювань, але менш треновані, ніж категорія 1. Часто вони займаються спортом або дуже активні, але їхня активність має періодичний, зокрема сезонний характер
3	Непогана фізична форма 	Пацієнти, які не скаржаться на серйозні порушення, але не займаються спортом регулярно. Максимум підтримують форму завдяки ходьбі
4	Вразлива фізична форма 	Пацієнти не потребують щоденної допомоги, але наявна симптоматика обмежує їхню активність. Часто скаржаться на свою «повільність» та/або втому протягом дня
5	Незначна квалість 	Пацієнти повільно рухаються, потребують щоденної побутової допомоги (оплата комунальних рахунків, транспортування, обтяжлива робота по дому, придбання й доставлення ліків). Зазвичай цей різновид квалості особливо позначається на здатності здійснювати покупки, самостійно виходити на вулицю, готувати їжу й займатися господарством
6	Помірна квалість 	Пацієнти потребують допомоги як на вулиці, так і вдома. Останнє стосується спусків і підйомів сходами, купання й, можливо, іноді одягання
7	Виражена квалість 	Пацієнти потребують постійної сторонньої допомоги для дотримання особистої гігієни через власну фізичну слабкість або зниження когнітивної функції. Попри це, стан їхнього здоров'я стабільний, ризик смерті є невисоким (принаймні в найближчі пів року)
8	Яскраво виражена квалість 	Пацієнти повністю залежать від сторонньої допомоги, їхнє життя добігає кінця. Зазвичай вони не можуть відновитися навіть після легких захворювань
9	Невиліковно хворі 	Ті, що помирають, – категорія охоплює осіб з очікуваною тривалістю життя менш ніж пів року. В іншому ці пацієнти не є немічними

Рис. 1. Візуальна шкала старечої крихкості (CFS) [25]



Рис. 2. Механізми розвитку старечої крихкості [3]

порушення в різних системах. Основні механізми виникнення старечої крихкості представлено на рисунку 2. Найчутливішою до змін, пов'язаних зі старінням, є нервова система, особливо головний мозок.

Старіння мозку

Старіння мозку може призвести до порушень центральної нервової системи з когнітивним зниженням, що відіграє вирішальну роль у розвитку фізичної крихкості [10]. Своєю чергою, погіршення роботи мозку пов'язане з порушеннями ходи, що вважається важливим фактором крихкості [11]. У процесі старіння майже весь мозок зазнає характерних змін, включно з атрофією мозку, втратою нейронів і зв'язків із синапсами [12].

МСК, введені внутрішньовенно, можуть долати гематоенцефалічний бар'єр, що є необхідною передумовою належної ефективності [13]. Введені внутрішньовенно МСК можуть мігрувати до ушкоджених ділянок і диференціюватися в нейроноподібні клітини за допомогою секреції різних нейротрофічних факторів, як-от фактор росту нервів (NGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF) і фактор росту фібробластів-2 (FGF2). Ці секрети вивільнюються з генетично немодифікованих МСК, відіграючи значну роль у індукванні диференціювання нейронів і збільшенні рівня виживання після травми [14, 15]. Введення МСК внутрішньомозковим та інтратекральним шляхом також продемонструвало позитивні результати регенерації нейронів, якій сприяють МСК на тваринних моделях [16]. У кількох дослідженнях було показано, що МСК можуть сприяти нейрогенезу та покращувати неврологічний стан у пацієнтів із хронічними нейродегенеративними захворюваннями [17], хворобою Альцгеймера й деменцією [18].

Крім того, МСК мають протизапальні властивості, що доповнює їхню нейрозахисну дію. Протизапальні ефекти здійснюються через секрецію багатьох цитокінів, включно з інтерлейкіном-10 (IL-10) і трансформувальним фактором росту- β (TGF- α) [19]. Своєю чергою, збільшення протизапальних цитокінів і факторів унаслідок трансплантації МСК сприяє нейрогенезу та запобігає дегенерації нейронів [20].

Серцево-судинний ризик

Серцево-судинні хвороби та старіння часто співіснують. Зростає кількість доказів того, що серцево-судинні хвороби, включно з інфарктом міокарда, фібриляцією передсердь і хронічною серцевою недостатністю, пов'язані з підвищенням частоти старечої крихкості [21].

Кілька доклінічних досліджень показали, що МСК можуть проявляти кардіозахисний ефект і сприяти роботі серця за допомогою різних механізмів. МСК можуть мігрувати до ушкодженої зони та диференціюватися в ендотеліальні клітини й кардіоміоцитоподібні клітини для сприяння неоваскуляризації та відновлення в місцях пошкодженого міокарда [22].

МСК можуть продукувати численні цитокіни й ангіогенні фактори, що вивільнюються безпосередньо в розчинній формі або в позаклітинних везикулах та екзосомах, відіграючи роль у покращенні серцевих функцій після пошкодження [23]. Терапія МСК може бути здатна зменшити розмір інфаркту та сприяти серцевій гемодинаміці в експериментальних тварин з ішемізованим міокардом [23].

Відомо також, що МСК пригнічують надмірні запальні реакції, спричинені пошкодженням клітин кардіоміоцитів і подальшим фіброзом. Окрім того, МСК послаблюють аритмію, покращуючи проведення імпульсів на моделі інфаркту міокарда [24].

Саркопенія

Саркопенія – це вікове захворювання з прогресивною втратою м'язової маси та сили. Зниження скелетної маси та функції створює значні ризики несприятливих наслідків, включно зі смертністю, інвалідністю й падінням серед літніх людей [27]. Зниження м'язової маси спостерігається в 4 % чоловіків і 3 % жінок віком 70-75 років і зростає відповідно до 16 та 13 % в осіб старше 85 років.

Саркопенія є чинником фізичної немічності літніх людей. Погіршення функціонування «швидких» м'язових волокон, відповідальних за збереження рівноваги, призводить до підвищення ризику мимовільних падінь. Наприклад, за даними американського Центру з контролю

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

та профілактики хвороб (CDC), саркопенія є одним з п'яти основних чинників захворюваності та смертності в осіб віком від 65 років [26].

Саркопенію розглядають як важливий компонент ССК та шлях, за допомогою якого можна втрутитися в стан крихкості або змінити його [28]. Було показано, що МСК можуть послаблювати саркопенію шляхом збільшення ваги скелетних м'язів і площі поперечного перерізу м'язових волокон на тваринних моделях саркопенії [29]. Фізична працездатність, включно із силою м'язів, а також витривалістю, була значно покращена. 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 забезпечує міогенез і диференціювання м'язових тканин [30].

Дисбаланс гормонів

Похилий вік призводить до порушення роботи ендокринної системи та дисбалансу метаболічного гомеостазу, що може спричинити порушення процесу адаптації у відповідь на стреси [31]. Зміни в гормональних мережах і аномальні гормональні надлишки або дефіцити під час старіння можуть бути переведені в клінічні сценарії, які зумовлюють патогенез крихкості та хвороб [32]. Вікова слабкість є поширеною проблемою для людей похилого віку через дисбаланс між анаболічними та катаболічними гормонами. Циркулювальні анаболічні гормони, включно з інсуліноподібним фактором росту (IGF), гормоном росту та статевими гормонами, важливі для підтримання здорового складу тіла й функцій органів. Однак з віком спостерігається загальне зниження кількості гормонів.

Z.Y. Zhang і співавтори (2017) показали, що трансплантація МСК може відновити рівень тестостерону до норми через паракринні функції [33]. Добре відомі МСК, які зумовлюють сприятливі паракринні ефекти. Було виявлено, що МСК здатні секретувати численні фактори росту та цитокіни, сприяючи регенерації клітин Лейдіґа й багатьох навколишніх клітин. Окрім того, МСК можуть розвиватися та диференціюватися в клітини Лейдіґа в дорослому яєчку [34].

Зниження чутливості до інсуліну

Резистентність до інсуліну розвивається з віком, що є станом поганої чутливості периферичних тканин до інсуліну. Інсулінорезистентність може спричинити метаболічні розлади та прискорити зниження м'язової сили й функції, що призводить до крихкості [35]. Одним з важливих факторів, який визначає інсулінорезистентність, є хронічне запалення, тому наявність у МСК протизапальних ефектів сприяє покращенню чутливості до інсуліну шляхом

пригнічення запальної активності. У роботі X. Sun і співавторів (2017) було показано, що МСК після трансплантації можуть значно сприяти відповіді органів-мішеней на інсулін [36]. Терапевтичний ефект МСК можна віднести до регуляції імунного процесу та системного запалення. Численні дані повідомляють, що терапія на основі МСК може послабити резистентність до інсуліну та покращити функцію β -клітин шляхом інгібування продукції запальних цитокінів (наприклад, IL-1 β , IL-18, TNF- α) [37].

Ефективність і безпека застосування МСК

МСК стають перспективними джерелами клітинної терапії завдяки їхній плюрипотентності та легкості розширення. Високу клінічну ефективність МСК було продемонстровано в лікуванні багатьох захворювань – від онкологічної патології до гнійних ран [38, 39]. Однак певний час були не до кінця з'ясовані питання щодо безпеки. Було відзначено, що тривале введення МСК *in vitro* може призвести до хромосомних аномалій [40], які здатні індукувати пухлини *in vivo* [41]. МСК виявляють потенціал до диференціювання в кілька тканин, як-от кістка та хрящ, тому небажана диференціація трансплантованих МСК може спричинити ріст пухлини [42]. Крім того, загальновизнано, що ангіогенез відіграє важливу роль в інвазії та метастазуванні пухлин. МСК можуть диференціюватися в ендотеліальні клітини судин, секретуючи кілька факторів росту, включно з VEGF і PDGF, які сприяють ангіогенезу й інвазивній поведінці пухлини [43]. Водночас слід зауважити: оскільки паракринний ефект МСК відіграє ключову роль, біоактивні виділення МСК мають хороші ефективність і безпеку. Наприклад, позаклітинні везикули, екзосоми та цитокіни можуть уникнути ризику генетичної нестабільності й потенційної злоякісної трансформації та можуть бути застосовані як безпечний і ефективний засіб [3]. Також слід зазначити, що ризик пухлиногенного потенціалу МСК, імовірно, є значно перебільшеним, адже, за свідченням дослідників, жодних серйозних побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, не повідомлялося [3].

Висновки

У людей похилого та старечого віку поступово розвиваються численні патологічні зміни, які можуть спричинити старечу крихкість. В ослаблених пацієнтів може спостерігатися порушення фізіологічного гомеостазу зі зниженням функцій низки органів.

Високу клінічну ефективність і безпечність застосування МСК було продемонстровано в лікуванні багатьох захворювань і патологічних станів, особливо в людей похилого віку із ССК. Сучасні дані показали, що МСК можуть покращити стан крихкості, сприяючи відновленню функцій багатьох органів, включно з мозком, м'язами, серцем та ендокринною системою.

Література/References

- Fried L.P., Ferrucci L., Darer J., Williamson J.D., Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004 Mar; 59 (3): 255-263. DOI: 10.1093/gerona/59.3.m255.
- Skybchuk V., Bablyak S. Frailty – current problem of geriatric medicine. *Hypertension.* 2021; 4.60: 12-18. DOI: 10.22141/2224-1485.4.60.2018.141770.
- Zhu Y., Ge J., Huang C., Liu H., Jiang H. Application of mesenchymal stem cell therapy for aging frailty: from mechanisms to therapeutics. *Theranostics.* 2021 Mar 31; 11 (12): 5675-5685. DOI: 10.7150/thno.46436. PMID: 33897874; PMCID: PMC8058725.
- Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012 Aug; 60 (8): 1487-1492. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22881367.
- Saum K.U., Dieffenbach A.K., Müller H., et al. Frailty prevalence and 10-year survival in community-dwelling older adults: results from the ESTHER cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 2014 Mar; 29 (3): 171-179. DOI: 10.1007/s10654-014-9891-6. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24671603.
- Pierleoni P., Belli A., Pinti F., et al. An optimized system for mobility evaluation in frailty phenotype assessment. *Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing.* 2022 Mar 28. DOI: 10.1007/s12652-022-03802-3.
- Loskutov O.A., Bondar M.V., Todurov B.M., et al. Otsinka peredoperatsiynoho statusu pasiienta i pidhotovka do khirurhichnoho vtruchannia. – Kyiv, 2019. – 228 p.
- Netiazhenko V.Z., Halushko O.A. Neintensywna infuziina terapiia v praktytsi likaria vnutrishnoi medytsyny. *Ukr. khimioterapevtychnyi zhurnal.* 2012; 3 (26): 164-169.
- Copelan E.A. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006 Apr 27; 354 (17): 1813-1826. DOI: 10.1056/NEJMra052638.
- Malmstrom T.K., Morley J.E. The frail brain. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013 Jul; 14 (7): 453-455. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.04.010. Epub 2013 May 31. PMID: 23731600.
- Schneider J.A., Li J.L., Li Y., et al. Substantia nigra tangles are related to gait impairment in older persons. *Ann. Neurol.* 2006 Jan; 59 (1): 166-173. DOI: 10.1002/ana.20723. PMID: 16374822.
- Boisvert M.M., Erikson G.A., Shokhirev M.N., Allen N.J. The aging astrocyte transcriptome from multiple regions of the mouse brain. *Cell Rep.* 2018 Jan 2; 22 (1): 269-285. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.12.039. PMID: 29298427; PMCID: PMC5783200.
- Liu L., Eckert M.A., Riazifar H., et al. From blood to the brain: can systemically transplanted mesenchymal stem cells cross the blood-brain barrier? *Stem Cells Int.* 2013; 2013: 435093. DOI: 10.1155/2013/435093. Epub 2013 Aug 12. PMID: 23997771; PMCID: PMC3753739.
- Munoz J.R., Stoutenger B.R., Robinson A.P., Spees J.L., Prockop DJ. Human stem/progenitor cells from bone marrow promote neurogenesis of endogenous neural stem cells in the hippocampus of mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005 Dec 13; 102 (50): 18171-18176. DOI: 10.1073/pnas.0508945102. Epub 2005 Dec 5. Erratum in: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006 Feb 7; 103 (6): 2000-2002. PMID: 16330757; PMCID: PMC1312406.
- Tan B., Luan Z., Wei X., et al. AMP-activated kinase mediates adipose stem cell-stimulated neurogenesis of PC12 cells. *Neuroscience.* 2011 May 5; 181: 40-47. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.038. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21352901.
- Ruan G.P., Han Y.B., Wang T.H., et al. Comparative study among three different methods of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation following cerebral infarction in rats. *Neural. Res.* 2013 Mar; 35 (2): 212-220. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000152. PMID: 23452580.
- Lo Furno D., Mannino G., Giuffrida R. Functional role of mesenchymal stem cells in the treatment of chronic neurodegenerative diseases. *J. Cell Physiol.* 2018 May; 233 (5): 3982-3999. DOI: 10.1002/jcp.26192. Epub 2017 Oct 20. PMID: 28926091.
- Duncan T., Valenzuela M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem Cell Res. Ther.* 2017 May 12; 8 (1): 111. DOI: 10.1186/s13287-017-0567-5. PMID: 28494803; PMCID: PMC5427593.
- Kyrkchiev D., Bochev I., Ivanova-Todorova E., et al. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. *World J. Stem Cells.* 2014 Nov 26; 6 (5): 552-570. DOI: 10.4252/wjssc.v6.i5.552. PMID: 25426252; PMCID: PMC4178255.
- Vizoso F.J., Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2017 Aug 25; 18 (9): 1852. DOI: 10.3390/ijms18091852. PMID: 28841158; PMCID: PMC5618501.
- Stewart R. Cardiovascular disease and frailty: what are the mechanistic links? *Clin. Chem.* 2019 Jan; 65 (1): 80-86. DOI: 10.1137/clinchem.2018.287318. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30504259.
- Ward M.R., Abadeh A., Connelly K.A. Concise review: rational use of mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic heart disease. *Stem Cells Transl. Med.* 2018 Jul; 7 (7): 543-550. DOI: 10.1002/sctm.17-0210. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29665255; PMCID: PMC6052612.
- Gallina C., Turinetto V., Giachino C. A new paradigm in cardiac regeneration: the mesenchymal stem cell secretome. *Stem Cells Int.* 2015; 2015: 765846. DOI: 10.1155/2015/765846. Epub 2015 May 5. PMID: 26074978; PMCID: PMC4436518.
- Panda N.C., Zuckerman S.T., Mesubi O.O., et al. Improved conduction and increased cell retention in healed MI using mesenchymal stem cells suspended in alginate hydrogel. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2014 Nov; 41 (2): 117-127. DOI: 10.1007/s10840-014-9940-9.
- Rockwood K., Abeysondera M.J., Mitnitski A. How should we grade frailty in nursing home patients? *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2007 Nov; 8 (9): 595-603. DOI: 10.1016/j.jamda.2007.07.012. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17998116.
- Yena L.M., Khrystoforova H.M., Harkavenko O.H. Heriatrychni syndromy v klinichnii praktytsi. *NeiroNEWS.* 2023; 1: 8-13.
- Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., et al.; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul; 39 (4): 412-423. DOI: 10.1093/ageing/afq034. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20392703; PMCID: PMC2886201.
- Cesari M., Landi F., Vellas B., Bernabei R., Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front. Aging Neurosci.* 2014 Jul 28; 6: 192. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00192. PMID: 25120482; PMCID: PMC4112807.
- Wang Q.Q., Jing X.M., Bi Y.Z., et al. Human umbilical cord Wharton's jelly derived mesenchymal stromal cells may attenuate sarcopenia in aged mice induced by hindlimb suspension. *Med. Sci. Monit.* 2018 Dec 20; 24: 9272-9281. DOI: 10.12659/MSM.913362. PMID: 30571669; PMCID: PMC6320659.
- Li T.S., Shi H., Wang L., Yan C. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on satellite cell proliferation and apoptosis in immobilization-induced muscle atrophy in rats. *Med. Sci. Monit.* 2016 Nov 29; 22: 4651-4660. DOI: 10.12659/MSM.898137. PMID: 27898654; PMCID: PMC5132424.
- Clegg A., Hassan-Smith Z. Frailty and the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Sep; 6 (9): 743-752. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30110-4. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30017798.
- Diamanti-Kandaraki E., Dattilo M., Macut D., et al.; Combo Endo Team: 2016. Mechanisms in endocrinology: aging and anti-aging: a Combo-Endocrinology overview. *Eur. J. Endocrinol.* 2017 Jun; 176 (6): R283-R308. DOI: 10.1530/EJE-16-1061. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28264815.
- Zhang Z.Y., Xing X.Y., Ju G.Q., Zhong L., Sun J. Mesenchymal stem cells from human umbilical cord ameliorate testicular dysfunction in a male rat hypogonadism model. *Asian J. Androl.* 2017 Sep-Oct; 19 (5): 543-547. DOI: 10.4103/1008-682X.186186. PMID: 27586027; PMCID: PMC5566847.
- Odeh H.M., Kleinguetl C., Ge R., Zirkin B.R., Chen H. Regulation of the proliferation and differentiation of Leydig stem cells in the adult testis. *Biol. Reprod.* 2014 Jun; 90 (6): 123. DOI: 10.1095/biolreprod.114.117473. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24740597; PMCID: PMC4094000.
- Pérez-Tasigchana R.F., León-Muñoz L.M., Lopez-García E., et al. Metabolic syndrome and insulin resistance are associated with frailty in older adults: a prospective cohort study. *Age Ageing.* 2017 Sep 1; 46 (5): 807-812. DOI: 10.1093/ageing/afx023. PMID: 28338890.
- Sun X., Hao H., Han Q., et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate insulin resistance by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in type 2 diabetes rats. *Stem Cell Res. Ther.* 2017 Nov 2; 8 (1): 241. DOI: 10.1186/s13287-017-0668-1. PMID: 29096724; PMCID: PMC5667486.
- Liu X., Zheng P., Wang X., et al. A preliminary evaluation of efficacy and safety of Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem Cell Res. Ther.* 2014 Apr 23; 5 (2): 57. DOI: 10.1186/srct446. PMID: 24759263; PMCID: PMC4055092.
- TomyTomcy A., Sindhu E.R. Mesenchymal stem cells – an excellent therapeutic agent for cancer. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2024 Feb; 20 (1): 7-15. DOI: 10.1111/ajco.13969. Epub 2023 May 16. PMID: 37190944.
- Zhu W., Sun H., Lyu G. Advances in the mechanism of mesenchymal stem cells in promoting wound healing. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2015 Dec; 31 (6): 476-478. Chinese. PMID: 26837256.
- Ueyama H., Horibe T., Hinotsu S., et al. Chromosomal variability of human mesenchymal stem cells cultured under hypoxic conditions. *J. Cell Mol. Med.* 2012 Jan; 16 (1): 72-82. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01303.x. PMID: 21418515; PMCID: PMC3823094.
- Bagley R.G., Weber W., Rouleau C., et al. Human mesenchymal stem cells from bone marrow express tumor endothelial and stromal markers. *Int. J. Oncol.* 2009 Mar; 34 (3): 619-627. DOI: 10.3892/ijo.00000187. PMID: 19212666.
- Volarevic V., Markovic B.S., Gazdic M., et al. Ethical and safety issues of stem cell-based therapy. *Int. J. Med. Sci.* 2018 Jan 1; 15 (1): 36-45. DOI: 10.7150/ijms.21666. PMID: 29333086; PMCID: PMC5765738.
- Papaccio F., Paino F., Regad T., et al. Concise review: cancer cells, cancer stem cells, and mesenchymal stem cells: influence in cancer development. *Stem Cells Transl. Med.* 2017 Dec; 6 (12): 2115-2125. DOI: 10.1002/sctm.17-0138. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29072369; PMCID: PMC5702541.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Галушко Олександр Анатолійович

Заступник директора з наукової роботи, провідний науковий співробітник відділу вивчення вік-асоційованих кардіометаболічних захворювань ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

67, вул. Вишгородська, м. Київ, 04114, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

Halushko Oleksandr Anatoliiovych

Deputy Director for Scientific Work, Leading Researcher of the Department of Study of Age-Associated Cardiometabolic Diseases, SI "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine".

MD, PhD, Doctor of Sci. (Med.), Professor.

67, Vyshhorodska st., Kyiv, 04114, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Галушко Олександр Анатолійович

67, вул. Вишгородська, м. Київ, 04114, Україна.

Тел.: +380 (95) 481-55-77.

E-mail: o.halushko@ukr.net

DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-3-44-48