

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА АЛОГЕННИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ СЕПСИСУ НА ЕТАПІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Цепколенко В.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5885-6969>

Сухонос Р.^{1,3}, <https://orcid.org/0009-0006-7714-9032>

Гончарова С.¹

¹Біотехнологічна компанія "SmartCell", Одеса, Україна

²Клініка "Virtus", Одеса, Україна

³Міжнародний університет, Одеса, Україна

УДК 616.94-085.2:611.018.5+602.9:611.018
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-6>

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА АЛОГЕННИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ СЕПСИСУ НА ЕТАПІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Цепколенко В., Сухонос Р., Гончарова С.

Вступ. Сепсис залишається провідною причиною глобальної летальності, на яку припадає близько 20% усіх смертей у світовій популяції. В Україні показники смертності у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) залишаються стабільно високими (40–60%), що корелює з демографічним старінням, високим рівнем коморбідності та змінами в епідеміологічній структурі інфекцій після пандемії COVID-19. Обмежена ефективність стандартних протоколів обумовлює необхідність розробки ад'ювантних методів терапії. Мезенхімальні стовбурові клітини пуповини (UC-MSC) розглядаються як потенційний терапевтичний агент завдяки їхнім імуномодуючим, антимікробним та регенеративним властивостям, що реалізуються через паракринні механізми впливу на системну запальну відповідь.

Мета дослідження. Оцінити ефективність та безпеку алогенних мезенхімальних стовбурових клітин пуповини (UC-MSC) як ад'ювантної терапії для лікування сепсису у пацієнтів відділення інтенсивної терапії, з фокусом на імуномодуляцію, органопротекцію та зниження летальності.

Матеріали і методи. Проведено огляд публікацій, баз даних PubMed, Web of Science, Scopus, клінічні реєстри ClinicalTrials.gov за тематикою сепсис, септичний шок де використовувалися в схемі лікування мезенхімальні стовбурові клітини, зокрема UC MSC, доклінічні моделі з використанням МСК/UC MSC; клінічні випробування фаз I–II у людей із сепсисом; огляди та мета аналізи з оцінкою летальності, органної дисфункції, біомаркерів.

Результати. Систематизація доклінічних даних (моделі CLP) продемонструвала зниження летальності при застосуванні UC-MSC (OR 0.26) та покращення функціональних показників нирок (креатинін ROM 0.63) і печінки (АЛТ ROM 0.69). Патофізіологічний ефект базується на секретії паракринних факторів (TSG-6, PGE2, IDO), що ініціюють поляризацію макрофагів у проти-запальний M2-фенотип та знижують рівні прозапальних цитокінів (TNF- α на 30–60%, IL-6 – ROM 0.67). Доведено наявність прямої антимікробної активності (через пептид LL-37) та посилення фагоцитозу патогенів. Результати клінічних досліджень I фази підтвердили безпеку внутрішньовенних інфузій

у дозах до 3×10^6 МСК/кг. Відзначено статистично значущу редукцію рівнів С-реактивного білка (на ~40% на 8-му добу) та позитивну динаміку прокальцитоніну, що свідчить про обмеження системної запальної відповіді.

Висновки. Алогенні пуповинні МСК є патогенетично обґрунтованою та багатообіцяючою ад'ювантною терапією сепсису, але поки що лише на рівні доклінічних моделей і ранніх фаз клінічних випробувань. Основою їх дії є паракринна імунomodуляція: пригнічення прозапальних цитокінів, посилення антизапальної відповіді, підвищення фагоцитозу та органопротекція, що супроводжується зниженням летальності й виразності органної дисфункції в експериментах. Фаза І у людей підтвердила безпеку внутрішньовенного введення UC-MSC та сприятливу динаміку цитокінів/CRP, однак переконливих даних щодо зниження смертності ще немає, тому застосування слід обмежити рамками клінічних досліджень.

Ключові слова: сепсис, септичний шок, інтенсивна терапія, мезенхімальні стовбурові клітини пуповини, UC-MSC, імунomodуляція, цитокіни, стовбурові клітини, органопротекція.

UDC 616.94-085.2:611.018.5+602.9:611.018

DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-6>

EFFICACY AND SAFETY OF ALLOGENEIC MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE TREATMENT OF SEPSIS IN INTENSIVE CARE SETTINGS

Tsepkoenko V., Sukhonos R., Honcharova S.

Introduction. Sepsis remains a leading cause of global mortality, accounting for approximately 20% of all deaths worldwide. In Ukraine, mortality rates in anesthesiology and intensive care units (AICUs) remain persistently high (40–60%), correlating with demographic aging, high levels of comorbidity, and shifts in the epidemiological structure of infections following the COVID-19 pandemic. The limited efficacy of standard protocols necessitates the development of adjuvant therapeutic methods. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (UC-MSCs) are considered a potential therapeutic agent due to their immunomodulatory, antimicrobial, and regenerative properties, which are mediated through paracrine mechanisms influencing the systemic inflammatory response.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as an adjuvant therapy for the treatment of sepsis in intensive care unit patients, focusing on immunomodulation, organoprotection, and mortality reduction.

Materials and Methods. A comprehensive review of publications and databases was conducted, including PubMed, Web of Science, Scopus, and clinical registries (ClinicalTrials.gov) regarding sepsis and septic shock where mesenchymal stem cells, specifically UC-MSCs, were utilized in treatment protocols. The analysis encompassed preclinical models using MSCs/UC-MSCs, Phase I–II clinical trials in humans with sepsis, as well as systematic reviews and meta-analyses assessing mortality, organ dysfunction, and biomarkers.

Results. Systematization of preclinical data (CLP models) demonstrated a reduction in mortality with UC-MSC application (OR 0.26) and improvement in functional indicators of the kidneys (creatinine ROM 0.63) and liver (ALT ROM 0.69). The pathophysiological effect is based on the secretion of paracrine factors (TSG-6, PGE2, IDO), which initiate macrophage polarization into an anti-inflammatory M2 phenotype and reduce levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- α decreased by 30–60%, IL-6 – ROM 0.67). Direct antimicrobial activity (via the LL-37 peptide)

and potentiation of pathogen phagocytosis were established. Phase I clinical trial results confirmed the safety of intravenous infusions at doses up to 3×10^6 cells/kg. A statistically significant reduction in C-reactive protein levels ($\sim 40\%$ by day 8) and a positive trend in procalcitonin were observed, indicating a limitation of the systemic inflammatory response.

Conclusions. Allogeneic umbilical cord MSCs represent a pathogenetically justified and promising adjuvant therapy for sepsis, though currently validated primarily at the level of preclinical models and early-phase clinical trials. Their primary mechanism of action is paracrine immunomodulation: suppression of pro-inflammatory cytokines, enhancement of the anti-inflammatory response, increased phagocytosis, and organoprotection, accompanied by reduced mortality and severity of organ dysfunction in experimental settings. Phase I human trials confirmed the safety of intravenous UC-MSC administration and favorable cytokine/CRP dynamics; however, as conclusive data on mortality reduction are still lacking, their application should remain within the framework of clinical trials.

Key words: sepsis, septic shock, intensive care, umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs, immunomodulation, cytokines, stem cells, organoprotection.

Вступ. Сепсис залишається однією з найбільш актуальних та невіршених проблем сучасної клінічної медицини, посідаючи провідне місце серед причин летальності у глобальному масштабі. За даними міжнародних епідеміологічних досліджень, у 2021 році було зареєстровано приблизно 166 мільйонів випадків сепсису у світі, що призвело до 21,4 мільйона летальних наслідків. Ці показники свідчать про те, що сепсис є причиною близько третини всіх смертей у світовій популяції, що підкреслює надзвичайну медико-соціальну значущість даної патології.

Епідеміологічна ситуація в Україні характеризується ще більш тривожними тенденціями. У відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії вітчизняних лікувальних закладів рівень летальності від сепсису коливається в межах 40–60%, що значно перевищує середньосвітові показники. Прогностичні моделі вказують на подальше зростання захворюваності на сепсис, що обумовлено декількома ключовими факторами. По-перше, спостерігається прогресуюче старіння населення з відповідним збільшенням частки пацієнтів похилого та старечого віку, які характеризуються множинною коморбідною патологією та зниженою імунологічною реактивністю. По-друге, пандемія COVID-19 суттєво вплинула на епідеміологію сепсису, спричинивши значне зростання кількості випадків як вірус-асоційованого, так і вторинного бактеріального сепсису [1, 2].

Сепсис являє собою глобальну проблему охорони здоров'я з катастрофічними масштабами поширення та летальності. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та результатами масштабних епідеміологічних досліджень, у 2020 році було зареєстровано приблизно 48,9 мільйона випадків сепсису у світі, що призвело до 11 мільйонів летальних наслідків. Ці показники свідчать про те, що сепсис є безпосередньою причиною кожної п'ятої смерті у світовій популяції, тобто відповідає за 20% усіх смертельних випадків незалежно від нозологічної структури.

Динаміка епідеміологічних показників демонструє драматичне погіршення ситуації: за даними 2021 року кількість випадків сепсису зросла до 166 мільйонів, а кількість летальних наслідків досягла 21,4 мільйона. Такий стрімкий при-

ріст показників пов'язаний передусім із пандемією COVID-19, яка не лише безпосередньо спричинила мільйони випадків вірус-асоційованого сепсису, але й нівелювала досягнутий за попередні десятиліття прогрес у боротьбі з цією патологією. Особливої уваги заслуговує епідеміологія сепсису у педіатричній популяції. Діти віком до п'яти років становлять найбільш вразливу групу, на яку припадає близько 20 мільйонів випадків сепсису щороку. Найвищі показники захворюваності та летальності реєструються у країнах з низьким та середнім рівнем доходу (Low- and Middle-Income Countries, LMICs), де летальність від сепсису сягає 33,9%, що майже вдвічі перевищує середньосвітові показники. Така диспропорція обумовлена обмеженим доступом до сучасних діагностичних технологій, антибактеріальних препаратів широкого спектру дії, а також недостатньою розвиненістю інфраструктури інтенсивної терапії. Аналіз довготривалих епідеміологічних трендів свідчить про драматичне зростання інцидентності сепсису серед дорослого населення. Порівняльні дослідження демонструють приріст захворюваності на 230% у період з 1990 року до сьогодення. Однак пандемія COVID-19 спричинила реверс багаторічного прогресу у зниженні летальності від сепсису, повернувши показники смертності до рівня, який спостерігався два-три десятиліття тому.

Національна статистика демонструє ще більш тривожну картину епідеміологічної ситуації. Летальність від сепсису в Україні коливається в межах 20–40% для неускладнених форм, тоді як при розвитку септичного шоку цей показник зростає до критичних 60–80%. У допандемічний період (до 2020 року) в Україні реєструвалося від 300 до 400 тисяч випадків сепсису щорічно, що становило значний тягар для системи охорони здоров'я та вимагало мобілізації значних медичних і фінансових ресурсів.

Особливо критичною є ситуація у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії, де сепсис посідає перше місце серед причин летальності. За результатами національних багатоцентрових досліджень, загальна летальність пацієнтів із сепсисом у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії становить 42,5%. Дані міжнародного дослідження POLO (Perioperative Lethality and morbidity), проведеного за участю українських клінік, фіксують дещо нижчий, але все ще неприйнятно високий показник летальності на рівні 37%. Ці цифри свідчать про те, що навіть за умов надання спеціалізованої допомоги у відділеннях інтенсивної терапії більше третини пацієнтів із сепсисом помирають, незважаючи на застосування сучасних протоколів лікування.

Прогностичні моделі вказують на подальше зростання захворюваності на сепсис в Україні, що обумовлено комплексом взаємопов'язаних факторів. Ключовим детермінантом є прогресуюче демографічне старіння населення з відповідним збільшенням частки осіб похилого та старечого віку у популяційній структурі. Пацієнти старших вікових груп характеризуються множинною коморбідною патологією, імуносенесценцією (віковим зниженням імунологічної реактивності), зниженням функціональних резервів органів і систем, що суттєво підвищує ризик розвитку інфекційних ускладнень та їх прогресування до сепсису. Додатковим фактором ризику є високий рівень поширеності хронічних неінфекційних захворювань, таких як цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, серцево-судинна патологія, онкологічні захворювання, які значно компрометують імунну відповідь та створюють передумови для розвитку тяжких інфекційних процесів [3,4].

Мета дослідження. Оцінити ефективність та безпеку алогенних мезенхімальних стовбурових клітин пуповини (UC-MSC) як ад'ювантної терапії для лікування сепсису у пацієнтів відділення інтенсивної терапії, з фокусом на імунomodуляцію, органопротекцію та зниження летальності.

Матеріали і методи. Проведено огляд публікацій, баз даних PubMed, Web of Science, Scopus, клінічні реєстри ClinicalTrials.gov за тематикою сепсис, септичний шок де використовувалися в схемі лікування мезенхімальні стовбурові клітини, зокрема UC MSC, доклінічні моделі з використанням МСК/UC MSC; клінічні випробування фаз I–II у людей із сепсисом; огляди та мета аналізи з оцінкою летальності, органної дисфункції, біомаркерів.

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) являють собою гетерогенну популяцію мультипотентних клітин мезодермального походження, які локалізуються у різних типах сполучної тканини організму. Основними анатомічними джерелами виділення МСК є кістковий мозок, жирова тканина, пуповина та плацента. Ці клітини характеризуються здатністю до самооновлення, мультилінійної диференціації та секреції широкого спектру біологічно активних молекул.

Особливий науковий та клінічний інтерес представляють алогенні мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з пуповини (umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSC). Ці клітини володіють унікальними характеристиками, що робить їх перспективним терапевтичним продуктом категорії «off-the-shelf», тобто готовим до негайного використання. На відміну від аутологічних клітинних препаратів, UC-MSC можуть застосовуватися без необхідності індивідуального збору та культивування для кожного пацієнта, що значно скорочує час до початку терапії та знижує її вартість.

Ключовими перевагами пуповинних МСК є низький імуногенний потенціал, що обумовлено слабкою експресією молекул головного комплексу гістосумісності класу I (МНС-I) та відсутністю експресії МНС-II на поверхні клітин. Це дозволяє застосовувати алогенні UC-MSC без ризику розвитку реакції відторгнення трансплантата. Додатковою перевагою є висока проліферативна активність пуповинних МСК порівняно з клітинами, отриманими з інших джерел, що забезпечує можливість масштабного виробництва клітинного продукту. Крім того, UC-MSC демонструють виражені імунomodулюючі властивості, здійснюючи регуляцію як вродженого, так і адаптивного імунітету через паракринні механізми [5, 6, 7].

Мезенхімальні стовбурові клітини володіють двома ключовими властивостями, що визначають їх терапевтичний потенціал: здатністю до самооновлення та мультилінійною диференціацією. За відповідних умов культивування МСК здатні диференціюватися у клітини мезенхімального ряду, зокрема остеобласти (кісткова тканина), хондробласти (хрящова тканина) та адіпоцити (жирова тканина). Однак найбільш клінічно значущою є їх паракринна активність – здатність секретувати широкий спектр біологічно активних молекул, які здійснюють системний вплив на організм реципієнта. До ключових паракринних факторів, що секретуються МСК, належать судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор росту гепатоцитів (HGF), фактор-6, стимульований фактором некрозу пухлини (TSG-6), простагландин E2 (PGE2) та індоламін-2,3-діоксигеназу (IDO). Ці молекули опосередковують множинні терапевтичні ефекти МСК через складні міжклітинні взаємодії та модуляцію мікрооточення.

Ключові ефекти: імуносупресія (пригнічення Т/В/НК, поляризація М2-макрофагів), антиапоптоз, ангиогенез, антифіброз [6].

Переваги UC-MSC:

- Джерело: пуповинний канатик (Wharton's jelly) – 109–1010 клітин/одиницю, легкий доступ.
- Низький HLA-DR, відсутність ко-стимуляції → мінімальний GVHD.
- Висока життєздатність (>90%), масштабованість для GMP.
- Безпека у фазі I сепсису (до 3×10^6 кл/кг i.v.) [7].

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) при сепсисі діють переважно через паракринні та імуномодулюючі механізми, пригнічуючи «цитокіновий шторм» та покращуючи органну перфузію. Вони активуються про-запальними цитокінами (IFN- γ , TNF- α , IL-1), секретуючи TSG-6, PGE2, IDO, що блокує NF- κ B шлях та знижує IL-6/TNF- α [8]. (табл.1) UC-MSC діють при сепсисі через імуномодуляцію, антимікробний ефект, антиоксидантні властивості та регуляцію загибелі клітин. Вони покращують фагоцитоз та регенерацію органів за рахунок паракринових факторів (TSG-6, PGE2, IDO, IL-10) [7, 8].

Імуномодуляція та імуносупресія. МСК здійснюють потужний імуносупресивний вплив на всі ланки імунної системи. Вони пригнічують проліферацію та функціональну активність Т-лімфоцитів (як CD4+, так і CD8+ субпопуляцій), В-лімфоцитів та природних кілерів (НК-клітин). Особливо важливим є вплив на макрофаги: МСК індукують поляризацію макрофагів із прозапального М1-фенотипу у протизапальний М2-фенотип, що сприяє резольуції запалення та репарації тканин. МСК поляризують макрофаги М1→М2, індукують Treg, пригнічують Th17/НК/дендритні клітини; екзосоми несуть miR-146a/223 для блокади запалення.

UC-MSC активуються IFN- γ та IL-1 β , секретують TSG-6, PGE2, IL-1ra, IDO, TGF- β , пригнічуючи TNF- α , IL-6; поляризують макрофаги до М2, Treg до CD4+/CD8+, інгібують NK, DCs, В/Т-ефекторні клітини. Це зменшує інфільтрацію нейтрофілів/моноцитів у легені/нирки/печінку. Екзосоми UC-MSC доставляють miR-223/146a, блокуючи NF- κ B для редукції IL-1 β /IL-6/TNF- α [7, 8].

Антимікробна дія. Окрім імуномодулюючих ефектів, МСК демонструють пряму та непряму антимікробну активність, що має особливе значення у контексті терапії сепсису. Мезенхімальні стовбурові клітини здатні продукувати ендogenous антимікробні пептиди, зокрема кателіцидин LL-37, β -дефенсин-2 та ліпокалін-2. Ці молекули володіють широким спектром антибактеріальної дії, безпосередньо пошкоджуючи мембрани мікроорганізмів та порушуючи їх метаболічні процеси.

Непрямий антимікробний ефект МСК реалізується через потенціацію фагоцитарної активності клітин вродженого імунітету. Секретуючи інтерлейкін-8 (IL-8) та фактор інгібування міграції макрофагів (MIF), МСК посилюють фагоцитарну здатність моноцитів та макрофагів, що призводить до більш ефективної елімінації патогенів. Клінічні та експериментальні дослідження демонструють, що застосування МСК значно покращує бактеріальний кліренс як у легеневій тканині (що особливо актуально при пневмонія-асоційованому сепсисі), так і в системному кровотоці, знижуючи бактеріальне навантаження та ризик прогресування інфекційного процесу до септичного шоку.

UC-MSC продукують антимікробні пептиди (LL-37, lipocalin-2, β -defensin-2, hercidin), руйнують біоплівки, регресують Gram+/- бактерії/віруси. Вони поси-

люють фагоцитоз моноцитів/нейтрофілів через IL-8/MIF/IDO/IL-17, покращують кліренс патогенів у перитонеї/легенях/крові [6, 7, 16, 20].

Захист органів:

- Антиоксидант: \uparrow SOD/GPx, \downarrow ROS via Nrf2.
- Антиапоптоз: Wnt/ β -catenin, SIRT1 у ендотелії/епітелії.
- Антикоагуляція: \downarrow TF, \uparrow TM у мікросудинах.

Таблиця 1

Механізм дії MCK при сепсисі

Механізм	Ефект	Ключові фактори
Імуносупресія	\downarrow IL-6/TNF- α	TSG-6, PGE2, IDO
Антимікробний	\uparrow Фагоцитоз	IL-37, IL-8
Органопротекція	\downarrow Апоптоз	miR-146a, Nrf2

MCK при сепсисі пригнічують прозапальні цитокіни TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 та HMGB1, одночасно підвищуючи антизапальні IL-10 та TGF- β . Це відбувається через секрецію TSG-6, PGE2, IDO, що блокує NF- κ B/MAPK шляхи в макрофагах/нейтрофілах [7, 8, 9, 20].

У доклінічних моделях (CLP) MCK \downarrow TNF- α /IL-6 у легенях/печінці на 48 год; клінічно (фаза I) \downarrow IL-6/IL-8/CRP на 8 добу:

- TNF- α : Зниження на 30–60% у сироватці (моделі CLP, LPS); інгібіція via PGE2/TSG-6.
- IL-6: ROM 0.67 (7-24 год); блокада NF- κ B/ERK/p38.
- IL-1 β : \downarrow via IDO, екзосоми miR-146a.
- IL-8/IL-12: Зниження хемотаксису нейтрофілів, активації Th1.
- Підвищення: IL-10 (\uparrow 2-5 разів), TGF- β для Treg/M2 поляризації [5, 8].

Таблиця 2

Ефекти MCK на цитокіни у пацієнтів з наявним сепсисом

Цитокін	Зміна	Механізм
TNF- α	\downarrow 30-60%	PGE2, TSG-6
IL-6	\downarrow ROM 0.67	NF- κ B/ERK
IL-1 β	\downarrow	IDO, miR-146a
IL-10	\uparrow 2-5x	M2/Treg

MCK при сепсисі знижують рівні CRP та PCT як маркери запалення, переважно за доклінічними даними та обмеженими клінічними спостереженнями. CRP падає на 20–50% у моделях CLP/LPS, PCT – на 30–40% у фазі I; ефект опосередкований \downarrow IL-6/TNF- α (див. табл. 3).

Антиоксидантний захист. UC-MSC підвищують SOD/CAT/GPX у хазяїна, блокують NADPH-оксидазу в імунних клітинах, передають мітохондрії через

TNT/EVs, відновлюючи $\Delta\Psi$ та АТФ. Знижують ROS у печінці/серці/легенях/нирках, активуючи Nrf2/GPX4, інгібуючи NF- κ B [16, 20].

Регуляція PCD. UC-MSK інгібують апоптоз (Wnt/ β -catenin, SIRT1/Parkin), піроптоз (NLRP3, IL-10), ферроптоз (miR-125b-5p/Keap1/Nrf2), автофагію (miR-26a-5p/CAT/GPX) у епітелії/ендотелії/кардіоміоцитах. Екзосоми доставляють miR для блокади NF- κ B/caspase-9/3 [7].

Вплив на CRP. Одним із ключових маркерів ефективності терапії МСК при сепсисі є динаміка С-реактивного білка (CRP) – основного гострофазового білка, синтез якого в гепатоцитах індукується прозапальними цитокінами, передусім інтерлейкіном-6 (IL-6). Результати клінічних досліджень I фази демонструють статистично значуще зниження рівня CRP у пацієнтів із сепсисом на 5-8 добу після введення МСК, причому редукція концентрації цього біомаркера становить приблизно 40% порівняно з вихідним рівнем.

Дані доклінічних експериментальних моделей сепсису корелюють із результатами клінічних випробувань, демонструючи зниження концентрації CRP на 20–50% як у сироватці крові, так і безпосередньо в легеневій тканині – органі-мішені при багатьох формах сепсису. Така тканинна специфічність ефекту вказує на здатність МСК модулювати локальну запальну відповідь у вогнищі інфекційного ураження.

Молекулярні механізми зниження рівня CRP під впливом МСК пов'язані з пригніченням активності ключового прозапального транскрипційного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) у гепатоцитах та макрофагах. Цей ефект опосередковується паракринними факторами, що секретуються МСК, зокрема простагландином E2 (PGE2) та TSG-6. Блокада NF- κ B призводить до зниження транскрипції генів прозапальних цитокінів, включаючи IL-6, що, у свою чергу, редукує стимуляцію синтезу CRP у печінці та зменшує системну запальну відповідь. Таким чином, МСК реалізують протизапальний ефект через модуляцію центральних сигнальних шляхів запалення на молекулярному рівні [11, 12, 13].

Вплив на PCT. Прокальцитонін (PCT) – попередник гормону кальцитоніну, який є високоспецифічним біомаркером бактеріального сепсису та використовується для диференційної діагностики з вірусними інфекціями та неінфекційними системними запальними станами. На відміну від CRP, рівень PCT підвищується переважно при бактеріальних інфекціях, що робить його більш специфічним індикатором сепсису та інструментом моніторингу ефективності антибактеріальної терапії.

Результати експериментальних досліджень на тваринних моделях бактеріального сепсису демонструють зниження концентрації прокальцитоніну на 30–40% на 3–7 добу після введення МСК. Ця динаміка відображає редукцію системної бактеріальної інфекції та зменшення інтенсивності запальної відповіді під впливом клітинної терапії.

У клінічних дослідженнях I фази спостерігається тенденція до нормалізації рівня прокальцитоніну у пацієнтів, які отримували терапію МСК, однак ці зміни не досягли статистичної значущості ($p > 0,05$), що може бути пов'язано з обмеженим розміром вибірки на ранніх фазах клінічних випробувань та гетерогенністю популяції пацієнтів із сепсисом.

Важливо відзначити, що зниження рівня PCT під впливом MCK не є лише пасивним відображенням зменшення запалення, а корелює з посиленням антимікробних ефектів клітинної терапії. Зокрема, редукція прокальцитоніну асоціюється з підвищенням фагоцитарної активності моноцитів та макрофагів, що свідчить про синергичний ефект імуномодулюючих та антимікробних властивостей MCK у контексті елімінації бактеріального патогену та контролю інфекційного процесу [13, 14, 15].

Таблиця 3

Вплив MCK на біомаркери сепсису: CRP (гострофазовий білок, ↑IL-6) знижується на day 5–8 у клінічних (фаза I, ↓~40%) та доклінічних моделях (↓20–50% у сироватці/легенях)

Біомаркер	Зміна MCK	Час
CRP	↓20–50%	Day 5–8
PCT	↓30–40%	Day 3–7

Механізм: блокада NF-κB у гепатоцитах/макрофагах via PGE2/TSG-6. PCT (кальцитонін-предшественник, ↑бактеріальний сепсис) зменшується на 30–40% (day 3–7) у моделях; клінічно – тенденція до нормалізації у фазі I ($p > 0.05$). Посилює антимікробний ефект MCK (↑фагоцитоз). Мета-аналіз (n=980 тварин) – ↓CRP/PCT корелює з ↓летальності OR 0.27. Фаза I сепсис (n=15) – ↓CRP day 8; протокол Wang – моніторинг PCT/CRP.

Алогенні мезенхіальні стовбурові клітини пуповини (UC-MSC) є перспективним ад'ювантним засобом для лікування сепсису у відділенні інтенсивної терапії, з доведеною безпекою у фазі I та сильними доклінічними даними. Фахові огляди в індексованих журналах (PubMed, Stem Cells Translational Medicine) підтверджують зниження летальності та органної дисфункції. Клінічні випробування фази II тривають для оцінки ефективності у септичному шоці [5, 6].

Доклінічна ефективність: Мета-аналіз 26 досліджень (34 експерименти, n=1258 тварин) у Stem Cells Translational Medicine показав зниження летальності UC-MSC порівняно з контролем (OR 0.26, 95% CI 0.18–0.36). UC-MSC зменшують маркери ниркової (креатинін ROM 0.63), печінкової (ALT ROM 0.69) та легеневої дисфункції, коагулопатію, проникність ендотелію та покращують кліренс патогенів. Вони модулюють запалення (зниження TNF-α ROM 0.67, IL-6; підвищення IL-10) [5, 6].

Клінічні дані: Фаза I (n=15 пацієнтів з тяжким сепсисом, Transl Res 2019) підтвердила безпеку одноразової і.в. дози до 3×10^6 клітин/кг без серйозних побічних ефектів. RCT протокол (BMJ Open 2022, n=40, пневмонійний сепсис) тестує дозу 1×10^6 /кг; первинний – безпека, вторинні – SOFA, APACHE II, виживаність. Фаза II UC-CISS II (NCT05969275, Канада) оцінює ефективність у септичному шоці [5, 6, 12] (табл. 4).

Клінічні випробування UC-MSC при сепсисі у людей обмежені фазами I–II, з фокусом на безпеку та толерантність у тяжких випадках ВІТ. Завершені фаза I підтверджують безпеку доз до 3×10^6 кл/кг; фаза II тривають для оцінки виживання/SOFA [6, 8, 12].

Таблиця 4

Відображення ключових ефектів MSC: Клінічні дані пацієнтів з тяжким сепсисом (Transl Res 2019)

Параметр	Контроль	UC-MSC	Ефект
Летальність	64–82%	38–62%	OR 0.26
Креатинін	Базовий	Знижено	ROM 0.63
ALT	Базовий	Знижено	ROM 0.69
TNF- α	Базовий	Знижено	ROM 0.67

Завершені випробування: Фаза I (Китай, 2018, n=15, тяжкий сепсис): одно-разова в/в доза $1-3 \times 10^6$ кл/кг безпечна, добре переносима, без серйозних АЕ; пневмонія – основна етіологія. Зниження IL-6/IL-8/CRP на день 8 без дозозалежності. Протокол фази I RCT (Китай, 2022, n=40, сепсис від пневмонії): доза 1×10^6 кл/кг + стандартна терапія; статус – завершення/публікація очікується [6, 12, 6].

Триваючі випробування. UC-CISS II (Канада, фаза II RCT, NCT05969275, n \approx 120, септичний шок): алогенні UC-MSC vs плацебо; первинний – толерантність/ефективність (SOFA), вторинні – біомаркери, виживання, економіка. Інші: фаза I/II у Китаї/Індонезії (NCT05808400, INA-registry), але статус recruiting/завершення [8, 17, 18, 19] (табл. 5).

Таблиця 5

Клінічні випробування UC-MSC при сепсисі у людей

Випробування	Фаза	n	Доза	Статус	Ключові результати
ChiCTR-TRC14005094	I	15	$1-3 \times 10^6$ /кг	Завершено	Безпечно, цитокіни
BMJ Open (Shanghai)	I RCT	40	1×10^6 /кг	Протокол	Безпека/SOFA
UC-CISS II (Canada)	II RCT	120	?	Recruiting	Толерантність/SOFA

З опублікованих клінічних результатів випробування HUC MSC при пневмонійному сепсисі С. Wang. Доступний опис протоколу фази I RCT без фінальних даних ефективності та безпеки.

Випробування С. Wang та співавт. (BMJ Open, 2022) є протоколом одноцентрового, рандомізованого, single blind, плацебо-контрольованого дослідження фази I, зареєстрованого як ChiCTR2100050544 та виконаного у Shanghai East Hospital. Планується включення 40 пацієнтів (1:1), які отримують внутрішньовенне введення HUC MSC у дозі 1×10^6 клітин/кг у 100 мл 0,9% NaCl (швидкість інфузії 120 мл/год) на тлі стандартної терапії згідно з Sepsis 3 [12].

Критерії включення: вік 18–65 років, сепсис, зумовлений пневмонією, із SOFA ≥ 2 (діапазон 6–15 балів), очікувана тривалість життя понад 7 днів.

Первинною кінцевою точкою визначено безпеку (серйозні/несерйозні побічні явища, імунні реакції) протягом 12 місяців спостереження. Вторинні кінцеві точки включають динаміку SOFA та APACHE II, 28 денну виживаність, рівні цитокінів, лактату, потребу у вазопресорах та параметри імунного статусу (табл. 6).

У публікації BMJ Open 2022 стан дослідження позначений як «pre results», а в індексованих джерелах станом на теперішній час відсутні повідомлення про завершені результати чи аналіз ефективності [12].

У протоколі С. Wang (BMJ Open 2022, ChiCTR2100050544) дозування HUC-MSC для пневмонійного сепсису становить 1×10^6 клітин/кг маси тіла одноразово. Клітини розводять у 100 мл фізрозчину (NaCl 0.9%), вводять внутрішньовенно через центральний катетер зі швидкістю 120 мл/год.

Підготовка та контроль. HUC-MSC ($5.5-6.5 \times 10^7$ клітин, життєздатність >90%) розводять у 100 мл NaCl безпосередньо перед інфузією; швидка перевірка перед введенням. Плацебо – 100 мл NaCl аналогічно.

Графік введення

- День 1: інфузія протягом ~50 хв (120 мл/год) + стандартна терапія (Sepsis 3.0).
- Введення ≤ 12 год від скринінгу, sentinel-метод (6+14 пацієнтів на групу) [12].

Безпека дозування

Доза базується на фазі I (до 3×10^6 /кг безпечна); моніторинг vital signs до 24 год, AE/SAE до 1 року.[12]

У протоколі випробування С. Wang (ChiCTR2100050544, BMJ Open 2022) моніторують біомаркери для оцінки безпеки, ефективності та імунної відповіді при пневмонійному сепсисі. Первинні – AE/SAE; вторинні включають клінічні скорі, цитокіни, лабораторні показники та імунний статус. Збір даних на baseline, day 1, 3, 5, 7, 14, 28 та 1 рік.

Клінічні показники:

- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – щоденно 7 днів (Δ SOFA day 7).
- APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) – день 1, 3, 7.
- Виживання day 28, середній час виживання.

Лабораторні та запальні біомаркери:

- Цитокіни: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 (ELISA, baseline/day 1/3/7).
- CRP (C-reactive protein), PCT (procalcitonin), лактат.
- Функція органів: креатинін, білірубін, PaO₂/FiO₂, тромбоцити, білий лейкоцитарний формула.
- Вазопресорна підтримка (норадреналін, доба).

Імунологічні біомаркери

- Клітинний імунітет: CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD14+, NK (CD3-CD56+), Treg (CD4+CD25+FoxP3+), Th17 (CD4+IL-17+) – проточна цитометрія (baseline/day 1/3/7).
- Потенційні реакції відторгнення (HLA-DR, anti-HUC-MSC IgG/M) [12].

Таблиця 6

Дані моніторингу випробування С. Wang (ChiCTR2100050544)

Категорія	Біомаркери	Часові точки
Клінічні	SOFA, APACHE II	Щоденно до day 7
Запалення	TNF- α , IL-6/8/10, CRP, PCT	Day 1,3,5,7
Імунні	CD4+, Treg, NK	Day 1,3,7
Органи	Креатинін, PaO ₂ /FiO ₂	Day 1-7,14,28

Висновки:

1. Алогенні пуповинні МСК є патогенетично обґрунтованою та багатообіцяючою ад'ювантною терапією сепсису, але поки що лише на рівні доклінічних моделей і раних фаз клінічних випробувань.

2. Основою їх дії є паракринна імунотуляція: пригнічення прозапальних цитокінів, посилення антизапальної відповіді, підвищення фагоцитозу та органопротекція, що супроводжується зниженням летальності й виразності органної дисфункції в експериментах.

3. Фаза І у людей підтвердила безпеку внутрішньовенного введення UC-MSC та сприятливу динаміку цитокінів/CRP, однак переконливих даних щодо зниження смертності ще немає, тому застосування слід обмежити рамками клінічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. (3 May 2024). Sepsis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
2. La Via, L., Ferlito, S., Di Modica, M. S., Marino, A., Nunnari, G., Casopardo, B., Lechien, J. R., Lentini, M., Lavalle, S., Botto, G. C., Buscema, P., Gruppuso, L., Maniaci, A. (2026). The Global Impact of Sepsis: Epidemiology, Recognition, Management, and Health System Challenges. *Epidemiologia (Basel)*. Feb 3;7(1), 20. doi: 10.3390/epidemiologia7010020. PMID: 41718052; PMCID: PMC12921907.
3. Цзо Тінлань. (2021). Вибір стартової інфузійної терапії для пацієнтів з септичним шоком./автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія» / Нац. ун-т охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика МОЗ України. Київ.
4. Gray, Authia P. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2021: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*, Volume 13, Issue 12, e2013–e2026
5. Hum, C., Tahir, U., Mei, S. H. J., Champagne, J., Fergusson, D. A., Lalu, M., Stewart, D. J., Walley, K., Marshall, J., Dos Santos, C. C., Winston, B. W., Mendelson, A. A., Dave, C., McIntyre, L. (2024). Efficacy and Safety of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Preclinical Models of Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Stem Cells Transl Med*. Apr 15;13(4), 346–361. doi: 10.1093/stcltm/zae003. PMID: 38381583; PMCID: PMC11016835.
6. He, Xiao et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of severe sepsis: a phase 1 clinical trial. *Translational Research*, Volume 199, 52–61
7. Yang, T., Xu, X., An, J., Li, B., Dou, Z. (2025). Mesenchymal stem cells in sepsis-induced organ dysfunction: mechanisms and therapeutic potential. *Stem Cell Res Ther*. Nov 5;16(1), 615. doi: 10.1186/s13287-025-04752-1. PMID: 41194123; PMCID: PMC12590784.
8. Premer, C., Hare, J. M., Yuan, S. Y., Wilson, J. W. (2025). Mesenchymal stem/stromal cells as a therapeutic for sepsis: a review on where do we stand? *Stem Cell Res Ther*. May 15;16(1), 245. doi: 10.1186/s13287-025-04371-w. PMID: 40375314; PMCID: PMC12082945.
9. Ф. С. Глумчер, В. В. Чоп'як, В. Ю. Федоров. (2018). Сепсис: патогенез, імунодіагностика та імунотерапія (огляд та власні спостереження). Біль, знеболення та інтенсивна терапія. темат. вип.: «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія». № 3 (33)
10. Laroye, C., Gibot, S., Huselstein, C., Bensoussan, D. (2020). Mesenchymal stromal cells for sepsis and septic shock: Lessons for treatment of COVID-19. *Stem Cells Transl Med*. Dec;9(12), 1488–1494. doi: 10.1002/sctm.20-0239. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32808462; PMCID: PMC7461462.
11. Sun, X. Y., Ding, X. F., Liang, H. Y., Zhang, X. J., Liu, S. H., Bing-Han, Duan, X. G., Sun, T. W. (2020). Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: a meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Res Ther*. Jun 3;11(1), 214. doi: 10.1186/s13287-020-01730-7. PMID: 32493435; PMCID: PMC7268531.

12. Wang, C., Zhao, D., Zheng, L., et al. (2022). Safety and efficacy of human umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of sepsis induced by pneumonia: study protocol for a single-centre, randomised single-blind parallel group trial. *BMJ Open* 12:e058444. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058444
13. Bourika, V., Rekoumi, E. A., Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2025). Biomarkers to guide sepsis management. *Ann Intensive Care*. Jul 21;15(1), 103. doi: 10.1186/s13613-025-01524-1. PMID: 40685448; PMCID: PMC12277237.
14. Lalu, M. M., Sullivan, K. J., Mei, S. H., Moher, D., Straus, A., Fergusson, D. A., Stewart, D. J., Jazi, M., MacLeod, M., Winston, B., Marshall, J., Hutton, B., Walley, K. R., McIntyre, L. (2016). Evaluating mesenchymal stem cell therapy for sepsis with preclinical meta-analyses prior to initiating a first-in-human trial. *Elife*. Nov 17;5:e17850. doi: 10.7554/eLife.17850. PMID: 27870924; PMCID: PMC5153252.
15. Xu, X., An, J., Yang, T., Li, B., Dou, Z. (2025). Research progress on the role of mesenchymal stem cells in pyroptosis in sepsis. *Stem Cell Res Ther*. Dec 7. 17(1), 24. doi: 10.1186/s13287-025-04837-x. PMID: 41354942; PMCID: PMC12797771.
16. Krasnodembskaya, A., Samarani, G., Song, Y., Zhuo, H., Su, X., Lee, J. W., Gupta, N., Petrini, M., Matthay, M. A. (2012). Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gram-negative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. May 15;302(10), L1003-13. doi: 10.1152/ajplung.00180.2011. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22427530; PMCID: PMC3362255.
17. Laroye, C., Lemarié, J., Boufenzler, A., Labroca, P., Cunat, L., Alauzet, C., Groubatch, F., Cailac, C., Jolly, L., Bensoussan, D., Reppel, L., Gibot, S. (2018). Clinical-grade mesenchymal stem cells derived from umbilical cord improve septic shock in pigs. *Intensive Care Med Exp*. Aug 8. 6(1), 24. doi: 10.1186/s40635-018-0194-1. PMID: 30091119; PMCID: PMC6082751.
18. Chinnici, C. M., Iannolo, G., Cittadini, E., Carreca, A. P., Nascari, D., Timoneri, F., Bella, M. D., Cuscino, N., Amico, G., Carcione, C., Conaldi, P. G. (2021). Extracellular Vesicle-Derived microRNAs of Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stromal Cells May Activate Endogenous VEGF-A to Promote Angiogenesis. *Int J Mol Sci*. Feb 19;22(4), 2045. doi: 10.3390/ijms22042045. PMID: 33669517
19. Gao, L., Zhang, Y., Hu, B., Liu, J., Kong, P., Lou, S., Su, Y., Yang, T., Li, H., Liu, Y., Zhang, C., Gao, L., Zhu, L., Wen, Q., Wang, P., Chen, X., Zhong, J., Zhang, X. (2016). Phase II Multicenter, Randomized, Double-Blind Controlled Study of Efficacy and Safety of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells in the Prophylaxis of Chronic Graft-Versus-Host Disease After HLA-Haploidentical Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. Aug 20;34(24), 2843-50. doi: 10.1200/JCO.2015.65.3642. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27400949.
20. Johnson, C. L., Soeder, Y., Dahlke, M. H. (2017). Concise Review: Mesenchymal Stromal Cell-Based Approaches for the Treatment of Acute Respiratory Distress and Sepsis Syndromes. *Stem Cells Transl Med*. Apr;6(4), 1141-1151. doi: 10.1002/sctm.16-0415. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28186706; PMCID: PMC5442840.

REFERENCES:

1. World Health Organization. (2024, May 3). *Sepsis*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
2. La Via, L., Ferlito, S., Di Modica, M. S., Marino, A., Nunnari, G., Cacopardo, B., Lechien, J. R., Lentini, M., Lavalle, S., Botto, G. C., Buscema, P., Gruppuso, L., & Maniaci, A. (2026). The global impact of sepsis: Epidemiology, recognition, management, and health system challenges. *Epidemiologia*, 7(1), 20. <https://doi.org/10.3390/epidemiologia7010020>
3. Tso, T. (2021). *Vybir startovoi infuziinoi terapii dlia patsientiv z septychnym shokom* [Selection of starting infusion therapy for patients with septic shock] (Publication No. 14.01.30) [Author's abstract of Candidate's thesis, Shupyk National Healthcare University of Ukraine]. [in Ukrainian].

4. Gray, A. P., et al. (2025). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2021: A systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 13(12), e2013–e2026. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(25\)XXXXX-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(25)XXXXX-X) (прим.: перевірте точний DOI)
5. Hum, C., Tahir, U., Mei, S. H. J., Champagne, J., Fergusson, D. A., Lalu, M., Stewart, D. J., Walley, K., Marshall, J., Dos Santos, C. C., Winston, B. W., Mendelson, A. A., Dave, C., & McIntyre, L. (2024). Efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cell therapy in preclinical models of sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Stem Cells Translational Medicine*, 13(4), 346–361. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szae003>
6. He, X., et al. (2018). Umbilical cord-derived mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of severe sepsis: A phase I clinical trial. *Translational Research*, 199, 52–61. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.04.003>
7. Yang, T., Xu, X., An, J., Li, B., & Dou, Z. (2025). Mesenchymal stem cells in sepsis-induced organ dysfunction: Mechanisms and therapeutic potential. *Stem Cell Research & Therapy*, 16(1), 615. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04752-1>
8. Premer, C., Hare, J. M., Yuan, S. Y., & Wilson, J. W. (2025). Mesenchymal stem/stromal cells as a therapeutic for sepsis: A review on where do we stand? *Stem Cell Research & Therapy*, 16(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04371-w>
9. Hlumcher, F. S., Chopiak, V. V., & Fedorov, V. Y. (2018). Sepsys: Patohenez, imunodiahnostyka ta imunoterapiia (ohliad ta vlasni sposterezhenia) [Sepsis: Pathogenesis, immunodiagnostics and immunotherapy (review and own observations)]. *Bil, zneboleunia ta intensyvna terapiia [Pain, Anaesthesia and Intensive Care]*, 3(33). [in Ukrainian].
10. Laroye, C., Gibot, S., Huselstein, C., & Bensoussan, D. (2020). Mesenchymal stromal cells for sepsis and septic shock: Lessons for treatment of COVID-19. *Stem Cells Translational Medicine*, 9(12), 1488–1494. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0239>
11. Sun, X. Y., Ding, X. F., Liang, H. Y., Zhang, X. J., Liu, S. H., Bing-Han, Duan, X. G., & Sun, T. W. (2020). Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: A meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Research & Therapy*, 11(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01730-7>
12. Wang, C., Zhao, D., Zheng, L., et al. (2022). Safety and efficacy of human umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of sepsis induced by pneumonia: Study protocol for a single-centre, randomised single-blind parallel group trial. *BMJ Open*, 12, e058444. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058444>
13. Bourika, V., Rekoumi, E. A., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2025). Biomarkers to guide sepsis management. *Annals of Intensive Care*, 15(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s13613-025-01524-1>
14. Lalu, M. M., Sullivan, K. J., Mei, S. H., Moher, D., Straus, A., Fergusson, D. A., Stewart, D. J., Jazi, M., MacLeod, M., Winston, B., Marshall, J., Hutton, B., Walley, K. R., & McIntyre, L. (2016). Evaluating mesenchymal stem cell therapy for sepsis with preclinical meta-analyses prior to initiating a first-in-human trial. *eLife*, 5, e17850. <https://doi.org/10.7554/eLife.17850>
15. Xu, X., An, J., Yang, T., Li, B., & Dou, Z. (2025). Research progress on the role of mesenchymal stem cells in pyroptosis in sepsis. *Stem Cell Research & Therapy*, 17(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04837-x>
16. Krasnodembskaya, A., Samarani, G., Song, Y., Zhuo, H., Su, X., Lee, J. W., Gupta, N., Petrini, M., & Matthay, M. A. (2012). Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gram-negative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 302(10), L1003–L1013. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00180.2011>
17. Laroye, C., Lemarié, J., Boufenzler, A., Labroca, P., Cunat, L., Alauzet, C., Groubatch, F., Cailac, C., Jolly, L., Bensoussan, D., Reppel, L., & Gibot, S. (2018). Clinical-grade mesenchymal stem cells derived from umbilical cord improve septic shock in pigs. *Intensive Care Medicine Experimental*, 6(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0194-1>

18. Chinnici, C. M., Iannolo, G., Cittadini, E., Carreca, A. P., Nascari, D., Timoneri, F., Bella, M. D., Cuscino, N., Amico, G., Carcione, C., & Conaldi, P. G. (2021). Extracellular vesicle-derived microRNAs of human Wharton's Jelly mesenchymal stromal cells may activate endogenous VEGF-A to promote angiogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 2045. <https://doi.org/10.3390/ijms22042045>
19. Gao, L., Zhang, Y., Hu, B., Liu, J., Kong, P., Lou, S., Su, Y., Yang, T., Li, H., Liu, Y., Zhang, C., Gao, L., Zhu, L., Wen, Q., Wang, P., Chen, X., Zhong, J., & Zhang, X. (2016). Phase II multicenter, randomized, double-blind controlled study of efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 34(24), 2843–2850. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.3642>
20. Johnson, C. L., Soeder, Y., & Dahlke, M. H. (2017). Concise review: Mesenchymal stromal cell-based approaches for the treatment of acute respiratory distress and sepsis syndromes. *Stem Cells Translational Medicine*, 6(4), 1141–1151. <https://doi.org/10.1002/sctm.16-0415>

Дата першого надходження статті до видання: 02.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.01.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 26.01.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)