

УДК 616-003.93

О. М. БАРНА, Я. В. КОРОСТ, О. О. ПОГРЕБНЯК, В. О. МАЛЄЄВА

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна  
МЦ «Превентклініка», Київ, Україна/

## Синдром старечої астенії: фокус на регенеративну медицину

### Резюме

Стареча астенія, як специфічний стан підвищеної вразливості та погіршення загального стану здоров'я, пов'язаний зі старінням у людей похилого віку, є новою проблемою в усьому світі з серйозними наслідками для клінічної практики та громадського здоров'я. Стареча слабкість є несприятливим прогностичним фактором, що підвищує ризик падінь, госпіталізацій, інвалідності та смерті. Старіння м'язів пов'язане з прогресуючою втратою маси та функції скелетних м'язів. Втрата м'язової маси з віком може бути пов'язана з атрофією і втратою м'язових волокон. Зі збільшенням віку людини ремоделювання кісткової тканини стає більш схильним до повільної стійкої втрати кісткової маси, що передусім пов'язано з втратою кісткоутворення остеобластами. Останні доклінічні та клінічні дослідження підтвердили безпечність мезенхімальних стовбурових/стромальних клітин (МСК) у лікуванні старечої астенії. МСК мігрують до місць пошкодження, де діють, зменшуючи запалення та сприяючи відновленню клітин. Таким чином, є припущення, що старечу астенію можна лікувати за допомогою клітинної терапії.

**Ключові слова:** стареча астенія, клітинна терапія, мезенхімальні стовбурові клітини

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

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

1. Втрата маси тіла (саркопенія).
2. Доведене динамометричне зниження сили кисті.
3. Виражена слабкість і підвищена втомлюваність.
4. Зниження швидкості руху.
5. Значне зниження фізичної активності.

При наявності трьох і більше зазначених симптомів діагностують синдром старечої астенії (СА), а у випадку одного або двох – старечої преастенії. Особливістю цього геріатричного медичного синдрому є багатофакторність виникнення, тобто виявлено численні причини, які можуть призводити до характерного зниження сили, витривалості, активності, рівнів енергії та фізіологічних функцій. Також слід зазначити, що СА (або немічність) тісно пов'язана з інвалідністю та іншими супутніми старечими патологіями, хоча й може розвиватись самостійно. Наприклад, при наявності

кількох хронічних захворювань значно підвищується ризик розвитку СА у літніх пацієнтів, і навпаки – при виявленні даного синдрому значно підвищуються ризики утворення інших захворювань.

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

Частота виникнення СА з віком може відрізнитися:

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

Якщо говорити про погіршення якості життя у пацієнтів із старечою астенією, то це захворювання характеризується такими ознаками:

- фізичні обмеження – загальне виснаження та слабкість обмежують фізичну активність та здатність до виконання повсякденних завдань;
- психологічний стрес – постійне відчуття слабкості та втоми може викликати стрес та погіршення настрою у пацієнтів, що впливає на їхню загальну якість життя;
- соціальна ізоляція – пацієнти зі СА можуть відчувати себе поза межами соціального життя через фізичні обмеження та нездатність до участі в різноманітних активностях.
- порушення сну – стан виснаженості та втоми може впливати на якість сну пацієнтів, що призводить до погіршення їхнього фізичного та психічного стану.

- зниження самооцінки та впевненості – обмеження фізичних функцій викликає зростання рівня невпевненості в собі та призводить до зниження самооцінки.

Люди похилого віку мають вищий ризик розвитку хронічних дегенеративних захворювань, серед яких і остеоартрит, когнітивних порушень, метаболічних та серцево-судинних захворювань [4]. М'язова маса та структура кісток піддаються деградації як природний наслідок старіння, а після п'ятидесяти років – прискореними темпами. За наявності успадкованих або екологічних факторів, а також шкідливих звичок, таких як куріння, нездорове харчування, відсутність фізичної активності та надмірна вага, втрата здорових тканин відбувається швидше, що і є проявом СА. Розвиток слабкості опорно-рухового апарату також пов'язаний із такими супутніми захворюваннями, як серцево-судинні захворювання (ССЗ), ендокринні захворювання (цукровий діабет), хронічна обструктивна хвороба легень, хронічна хвороба нирок (ХНН), анемія, інсульт, хвороба Паркінсона та остеоартрит [5]. Крім того, попередні дослідження встановили зв'язок між хронічним запаленням, лабільністю вегетативної нервової системи, дисрегуляцією енергетичного метаболізму та розвитком синдрому старечої астенії [1].

Стареча астенія характеризується тими ж ознаками, що і старіння, проте в пришвидшених темпах та збільшених кількостях. Основними проявами синдрому є прискорені темпи старіння і втрата скелетних м'язів та кісток.

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

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

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

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

Також свій вплив на м'язи мають підвищення утворень активних форм кисню, дефекти функцій мітохондрій, що призводять до зниження дихальної здатності клітин, рівня АТФ, метаболізму жирних кислот,

внутрішньоклітинного накопичення ліпідів і, зрештою, резистентності до інсуліну. Зміни в паракринній сигналізації теж сприяють розвитку нездорового функціонування опорно-рухового апарату [10].

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

## Можливості стовбурових клітин для лікування

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

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

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

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

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

- тотипотентні – утворюють ембріональні тканини та диференціюються в усі лінії клітин;
- плюрипотентні – здатні давати початок клітинам усіх трьох зародкових листків;

- мультипотентні – можуть диференціюватися в клітини лише одного із трьох зародкових листків;
- олігопотентні – можливість диференціації у межах однієї лінії;
- уніпотентні – можуть перетворюватись лише на один тип клітин.

За походженням стовбурові клітини поділяють [2] на три основні типи: 1) ембріональні, 2) дорослі, 3) індуковані плюрипотентні стовбурові клітини. Ембріональні стовбурові клітини (ЕСК) отримують із внутрішньої клітинної маси бластоцист і вони є тотипотентними. З етичних міркувань ЕСК у клінічній практиці використовуються не часто. Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (ІПСК) – це тип стовбурових клітин, що отримані шляхом дедиференціації штучно в лабораторних умовах зі зрілих диференційованих клітин організму ссавців, зокрема людини. Наразі є відносно невелика кількість клінічних випробувань, присвячених використанню ІПСК в якості терапевтичних агентів для введення пацієнтам. Це можна пояснити їх нестабільним геномом, імунологічним відторгненням та потенціалом до утворення тератом, що ще досліджуються та потребують додаткової уваги. Дорослі стовбурові клітини – клітини дорослого організму, що зберігають свою здатність до диференціації та дають початок новим клітинам, беруть участь у відновленні пошкоджень тканин. Вони бувають мезенхімальними, гемопоетичними, нейральними. З них найуніверсальнішими є мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), які можуть бути отримані з різних джерел тканин людини, включаючи жирову тканину (ЖТ), пуповину, клітини вартонових драглів, кістковий мозок (КМ), плаценту, пульпу зуба, амніотичну рідину, синовіальну рідину тощо [15].

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

Ще однією перевагою застосування дорослих СК, а саме МСК, є можливість обирати між аутологічною та аlogenною терапією, тобто пацієнт може лікуватись як своїми власними клітинами, так і скористатись донорськими СК із відповідного банку. Слід зазначити, що при деяких захворюваннях така опція відсутня,

проте переважна більшість людей може скористатись клітинами свого організму.

## Мезенхімальні стовбурові клітини для лікування старечої астенії

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

Як уже згадувалося вище, СК мають не один механізм дії. МСК мігрують до місць пошкодження, де вони діють, зменшуючи запалення та сприяючи відновленню клітин [25]. Доведено, що МСК покращували фізичні результати ослаблених пацієнтів за рахунок зниження рівнів фактора некрозу пухлин- $\alpha$  та С-реактивного білка і були безпечними для пацієнтів незалежно від віку [25]. Зростаюча база даних, що документує безпеку та потенційні сприятливі ефекти клітинної терапії у пацієнтів, є обґрунтуванням для оцінки потенційних переваг клітинної терапії в осіб зі старечою астеною. МСК секретують паракринні фактори, екзосоми та дрібні позаклітинні везикули, зменшують фактори запалення та активують власні клітини після пошкодження. Було показано, що МСК можуть послаблювати саркопенію за рахунок збільшення маси скелетних м'язів і площі поперекового перерізу м'язоволокна на тваринних моделях саркопенії [26]. Фізичні показники, включаючи м'язову силу, а також витривалість, були значно підвищені. МСК також пригнічують апоптоз м'язів і пригнічують експресію хронічних запальних цитокінів, що може пояснити покращення сили та функції скелетних м'язів після трансплантації МСК. Крім того, МСК мають здатність активувати резидентні стовбурові клітини скелетних м'язів, що призводить до міогенезу та диференціювання м'язових тканин [27]. Позитивні результати дають нове уявлення про втручання в саркопенію, припускаючи потенційну роль терапії МСК у розвитку слабкості старіння. При остеопорозі МСК від молодих мишей, введених старим мишам, зменшували віковий остеопороз, а також збільшували тривалість життя. В одному дослідженні було показано, що немодифіковані МСК з низьким пасажем дійсно здатні до довгострокового приживлення кісткового мозку за допомогою системної трансплантації, тоді як у іншому дослідженні МСК диференціювалися в остеобласти, а формування кісткової тканини було індуковано пригніченням активності остеокластів [27].

Про доцільність застосування стовбурових клітин для лікування старечої астенії свідчать результати та терапевтичні ефекти після використання МСК для інших захворювань, що часто асоційовані зі старінням та самою СА. Серед таких захворювань: хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, хронічне обструктивне захворювання легень, ідіопатичний інтерстиціальний фіброз легень, діабет, вовчак, черепно-мозкові та спинномозкові травми, інсульт, атеросклероз, захворювання серцево-судинної системи [3]. На сьогоднішній день було проведено щонайменше 15 клінічних випробувань для оцінки безпечності та ефективності терапії мезенхімальними стовбуровими/стромальними клітинами у лікуванні саме старечої астенії.

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

Більшість дослідників використовували МСК, виділені з кісткового мозку, що вважаються золотим стандартом СК через найбільшу кількість досліджень довкола цієї культури. Проте спираючись на численні публікації результатів щодо застосування МСК іншого походження, де встановлено, що всі МСК, за умови дотримання стандартів культивування, містять усі необхідні ознаки стовбуровості клітин, що визначені Міжнародним товариством клітинної та генної терапії (ISCT) [33]. Кількість досліджень з використанням МСК іншого походження постійно зростає. На це впливає багато різних факторів, серед яких ступінь інвазивності процедури забору тканин. Другими за поширеністю застосування є МСК пуповини, за ними – із жирової тканини. Донорів, чії клітини брали участь у дослідженнях, обирали за кількома критеріями, серед яких вік, здоровий спосіб життя, відсутність інфекційних захворювань та інших патологій, таких як наявність новоутворень.

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

В одному з їхніх досліджень [34], де використовували МСК кісткового мозку для лікування 15 пацієнтів зі старечою астеною (середній вік 78 років), обрала такі кількості клітин – 20, 100 або 200 мільйонів (учасники дослідження були випадковим чином поділені на 3 групи), усі дози вводили у вигляді 80 мл інфузії зі швидкістю 2 мл/хв із загальною тривалістю інфузії 40 хв. Частота будь-яких серйозних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, через 1 місяць після інфузії була основним результатом. Вимірювання фізичної функції та циркулюючих запальних біомаркерів, визначених через 3 і 6 місяців після інфузії, були вторинними результатами. На 1 місяць спостережень не було повідомлено про наявність серйозних побічних ефектів при застосуванні будь-якої з доз, і жодних клінічно значущих донор-специфічних імунних реакцій не спостерігалось протягом перших 6 місяців після інфузії. Шість хвилин ходьби значно збільшувалася через 3 і 6 місяців, а рівень циркулюючого TNF- $\alpha$  значно знижувався через 6 місяців у всіх групах лікування. Покращення були виявлені й зі змінним покращенням об'єму форсованого видиху за одну секунду, міні-обстеженням психічного стану та якості життя. Це дослідження показало, що алогенна інфузія МСК є безпечною та імунологічно переносимою пацієнтами похилого віку.

Ще в одному дослідженні порівнювали результат від введення алогенних МСК у двох дозах (100 або 200 мільйонів клітин) з плацебо [35]. Учасниками були 30 пацієнтів із старечою астеною, середній вік становив 76 років. Упродовж одного місяця не було зафіксовано жодних побічних ефектів, пов'язаних із терапією.

Повідомлялося про покращення фізичної працездатності, тесту на шестихвилинну ходьбу, короткого іспиту на фізичну працездатність, об'єму форсованого видиху за одну секунду та TNF $\alpha$  переважно у групі, що отримала дозування 100 мільйонів клітин. Автори дійшли до висновку, що внутрішньовенні алогенні МСК є безпечними для осіб із СА та принесли значні переваги у показниках фізичної працездатності, а також запальних біомаркерів, які є важливими терапевтичними результатами при даному синдромі.

В іншому дослідженні [36], що було продовженням випробування, зазначеного раніше [34], брали участь 150 пацієнтів, які перебували під спостереженням протягом 180 днів, безпечність використання тільки підтверджується. Враховуючи, що в одному з досліджень, хоча й не було проблем з безпекою 200-мільйонної дози, та все ж не виявлено й переваг, порівняно з дозою 100 мільйонів, у цьому клінічному випробуванні було розширено діапазон доз, щоб визначити наявність дозозалежного ефекту та виявити найефективніший варіант для лікування. Учасників дослідження поділили випадковим чином на 5 груп; перша група отримувала інфузію клітин у кількості 25 мільйонів, інші – відповідно 50, 100, 200 млн або плацебо. У результаті також було виявлено зниження показників TNF $\alpha$ , C-реактивного білка, покращення тривалості та швидкості ходьби, об'єму форсованого видиху за одну секунду, а також психічного стану та якості життя.

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

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

## Висновки

Старіння і пов'язані зі старінням патофізіологічні зміни неминучі. Крім фізичної активності та раціонального харчування, не існує ефективної терапії патофізіологічних змін, пов'язаних зі старінням, включаючи саркопенію та остеопороз. Трансплантація МСК може стати великою перспективою для пом'якшення цих патофізіологічних змін, пов'язаних зі старінням. На даний момент дослідження продемонстрували, що МСК-терапія має великий потенціал у зменшенні старечої астеної. Однак механізм дії, ефективність і безпека досі до кінця не вивчені, це вимагає більше часу для з'ясування механізму регенерації та відновлення, а також отримання достатніх даних про безпеку та ефективність.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.



## Список використаної літератури

- Mesenchymal Stem Cell Transplantation for the Treatment of Age-Related Musculoskeletal Frailty / E. Mahindran, J. X. Law, M. H. Ng, F. Nordin // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 10542. DOI: 10.3390/ijms221910542 <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/19/10542>
- Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice / S. Poliwooda, N. Noor, E. Downs [et al.] // *Orthop Rev (Pavia)*. – 2022. – Vol. 14(3). – P. 37498. DOI: 10.52965/001c.37498.
- Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care / L. P. Fried, L. Ferrucci, J. Darer // *Journals of Gerontology Series A – Biological Sciences & Medical Sciences*. – 2004. – Vol. 59(3). – P. 255–263.
- Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines / I. M. Rea, D. S. Gibson, V. McGilligan [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 586.
- Oxidative stress, aging, and diseases / I. Liguori, G. Russo, F. Curcio [et al.] // *Clin. Interv. Aging*. – 2018. – Vol. 13. – P. 757–772.
- Muscle fiber size and function in elderly humans: A longitudinal study / W. R. Frontera, K. F. Reid, E. M. Phillips [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 105. – P. 637–642.
- Breen L. Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the ‘anabolic resistance’ of ageing / L. Breen, S. M. Phillips // *Nutr. Metab.* – 2011. – Vol. 8. – P. 68.
- Aging increases the susceptibility of skeletal muscle derived satellite cells to apoptosis / S. S. Jejurikar, E. A. Henkelman, P. S. Cederna [et al.] // *Exp. Gerontol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 828–836.
- García-Prat L. Functional dysregulation of stem cells during aging: A focus on skeletal muscle stem cells / L. García-Prat, P. Sousa-Victor, P. Muñoz-Cánoves // *FEBS J.* – 2013. – Vol. 280. – P. 4051–4062.
- Novotny S. A. Aging and the Muscle-Bone Relationship / S. A. Novotny, G. L. Warren, M. W. Hamrick // *Physiology*. – 2015. – Vol. 30. – P. 8–16.
- Demontiero O. Aging and bone loss: New insights for the clinician / O. Demontiero, C. Vidal, G. Duque // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* – 2012. – Vol. 4. – P. 61–76.
- Osteoclasts prefer aged bone / K. Henriksen, D. J. Leeming, I. Byrjalsen [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2007. – Vol. 18. – P. 751–759.
- Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men / E. Seeman // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 1841–1850.
- Khosla S. Estrogen and bone: Insights from estrogen-resistant, aromatase-deficient, and normal men / S. Khosla // *Bone*. – 2008. – Vol. 43. – P. 414–417.
- Stem cell-based therapy for human diseases / D. M. Hoang, P. T. Pham, T. Q. Bach [et al.] // *Sig Transduct Target Ther.* – 2022. – Vol. 7. – P. 272. DOI: 10.1038/s41392-022-01134-4
- Spees J. L. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function / J. L. Spees, R. H. Lee, C. A. Gregory // *Stem cell research & therapy*. – 2016. – Vol. 7(1). – P. 125. DOI: 10.1186/s13287-016-0363-7
- Musiał-Wysocka A. The Pros and Cons of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapies / A. Musiał-Wysocka, M. Kot, M. Majka // *Cell Transplantation*. 2019 Vol. 28(7). – P. 801–812. DOI: 10.1177/0963689719837897
- Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair / X. Fu, G. Liu, A. Halim [et al.] // *Cells*, 2019. Vol. 8(8), 784. <https://doi.org/10.3390/cells8080784>
- The clinical trials of mesenchymal stromal cells therapy / M. R. Kouchakian [et al.] // *Stem Cells Int.* – 2021. – P. 1634782.
- Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications / L. Chen [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* – 2022. – Vol. 79. – P. 142.
- Phase 3 DREAM-HF trial of mesenchymal precursor cells in chronic heart failure / K. M. Borow, A. Yaroshinsky, B. Greenberg, E. C. Perin // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 125. – P. 265–281.
- Mesenchymal stem cell therapy in stroke: a systematic review of literature in pre-clinical and clinical research / H. Zheng [et al.] // *Cell Transpl.* – 2018. – Vol. 27. – P. 1723–1730.
- Mesenchymal stem cells current clinical applications: a systematic review / D. E. Rodriguez-Fuentes [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2021. – Vol. 52. – P. 93–101.
- The relationship between nutrition and frailty: effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review / I. Artaza-Artabe, P. Saez-Lopez, N. Sanchez-Hernandez [et al.] // *Maturitas*. – 2016. – Vol. 93. – P. 89–99. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.04.009
- ICOSL expression in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes induction of regulatory T cells / H. J. Lee, S. N. Kim, M. S. Jeon [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 44486. DOI: 10.1038/srep44486
- Povsic T. J. Stem cells in cardiovascular diseases: 30,000-foot view / T. J. Povsic, B. J. Gersh // *Cells*. – 2021. – Vol. 10. – P. 600.
- Romito A. Pluripotent stem cells: current understanding and future directions / A. Romito, G. Cobellis // *Stem Cells Int.* – 2016. – P. 9451492 (2016).
- A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD / D. J. Weiss, R. Casaburi, R. Flannery [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 143. – P. 1590–1598.
- A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction / J. M. Hare, J. H. Traverse, T. D. Henry [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 2277–2286.6.
- Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transcatheter injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial / J. M. Hare, J. E. Fishman, G. Gerstenblith [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308. – P. 2369–2379.
- Efficacy and safety of ex vivo cultured adult human mesenchymal stem cells (Prochymal) in pediatric patients with severe refractory acute graft-versus-host disease in a compassionate use study / V. K. Prasad, K. G. Lucas, G. I. Kleiner [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 17. – P. 534–541.
- Patel A. N. Potential clinical applications of adult human mesenchymal stem cell (Prochymal[R]) therapy / A. N. Patel, J. Genovese // *Stem Cells Cloning*. – 2011. – Vol. 4. – P. 61–72.
- Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici, K. Le Blanc, I. Mueller [et al.] // *Cytotherapy*. – 2006. – Vol. 8(4). – P. 315–317. DOI: 10.1080/14653240600855905
- Rationale and design of the allogeneic human mesenchymal stem cells (hMSC) in patients with aging frailty via intravenous delivery (CRATUS) study: A phase I/II, randomized, blinded and placebo controlled trial to evaluate the safety and potential efficacy of allogeneic human mesenchymal stem cell infusion in patients with aging frailty / S. Golpanian, D. L. DiFede, M. V. Pujol [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – P. 11899–11912. DOI: 10.18632/oncotarget.7727
- Allogeneic mesenchymal stem cells ameliorate aging frailty: a phase II randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial / B. A. Tompkins, D. L. DiFede, A. Khan [et al.] // *J. Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* – 2017. – Vol. 72. – P. 1513–1522.
- Allogeneic human mesenchymal stem cell infusions for aging frailty / S. Golpanian, D. L. DiFede, A. Khan [et al.] // *J. Gerontol. Ser.* – 2017. – Vol. 72. – P. 1505–1512. DOI: 10.1093/gerona/glx056

## Summary

### Frailty: Focus on Regenerative Medicine

O. M. Barna, Y. V. Korost, O. O. Pogrebnyak, V. O. Maleeva

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine  
MC «Preventclinic», Kyiv, Ukraine

Frailty, as a specific condition of increased vulnerability and deterioration of general health associated with aging in the elderly, is an emerging problem worldwide with serious implications for clinical practice and public health. Frailty increases the risk of falls, hospitalization, disability, and death. Muscle aging is associated with progressive loss of skeletal muscle mass and function. Loss of muscle mass with age can be related to muscle fiber atrophy and loss of muscle fibers. With increasing human age, remodeling of bone tissue becomes more prone to slow and steady loss of bone mass, which is primarily associated with loss of bone formation by osteoblasts. Recent preclinical and clinical studies have confirmed the safety of mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) in the treatment of frailty. MSCs are attracted to sites of damage where they act to reduce inflammation and promote cell repair. Thus, there is an assumption that frailty can be treated with cell therapy.

**Key words:** frailty, cell therapy, mesenchymal stem cells