

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.261

Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами – інноваційний підхід до лікування цукрового діабету 2-го типу

Л.М. Михальчук,
М.В. Шамшур,
Д.А. Горбань

Медичний центр «ReoCell Clinic»

Резюме. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є поширеною патологією із високим рівнем захворюваності та ускладнень, пов'язаних із серцево-судинною системою. Традиційні медикаментозні методи лікування часто не забезпечують належного контролю глікемії, що спонукає до пошуку нових терапевтичних підходів. Одним із перспективних напрямків є застосування мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), які мають здатність до проліферації, диференціації та потужні імуномодулювальні властивості. **Мета:** аналіз сучасних даних про ефективність та безпеку застосування МСК як доповнення або альтернативи класичній терапії ЦД2. **Методи.** Проаналізовано 10 клінічних досліджень, опублікованих у період із 2005 до 2025 року, із використанням літературних джерел баз PubMed, Science Direct, Google Scholar та Clinical Trials. В оцінці враховувалися зміни основних лабораторних показників: рівня глюкози крові натщесерце, глікованого гемоглобіну (HbA1c), C-пептиду, а також ефекти на ускладнення ЦД2 та профіль безпеки МСК-терапії.

Результати. Встановлено, що введення МСК сприяє вірогідному зниженню HbA1c, рівнів глюкози натщесерце та покращенню функціонального стану β -клітин підшлункової залози. Найбільш виражений ефект спостерігався при дозах понад 1 млн клітин на кг маси тіла та при повторних введеннях. Показано, що терапія МСК має виражену протизапальну та імуномодулювальну дію, що дозволяє знизити інсулінорезистентність. Побічні ефекти при застосуванні МСК були мінімальними та скороминучими, важких небажаних реакцій не зафіксовано. **Висновки.** МСК-терапія є перспективним, безпечним і ефективним підходом у лікуванні ЦД2, дозволяючи суттєво покращити контроль глікемії та зменшити ризики серцево-судинних ускладнень. Для подальшого впровадження в клінічну практику необхідні додаткові дослідження щодо оптимальних режимів введення.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, клітинна терапія, мезенхімальні стовбурові клітини, глікемічний контроль, глікований гемоглобін, безпека.

ЦД2 – це мультифакторіальне хронічне обмінне захворювання, що прогресує і характеризується стійкою гіперглікемією внаслідок інсулінорезистентності та відносної недостатності секреції інсуліну, поширеність якого набула масштабів «неінфекційної пандемії» [1].

За даними Всесвітньої організації здоров'я за останні 30 років частота захворюваності на ЦД2 зростає експоненціально у всьому світі [2]. У 2022 році в 489 934 людей в Україні діагностували цукровий діабет (ЦД), у 2023 році – у 531 200 [3].

Огляди

Щороку кількість хворих на ЦД прогресивно та невпинно зростає. Основна частина хворих із порушенням вуглеводного обміну – до 90% серед дорослого населення – становлять хворі на ЦД2 [2]. Частими причинами зростання кількості нових випадків захворюваності на ЦД2 є ожиріння, малорухомий спосіб життя, нераціональне харчування, стрес, генетична схильність та старіння населення [4].

Попри появу нових ефективних цукрознижувальних препаратів на світовому ринку, проблема залишається актуальною, збільшуються вимоги до реєстрації нових класів відповідних препаратів, які повинні продемонструвати не лише цукрознижувальний ефект, але й високий профіль безпеки серцево-судинних захворювань [5].

Одним із найбільш частих ускладнень ЦД2 є захворювання серцево-судинної системи, що патогенетично зумовлено хронічною гіперглікемією, яка призводить до підвищення осмотичного тиску і пошкодження стінок судин, внаслідок чого порушується їх проникність, розвивається схильність до тромбозів та прогресування атеросклерозу [6]. Попри широкий арсенал доступних медикаментів, неможливість достатньої імітації ендогенної секреції інсуліну, необхідність ефективної профілактики хронічних ускладнень ЦД2 диктує науковцям та лікарям потребу в пошуках нових, альтернативних підходів до лікування цієї патології [7, 8].

Одним із таких методів лікування, розглядають терапію стовбуровими клітинами (СК). СК характеризуються унікальною здатністю до самовідновлення, проліферації та диференціювання в різні типи спеціалізованих клітин. МСК є одним із найперспективніших типів СК для клінічного застосування завдяки їхньому високому регенеративному потенціалу, здатності до імуномодуляції, антиапоптичних та протизапальних властивостей [9]. МСК були вперше виділені та ідентифіковані з кісткового мозку в 60-х роках минулого століття, а вже потім з інших тканинних джерел, таких як, наприклад, жирова тканина, пульпа зуба, синовіальна мембрана [10].

Серед різних типів СК, саме МСК звертають на себе найбільшу увагу дослідників та є об'єктом численних клінічних випробувань. Станом на листопад 2024 року було зареєстровано 1512 випробувань (пошук на сайті www.clinicaltrials.gov

clinicaltrials.gov за ключовими словами «мезенхімальні стовбурові клітини»).

Застосування МСК у лікуванні ЦД2 ґрунтується на їх здатності впливати на основні патогенетичні механізми цього захворювання [11]. МСК здатні знижувати інсулінорезистентність шляхом покращення чутливості тканин-мішеней до інсуліну через регуляцію експресії транспортерів глюкози і сигнальних шляхів інсуліну [12].

Окрім прямого впливу на метаболізм глюкози, МСК зменшують системне запалення, яке відіграє важливу роль у розвитку і прогресуванні ЦД2. Вони пригнічують активацію прозапальних макрофагів, знижують рівень прозапальних цитокінів (інтерлейкіна-6, фактора некрозу пухлин- α), та модулюють імунну відповідь організму [13]. Це сприяє зменшенню апоптозу клітин підшлункової залози та покращує їхню функцію.

Важливим аспектом застосування МСК є їх висока безпека, яка підтверджена численними клінічними дослідженнями [14-16].

Побічні реакції при застосуванні клітинної терапії мінімальні, що робить її перспективною альтернативою або доповненням до традиційних методів лікування ЦД2 [17]. Однак, попри ці переваги, терапія МСК вимагає додаткових досліджень щодо визначення оптимальних дозувань, методів введення, тривалості курсу лікування та критеріїв вибору пацієнтів, для яких ця терапія буде найбільш ефективною.

Мета роботи: на основі огляду літератури провести аналіз доцільності застосування МСК у хворих на ЦД2, оцінити терапевтичну ефективність та безпеку застосування цього методу лікування як доповнення чи альтернативу класичній терапії.

Матеріал і методи

Проведено аналіз джерел літератури з 2005 по 2025 роки, що містять інформацію про лікування хворих на ЦД2 СК на базі PubMed, Science Direct, Google Scholar та Clinical Trials.

Для пошуку використовувалися ключові слова «мезенхімальні стовбурові клітини» та «цукровий діабет». Статті, включені в пошук, повинні мати відношення до ЦД2 і конкретно зосереджуватися на використанні МСК серед

інших типів СК, при цьому інші статті були виключені. Крім того, під час відбору клінічних досліджень, до уваги брались лише ті, де були опубліковані результати. Загалом за пошуком виявлено 165 статей у вказаних базах даних. Після ретельної оцінки було включено 10 основних досліджень.

Аналіз отриманих даних включав оцінювання ефективності терапії СК за змінами лабораторних показників С-пептиду, глюкози крові натщесерце та рівня HbA1c після терапії СК; наявності та перебігу судинних ускладнень ЦД, а також наявності побічних реакцій після лікування. Дослідження були опубліковані та проводилися в Китаї, Індії, США, В'єтнамі та Малайзії. Дослідження включали хворих на ЦД2 (10 досліджень, 214 пацієнтів, середній вік пацієнтів становив 50 років). Ці пацієнти мали стаж ЦД від 0 до 15,8 року. Період спостереження становив від 3 до 36 місяців.

Результати та обговорення

Вплив на рівень HbA1c та β-клітини

Проаналізовані дослідження підтверджують, що лікування МСК здатне значно покращувати стан пацієнтів із ЦД2 (табл.). Зокрема, у більшості клінічних випробувань спостерігали підвищення секреції ендогенного інсуліну (за рівнем С-пептиду) та зниження рівнів глікованого гемоглобіну.

У пілотному дослідженні Guan et al. (2015) з проведеною аlogenною трансплантацією МСК у 6 хворих було показано зростання рівня С-пептиду натщесерце, а також пікової секреції білка вже впродовж першого місяця після інфузії; цей ефект утримувався протягом усього 2-річного спостереження [18]. Троє з шести пацієнтів змогли повністю відмовитися від екзогенного інсуліну на період 25-43 місяців, інші три – суттєво зменшили дозу інсуліну. Показники рівнів глюкози натщесерце і після їди залишалися стабільними після лікування.

В іншому дослідженні Jiang et al. (2011) з використанням плацентарних МСК у 10 інсулінозалежних пацієнтів із тривалим перебігом ЦД2 також досягнуто значного (майже двократного) зниження добової потреби в інсуліні (із $63,7 \pm 18,7$ до $34,7 \pm 13,4$ ОД) і підвищення рівня С-пептиду (із $4,1 \pm 3,7$ до $5,6 \pm 3,8$ нг/мл) через 3 місяці після трьох

послідовних внутрішньовенних введень МСК [19]. У 40% хворих доза інсуліну скоротилася більш ніж наполовину. Отже, МСК-терапія здатна частково відновити ендогенну функцію β-клітин підшлункової залози та знизити інсулінову залежність у пацієнтів із ЦД2.

Skyler et al. (2015) провели плацебо-контрольоване дослідження та відстежували дозозалежний ефект використання аlogenних МСК у 45 хворих на ЦД2 [20]. Через 12 тижнів після одноразової внутрішньовенної інфузії спостерігалось дозозалежне зниження HbA1c: найвища доза ($2,0 \times 10^6$ клітин/кг) спричинила середнє зменшення на 0,3-0,4% в абсолютних значеннях порівняно з плацебо. У 33% пацієнтів групи з високою дозою вдалося досягти цільового рівня HbA1c <7% на 12-му тижні, тоді як у групі плацебо жоден хворий не досяг такого результату. Хоча різниця в HbA1c була відносно невеликою, ці показники підтвердили ефективність навіть одноразового введення МСК для покращення глікемічного контролю.

Значне зниження рівнів глюкози та HbA1c продемонстровано й у дослідженні Liu et al. (2014): після комбінованого внутрішньовенного та внутрішньоартеріального (у панкреатичну артерію) введення аlogenних МСК 22 пацієнтам спостерігалось поступове падіння HbA1c з 8,20% до ~6,9% протягом 3-6 місяців зі стабілізацією ~7,0% на 12-му місяці [21]. Рівень глюкози натщесерце і після їди також вірогідно знижувався протягом цього періоду. Одночасно зросли показники функції β-клітин: зокрема, індекс НОМА-β підвищився з ~66% до ~99% через 6 міс., а серед пацієнтів, які отримували інсулін, у 41% настала тимчасова ремісія (скасування інсуліну на 2-6 міс.).

Hu et al. (2016) у рандомізованому дослідженні показали, що дві внутрішньовенні інфузії МСК забезпечують стійку нормалізацію глікемії: у групі, яка отримувала терапію, середній HbA1c знизився значніше, ніж у контролі (різниця ~0,7% через 3 роки) [22].

Аналогічно, у дослідженні Zang et al. (2022) три послідовні інфузії МСК призвели до зниження HbA1c в середньому на 1,31% (із 9,02% до 7,52%) проти лише 0,63% у плацебо за 48 тижнів [23]. Окрім цього спостерігався комбінований вплив, а саме на рівень HbA1c <7% і зниження добової дози інсуліну $\geq 50\%$ протягом року у 20% хворих МСК-групи проти

Огляди

Таблиця. Характеристики досліджень, включених до огляду
Table. Characteristics of the studies included in the review

Дослідження, рік All studies, year	Метод Method	Тип дослідження Type of study	Тривалість спостереження, міс. Observation duration, months	Дозування МСК MSC dosage	Середня тривалість ЦД2, роки Mean duration of T2DM, years	Результати Results	Середній вік пацієнтів, роки Mean patient age, years	Країна Country
Guan et al., 2015	В/в інфузія IV infusion	Нерандомізоване, відкрите, одноцентрове клінічне дослідження Non-randomized, open-label, single-center clinical trial	33,2±2,82	2 ін'єкції МСК ПК з інтервалом 2 тижні 0,88±0,02×10 ⁶ клітин/кг 2 injections of UC-MSCs with 2 week interval 0,88±0,02×10 ⁶ cells/kg	3,6±1,1	Через місяць після інфузії знизилися рівні глюкози натще та HbA1c. Зросли рівні C-пептиду та НОМА-β. Усі пацієнти зменшили або повністю припинили інсулінотерапію. Побічних ефектів не зафіксовано. Fasting blood glucose and HbA1c levels decreased one month after the infusion. C-peptide and HOMA-β levels were increased. Insulin therapy was reduced or completely discontinued in all patients. No adverse effects were observed.	40,50±3,76	Китай China
Jiang et al., 2011	В/в інфузія IV infusion	Відкрите, неконтрольоване пілотне клінічне дослідження Open-label, uncontrolled pilot clinical trial	6	3 ін'єкції МСК ПЛ з інтервалом 1 місяць по 1,35×10 ⁶ клітин/кг 3 injections of PD-MSCs with 1 month interval 1.35×10 ⁶ cells/kg	≥3	Зменшення середньої дози інсуліну, підвищення рівня C-пептиду. Жодних серйозних побічних ефектів (лихоманки, ознобу, ураження печінки). Покращення функції нирок і серця Reduction in mean insulin dose. Increase of the C-peptide level. No serious side effects (fever, chills, liver damage) Improved renal and cardiac functions	30-85	Китай China
Skyler et al., 2015	В/в інфузія IV infusion	Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження Randomized placebo-controlled study	3	3 групи пацієнтів: I. 0,3×10 ⁶ клітин/кг, II. 1,0×10 ⁶ клітин/кг, III. 2,0×10 ⁶ клітин/кг 3 groups of patients: I. 0.3×10 ⁶ cells/kg, II. 1.0×10 ⁶ cells/kg III. 2.0×10 ⁶ cells/kg	10,1±6,0	Доза 2×10 ⁶ клітин/кг призвела до вірогідного зниження HbA1c. 33% пацієнтів у цій групі досягли рівня HbA1c <7% порівняно з 0% у групі плацебо. The dose of 2×10 ⁶ cells/kg showed statistically significant reduction in HbA1c. 33% of patients in this group achieved HbA1c <7% compared to 0% in the placebo group.	56,73±5,17	США USA

Продовження Таблиці

Дослідження, рік All studies, year	Метод Method	Тип дослідження Type of study	Тривалість спостереження, міс. Observation duration, months	Дозування МСК MSC dosage	Середня тривалість ЦДЗ, роки Mean duration of T2DM, years	Результати Results	Середній вік пацієнтів, роки Mean patient age, years	Країна Country
Liu et al., 2014	В/в інфузія і через 5 днів в/а (через селезінкову артерію в підшлункову залозу) IV infusion and in 5 days I/A (to pancreas via splenic artery)	Клінічне дослідження Clinical trial	12	2 ін'єкції МСК ПК з інтервалом 5 днів 1×10 ⁶ клітин/кг 2 ін'єкції UC-MSCs with 5 day interval 1×10 ⁶ cells/kg	8,7±4,3	Покращення загального стану пацієнтів, регенерація β-клітин підшлункової залози, зменшення рівня прозапальних цитокінів Improvement of patients' general condition, regeneration of pancreatic β-cells, reduction of pro-inflammatory cytokines	52,9±10,5	Китай China
Hu et al., 2016	В/в інфузія IV infusion	Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження Randomized placebo-controlled study	36	2 ін'єкції МСК ПК з інтервалом 4 тижні 1×10 ⁶ клітин/кг 2 ін'єкції UC-MSCs with 4 week interval 1×10 ⁶ cells/kg	8,93±5,67	Довготривале покращення функції β-клітин, зниження рівня HbA1c, зменшення потреби в інсуліні та пероральних цукрознижувальних засобах, зменшення частоти розвитку діабетичних ускладнень (нефропатії, нейропатії, ретинопатії) Long-term improvements in β-cell function, reductions in the HbA1c level, decreased need for insulin and oral hypoglycemic agents, and increased incidence of diabetic complications (nephropathy, neuropathy, retinopathy)	52,43±4,88	Китай China
Zang et al., 2022	В/в інфузія IV infusion	Одноцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження фази II Single-center, double-blinded, randomized, placebo-controlled phase II trial	12	3 ін'єкції МСК ПК з інтервалом 1 місяць по 1×10 ⁶ клітин/кг 3 ін'єкції UC-MSCs with 1 month interval 1×10 ⁶ cells/kg	11,44±4,78	Рівень HbA1c знизився на 1,31% у поєднанні зі зменшенням добової дози інсуліну не менше ніж на 50%. Значне підвищення швидкості інфузії глюкози. Однак, функція β-клітин істотно не змінилась. Серйозних побічних ефектів не було зареєстровано. HbA1c levels decreased by 1.31% combination with a reduction in the daily insulin dose by at least 50%. Significant increase in glucose infusion rate. However, there was no significant change in β-cell function. No serious side effects were reported.	50,00±9,38	Китай China

Огляди

Продовження Таблиці

Дослідження, рік All studies, year	Метод Method	Тип дослідження Type of study	Тривалість спостереження, міс. Observation duration, months	Дозування МСК MSC dosage	Середня тривалість ЦДЗ, роки Mean duration of T2DM, years	Результати Results	Середній вік пацієнтів, роки Mean patient age, years	Країна Country
Chin et al., 2025	В/в інфузія IV infusion	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження фази II A randomized, double- blinded, placebo- controlled phase II clinical trial	12	1 ін'єкція МСК ПК 50-100x10 ⁶ клітин 1 injection of UC- MSCs 50-100x10 ⁶ cells	Не вказано Not mentioned	Покращення рівня HbA1c та інсулінорезистентності впродовж 12 тижнів. Зниження рівнів глюкози натще, а також покращення НОМА- IR, без серйозних побічних ефектів. Однак значущих змін у показнику НОМА-β не виявлено. Improvement in HbA1c and insulin sensitivity over a 12-week period. Decreased fasting glucose levels and improved HOMA-IR, without serious side effects. However, no significant changes were found in HOMA-β.	60,8	Малайзія Malaysia
Nguyen et al., 2021	В/в інфузія – 1 група В/в інфузія – 2 група IV infusion – group 1 I/A infusion – group 2	Рандомізоване, відкрите контрольоване дослідження Randomized, open-label, controlled trial	12	Автологічні МСК КМ 1x10 ⁶ клітин/kg Autologous BM- MSCs 1x10 ⁶ cells/kg	≤10 років або >10 років ≤10 years or >10 years	Найбільший терапевтичний ефект спостерігався у хворих зі стажем захворювання < 10 років та BMI < 23: знижувався рівень глюкози натще та HbA1c, підвищувався рівень С-пептиду. The greatest therapeutic effect was observed in patients with disease duration < 10 years and BMI < 23: fasting glucose and HbA1c levels decreased, and C-peptide levels increased.	59,5	В'єтнам Vietnam
Lian et al., 2022	В/в інфузія IV infusion	Одногрупове, відкрите клінічне дослідження Single-arm, open-label clinical study	3	3 ін'єкції МСК ПК з інтервалом 1 тиждень 1x10 ⁶ клітин/kg 3 injections of UC- MSCs with 1 week interval 1x10 ⁶ cells/kg	10,06±5,74	Зниження рівня глюкози натщесерце та НОМА-IR, а також підвищення рівня С-пептиду та покращення функції β-клітин. Частина учасників досягла нормалізації HbA1c. Reductions in fasting blood glucose and HOMA-IR, and also an increase in C-peptide level and β-cell function improvement. A part of the participants achieved normalization of HbA1c.	52,50±7,91	Китай China

Дослідження, рік All studies, year	Метод Method	Тип дослідження Type of study	Тривалість спостереження, міс. Observation duration, months	Дозування МСК MSC dosage	Середня тривалість ЦД2, роки Mean duration of T2DM, years	Результати Results	Середній вік пацієнтів, роки Mean patient age, years	Країна Country
Bhansali et al., 2017	В/а інфузія у верхню панкреатодуоденальну артерію. I/A infusion into superior pancreaticoduodenal artery	Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження Randomized placebo-controlled study	12	МСК 1×10^6 клітин/кг BM-MSCs 1×10^6 cells/kg	15,0	Значне покращення індексу чутливості до інсуліну та зниження потреби в екзогенному інсуліні на $\geq 50\%$, при збереженні HbA1c $< 7,0\%$ у майже двох третин пацієнтів. A significant improvement in insulin sensitivity index, and reduction in exogenous insulin requirement by $\geq 50\%$, while maintaining HbA1c $< 7,0\%$ in almost two-third of the patients.	50,5	Індія India

Примітка. В/в – внутрішньовенно; В/а – внутрішньоартеріально; КМ – кістковий мозок; ПК – пупковий канатик; ПЛ – плацента.

Note. MSC – mesenchymal stem cells; IV – intravenous; I/A – intraarterial; BM-MSCs – bone marrow mesenchymal stem cells; UC-MSCs – human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells; PD-MSCs – placenta-derived mesenchymal stem cells

4,5% у контролі. Також, терапія МСК мала довгостроковий вплив на функціональні маркери β -клітин (С-пептид, НОМА- β). Важливо зазначити, що ефективність може варіювати залежно від вихідного стану пацієнтів: наприклад, при коротшому стажі ЦД (< 10 років) і нормальній масі тіла реакція на терапію в пацієнтів краща, тоді як у хворих із тривалістю ЦД > 15 років або ожирінням ефекти були мінімальні.

Chin et al. (2025) також відмічали покращення рівня HbA1c у пацієнтів протягом 12 тижнів. [24] У дослідженні Nguyen et al. (2021) спостерігались незначні покращення HbA1c протягом перших 3 місяців у підгрупі з менш тривалим перебігом хвороби, але через 6–12 місяців ефект згасав [25]. Це підкреслює значення своєчасного проведення терапії МСК та можливої потреби в повторних курсах.

Профіль безпеки

Клінічні випробування свідчать про високий профіль безпеки МСК-терапії в пацієнтів із ЦД2. У жодному з досліджень не було зафіксовано серйозних негайних або відстрочених побічних реакцій, пов'язаних із введенням МСК. Одноразова внутрішньовенна інфузія до 246 млн алогенних МСК не спричиняла жодних гострих інфузійних реакцій; за 12 тижнів не виникло жодного випадку тяжких небажаних явищ чи гіпоглікемії, а також не виявлено утворення антитіл до донорських клітин [20]. За 3-річний період спостереження не відзначалось різниці в частоті гострих чи хронічних побічних ефектів між групою МСК та плацебо [22].

Найчастіше терапія МСК має мінімальні або помірні побічні ефекти, які є скороминучими. У дослідженні Lian et al. (2022) серед 16 пацієнтів чотири мали короткочасну субфебрильну температуру протягом доби після інфузії, що не потребувала лікування, а один пацієнт відзначив безсимптомний епізод нічної гіпоглікемії після третьої інфузії [26]. Жодних ознак токсичного впливу на печінку чи нирки, жодних інфекційних ускладнень або імунологічних реакцій не було зафіксовано.

Таким чином, терапію МСК можна вважати безпечною за умови дотримання належних клінічних протоколів.

Можливі механізми дії МСК

МСК впливають на патогенез ЦД комплексно, залучаючи декілька механізмів. По-перше, МСК мають здатність до потенційної

Огляди

диференціації в β -подібні клітини та/або стимуляції регенерації ендокринних острівців Лангерганса. В експериментальних моделях показано, що введені МСК можуть мігрувати в підшлункову залозу і давати початок інсулін-продукуючим клітинам (хоч і в невеликій кількості) [27]. Трансплантація МСК сприяє активації місцевих про-регенеративних шляхів: зокрема, у підшлунковій залозі підвищується експресія ключових транскрипційних факторів розвитку β -клітин (наприклад, PDX-1) і зростає кількість ендокринних клітин, що проліферують [28].

По-друге, МСК володіють потужними паракринними ефектами. Вони секретують ряд цитокінів, факторів росту та екзосом, які покращують виживання та функцію наявних β -клітин, а також підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну [29]. Наприклад, у пацієнтів після введення МСК спостерігалось зниження рівнів прозапальних інтерлейкінів (інтерлейкіна-1 β , інтерлейкіна-6, фактора некрозу пухлин- α) та одночасне підвищення протизапального інтерлейкіна-10 [21]. Це імуномодуляторне переналаштування може зменшувати системне запалення, яке сприяє інсулінорезистентності при ЦД2. Крім того, МСК індукують збільшення регуляторних Т-лімфоцитів і зменшення автоагресивних імунних реакцій [30].

Цікавим фактом є те, що в кількох хворих ЦД2 з позитивними автоантитілами (GAD65) після трансплантації МСК, ці антитіла зникли і залишалися негативними протягом 2 років [18], що вказує на відновлення імунної толерантності до β -клітин. Така імунотерапевтична дія МСК добре відома і в контексті ЦД 1-го типу [31], а при ЦД2 вона допомагає захистити залишкові острівці Лангерганса від глюколіпотоксичності та субклінічного автоімунного руйнування.

Ще одним механізмом дії МСК є покращення інсулінорезистентності. Деякі дослідження відзначили, що МСК-терапія підвищує чутливість до інсуліну в печінці, м'язах і жировій тканині. Зокрема, у дослідженні Bhansali et al. (2017) за даними гіперглікемічного еуглікемічного кламп-тесту значуще зріс індекс чутливості до інсуліну порівняно з контролем [32]. МСК секретують екзосомі, багаті мікроРНК, які можуть впливати на експресію

інсулін-рецепторного субстрату [33] та інших компонентів сигнального шляху інсуліну в клітинах-мішенях, тим самим підвищуючи всмоктуваність глюкози тканинами. Водночас МСК-екзосомі здатні стимулювати ангиогенез у скелетних м'язах [34], що також сприяє покращенню метаболізму глюкози. Нарешті, не можна виключати протекторний ефект МСК на судинну систему, що опосередковано впливає на перебіг ЦД [35]. Поліпшення мікроциркуляції та зниження гіпоксії тканин може покращувати чутливість до інсуліну і знижувати секрецію контрінсулінових факторів.

Таким чином, МСК-терапія діє мультифакторно: від прямої підтримки та оновлення пулу β -клітин до модуляції імунної системи та системного запалення, а також трофічного впливу на різні органи й тканини.

Дозозалежність ефектів та тривалість дії

Ефекти від терапії МСК певною мірою залежать від дозування і можуть бути тимчасовими, що важливо враховувати при розробці оптимальних схем лікування. Skyler et al. (2015) показали, що підвищення дози клітин від 0,3 до 2,0 млн/кг асоціюється з більшим зниженням HbA1c: тільки найвища досліджувана доза дала статистично значущий ефект через 8-12 тижнів [20]. Нижчі дози (0,3 та 1,0 млн/кг) теж спричиняли тенденцію до нормалізації глікемії, але вірогідно не відрізнялись від результатів плацебо групи. Це свідчить про наявність дозозалежного ефекту: більша кількість МСК може забезпечувати потужнішу і тривалішу дію на метаболізм. Водночас у клінічній практиці дози обмежуються можливістю культивування клітин і безпечністю введення великого об'єму суспензії; вищезгадане дослідження підтвердило безпеку дози до ~246 млн клітин одноментно.

Інший шлях посилення терапевтичної дії – повторні інфузії. У низці досліджень курс складався з 2-3 введень МСК з інтервалом у кілька тижнів, що продемонструвало стійкіший ефект. Наприклад, у Zang et al. (2022) три інфузії з інтервалом 4 тижні забезпечили суттєве зниження HbA1c та потреби в інсуліні, яке зберігалось під час усього 48-тижневого періоду спостереження [23].

Hu et al. (2016) використовували 2 введення з інтервалом 4 тижні й отримали стабільне покращення показників аж до 36 місяців [22].

Навпаки, при одноразовому введенні ефект від МСК може бути більш короткочасним. У дослідженні Nguyen et al. (2021) з аутологічними МСК (двократна трансплантація різними шляхами: внутрішньовенно або внутрішньо-артеріально) максимальне зниження HbA1c та глюкози спостерігалось на 3-му місяці, а надалі ефект сповільнювався; через 12 місяців рівні HbA1c майже повернулись до вихідних у більшості пацієнтів, особливо з тривалим стажем хвороби [25]. Автори відзначають, що тривалість ефекту в підгрупі з менш ніж 10-річною тривалістю ЦД та нормальною вагою становила близько пів року, після чого глікемічні показники погіршувалися, хоча й залишалися дещо кращими за початкові.

Це узгоджується з даними Liu et al. (2014), де після піку поліпшення на 3-му місяці, на 12-й місяць спостерігалось певне підвищення HbA1c (з 6,9% до ~7,0%, що все ж краще за вихідні 8,2%) [21]. Отже, вплив МСК на β -клітини та резистентність до інсуліну має тенденцію слабшати з часом без повторного введення. Можливими причинами є обмежена тривалість життя трансплантованих клітин *in vivo* та короткотривала дія їх секретому.

Таким чином, наразі оптимальною стратегією виглядає використання високої (>1 млн на 1 кг маси тіла) дози клітин та повторних курсів лікування для закріплення довготривалого ефекту. Проведення досліджень на більших вибірках пацієнтів та триваліше спостереження з використанням повторних доз допоможуть визначити, чи потрібні підтримувальні інфузії МСК (наприклад, щорічно) для збереження досягнутого прогресу.

Висновки

Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами є перспективним напрямком для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, забезпечуючи покращення метаболічних показників. Зокрема, у дослідженнях зафіксовано вірогідне зменшення глікемії натщесерце та підвищення рівня С-пептиду.

Терапія окрім прямої дії на цукровий діабет 2-го типу сприяла покращенню ниркової та серцевої функції: рівень креатиніну і показники серцево-судинного статусу мали тенденцію до нормалізації без жодних ознак прогресії нефропатії чи кардіопатії.

Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами є безпечною та добре сприймається пацієнтами. Зареєстровані побічні реакції були мінімальними та тимчасовими та минали без специфічного лікування.

Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами є перспективним і безпечним напрямком у лікуванні цукрового діабету 2-го типу, але потребує подальших клінічних досліджень для впровадження в широку клінічну практику.

Список використаної літератури

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53. doi: 10.2337/diacare.27.5.1047.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels: IDF; 2019. [cited 2020 May 08]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
3. Міністерство охорони здоров'я України. У пів мільйона українців діагностовано цукровий діабет у 2023 році [Internet] [цитовано 2024 травня 08]. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/u-piv-miljona-ukrainciv-diagnostovano-cukrovij-diabet-u-2023-roci> (Ministry of Health of Ukraine. Half a million Ukrainians will be diagnosed with diabetes in 2023 [Internet] [cited 2024 May 08]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/u-piv-miljona-ukrainciv-diagnostovano-cukrovij-diabet-u-2023-roci>. Ukrainian).
4. RSSDI clinical practice recommendations for the management of type 2 diabetes mellitus 2022. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2022;42(Suppl 1):1-143. doi: 10.1007/s13410-022-01129-5.
5. Serbis A, Giapros V, Kotanidou EP, Galli-Tsinopoulou A, Siomou E. Diagnosis, treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes*. 2021 Apr 15;12(4):344-65. doi: 10.4239/wjd.v12.i4.344
6. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
7. Peng BY, Dubey NK, Mishra VK, Tsai FC, Dubey R, Deng WP, et al. Addressing stem cell therapeutic approaches in pathobiology of diabetes and its complications. *J Diabetes Res*. 2018 Jun 25;2018:7806435. doi: 10.1155/2018/7806435.
8. Lilly MA, Davis MF, Fabie JE, Terhune EB, Gallicano GI. Current stem cell based therapies in diabetes. *Am J Stem Cells*. 2016 Oct 20;5(3):87-98.
9. Zhao Y, Song S, Ren X, Zhang J, Lin Q, Zhao Y. Supramolecular adhesive hydrogels for tissue engineering applications. *Chem Rev*. 2022 Mar 23;122(6):5604-40. doi: 10.1021/acs.chemrev.1c00815.
10. Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. *Cell Stem Cell*. 2008 Apr 10;2(4):313-9. doi: 10.1016/j.stem.2008.03.002.
11. Yang N, Hickson LJ, Lerman LO. Stem cell therapy for type-2 diabetes: keeping the pedal to the metal to deliver translation to the clinic. *Expert Opin Biol Ther*. 2024 Nov;24(11):1183-7. doi: 10.1080/14712598.2024.2422358.
12. Shree N, Bhonde RR. Conditioned media from adipose tissue derived mesenchymal stem cells reverse insulin resistance in cellular models. *J Cell Biochem*. 2017 Aug;118(8):2037-43. doi: 10.1002/jcb.25777.
13. Planat-Benard V, Varin A, Casteilla L. MSCs and inflammatory cells crosstalk in regenerative medicine: concerted actions for optimized resolution driven by energy metabolism. *Front Immunol*. 2021 Apr 30;12:626755. doi: 10.3389/fimmu.2021.626755.
14. Mesa Bedoya LE, Camacho Barbosa JC, López Quiceno L, Barrios Arroyave F, Halpert K, España Peña JA, et al. The safety profile of mesenchymal stem cell therapy administered through intrathecal injections for treating neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Stem Cell Res Ther*. 2024 May 20;15(1):146. doi: 10.1186/s13287-024-03748-7.

Огляди

15. Wang Y, Yi H, Song Y. The safety of MSC therapy over the past 15 years: a meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Oct 18;12(1):545. doi: 10.1186/s13287-021-02609-x.
16. Tang X, Huang H, Hao L. Decadal analysis of efficacy and safety profiles of mesenchymal stem cells from varied sources in knee osteoarthritis patients: A systematic review and network meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2024 Jul;192:112460. doi: 10.1016/j.exger.2024.112460.
17. Cho J, D'Antuono M, Glicksman M, Wang J, Jonklaas J. A review of clinical trials: mesenchymal stem cell transplant therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Am J Stem Cells.* 2018 Oct 1;7(4):82-93.
18. Guan LX, Guan H, Li HB, Ren CA, Liu L, Chu JJ, et al. Therapeutic efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in patients with type 2 diabetes. *Exp Ther Med.* 2015 May;9(5):1623-30. doi: 10.3892/etm.2015.2339.
19. Jiang R, Han Z, Zhuo G, Qu X, Li X, Wang X, et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study. *Front Med.* 2011 Mar;5(1):94-100. doi: 10.1007/s11684-011-0116-z.
20. Skyles JS, Fonseca VA, Segal KR, Rosenstock J; MSB-DM003 Investigators. Allogeneic mesenchymal precursor cells in type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled, dose-escalation safety and tolerability pilot study. *Diabetes Care.* 2015 Sep;38(9):1742-9. doi: 10.2337/dc14-2830.
21. Liu X, Zheng P, Wang X, Dai G, Cheng H, Zhang Z, 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/sert446.
22. Hu J, Wang Y, Gong H, Yu C, Guo C, Wang F, Yan S, Xu H. Long term effect and safety of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on type 2 diabetes. *Exp Ther Med.* 2016 Sep;12(3):1857-66. doi: 10.3892/etm.2016.3544.
23. Zang L, Li Y, Hao H, Liu J, Cheng Y, Li B, et al. Efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in Chinese adults with type 2 diabetes: a single-center, double-blinded, randomized, placebo-controlled phase II trial. *Stem Cell Res Ther.* (2022) 13:1-10. doi: 10.1186/s13287-022-02848-6.
24. Chin SP, Kee LT, Mohd MA, Then KY. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Infusion in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Retrospective Cytoproducts' Registry Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2025 May 19;18:1643-1659. doi: 10.2147/DMSO.S507801.
25. Nguyen LT, Hoang DM, Nguyen KT, Bui DM, Nguyen HT, Le HTA, et al. Type 2 diabetes mellitus duration and obesity alter the efficacy of autologously transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cells Transl Med.* 2021 Sep;10(9):1266-78. doi: 10.1002/sctm.20-0506.
26. Lian XF, Lu DH, Liu HL, Liu YJ, Han XQ, Yang Y, et al. Effectiveness and safety of human umbilical cord-mesenchymal stem cells for treating type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2022 Oct 15;13(10):877-87. doi: 10.4239/wjd.v13.i10.877.
27. Oh SH, Muzzonigro TM, Bae SH, LaPlante JM, Hatch HM, Petersen BE. Adult bone marrow-derived cells trans-differentiating into insulin-producing cells for the treatment of type I diabetes. *Lab Invest.* 2004 May;84(5):607-17. doi: 10.1038/labinvest.3700074.
28. Bell GI, Meschino MT, Hughes-Large JM, Broughton HC, Xenocostas A, Hess DA. Combinatorial human progenitor cell transplantation optimizes islet regeneration through secretion of paracrine factors. *Stem Cells Dev.* 2012 Jul 20;21(11):1863-76. doi: 10.1089/scd.2011.0634.
29. Oh SH, Muzzonigro TM, Bae SH, LaPlante JM, Hatch HM, Petersen BE. Adult bone marrow-derived cells trans-differentiating into insulin-producing cells for the treatment of type I diabetes. *Lab Invest.* 2004 May;84(5):607-17. doi: 10.1038/labinvest.3700074.
30. Sun X, Hao H, Han Q, Song X, Liu J, Dong L, 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.
31. Towns R, Pietropaolo M. GAD65 autoantibodies and its role as biomarker of Type 1 diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). *Drugs Future.* 2011 Nov;36(11):847. doi: 10.1358/dof.2011.036.11.1710754.
32. Bhansali S, Dutta P, Kumar V, Yadav MK, Jain A, Mudaliar S, et al. Efficacy of Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell and Mononuclear Cell Transplantation in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Placebo-Controlled Comparative Study. *Stem Cells Dev.* 2017 Apr 1;26(7):471-81. doi: 10.1089/scd.2016.0275.
33. Si Y, Zhao Y, Hao H, Liu J, Guo Y, Mu Y, Shen J, Cheng Y, Fu X, Han W. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats: identification of a novel role in improving insulin sensitivity. *Diabetes.* 2012 Jun;61(6):1616-25. doi: 10.2337/db11-1141.
34. Deng Z, Xu H, Zhang J, Yang C, Jin L, Liu J, et al. Infusion of adiposederived mesenchymal stem cells inhibits skeletal muscle mitsugumin 53 elevation and thereby alleviates insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Mol Med Rep.* 2018 Jun;17(6):8466-74. doi: 10.3892/mmr.2018.8901.
35. Fan XL, Zhang Y, Li X, Fu QL. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Jul;77(14):2771-94. doi: 10.1007/s00018-020-03454-6.

Список скорочень

МСК – мезенхімальні стовбурові клітини

ЦД – цукровий діабет

СК – стовбурові клітини

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

HbA1c – глікований гемоглобін

Mesenchymal stem cells therapy – an innovative approach to the treatment of type 2 diabetes mellitus

L.M. Mykhalchuk, M.V. Shamshur, D.A. Horban

Medical Center «ReoCell Clinic»

Abstract. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common chronic disease characterized by high rates of morbidity, and cardiovascular complications. Traditional medical treatments often fail to provide adequate glycemic control, prompting the search for new therapeutic approaches. One of the promising areas is the use of mesenchymal stem cells (MSCs), which have the ability to proliferate, differentiate and have powerful immunomodulatory properties. **The aim.** To analyze current data on the efficacy and safety of using MSCs as a supplement or alternative to classical therapy for T2DM. **Methods.** We analyzed 10 clinical trials published between 2005 and 2025, using the literature sources from PubMed, Science Direct, Google Scholar, and Clinical Trials databases. The assessment took into account changes in key laboratory parameters: fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), C-peptide, as well as effects on complications of T2DM and the safety profile of MSC therapy. **Results.** It was found that the administration of MSCs contributes to a reliable decrease in HbA1c, fasting glucose levels and improvement of the functional state of pancreatic β -cells. The most pronounced therapeutic effect was observed at doses of more than 1 million cells per kg of body weight, and with repeated administrations. It was shown that MSC therapy has a pronounced anti-

inflammatory and immunomodulatory effects, which allows to reduce insulin resistance. Side effects when using MSCs were minimal and transient, no serious adverse reactions were recorded. **Conclusions.** MSC therapy is a promising, safe, and effective approach in the treatment of T2DM, allowing for significant improvement in glycemic control and reduction in the risk of cardiovascular complications. Additional studies on optimal administration regimens are needed for further implementation in clinical practice.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, cell therapy, mesenchymal stem cells, glycemic control, glycosylated hemoglobin, safety.

Для цитування: Михальчук ЛМ, Шамшур МВ, Горбань ДА. Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами – інноваційний підхід до лікування цукрового діабету 2-го типу. Ендокринологія. 2025;30(3):261-271. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.261.

Адреса для листування: Шамшур Марина Віталіївна, Maryna.Shamshur@reocell.com, медичний центр «ReoCell Clinic», вулиця Протасів Яр, 23, Київ 03038, Україна

Відомості про авторів: Михальчук Лідія Миколаївна, канд. мед. наук, лікарка-ендокринолог вищої категорії, ORCID: 0009-0001-4439-9100; Шамшур Марина Віталіївна, наукова співробітниця, ORCID: 0000-0002-3923-0765; Горбань Дмитро Андрійович, д-р філософії в галузі охорони здоров'я, медичний директор, ORCID: 0000-0003-1273-3095.

Особистий внесок: Горбань Д.А – концепція роботи, редагування статті; Шамшур М.В. – пошук та аналіз літератури, оформлення, написання статті та висновків, підготовка до друку; Михаль-

чук Л.М – участь у розробці концепції статті, аналіз літератури та написання статті.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти авторів.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 24.06.2025; перероблена 01.08.2025; прийнята до друку 05.09.2025; надрукована 30.09.2025.

For citation: Mykhalchuk LM, Shamshur MV, Horban DA. Mesenchymal stem cells therapy – an innovative approach to the treatment of type 2 diabetes mellitus. Endokrynologia. 2025;30(3):261-271. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.261.

Correspondence address: Maryna Shamshur, Maryna.Shamshur@reocell.com, Medical Center «ReoCell Clinic», Protasiv Yar Street, 23, Kyiv 03038, Ukraine

Information about the authors: Mykhalchuk Lidiya Mykolaivna, Ph. D, Endocrinologist, ORCID: 0009-0001-4439-9100; Shamshur Maryna Vitaliivna, Research Associate, ORCID: 0000-0002-3923-0765; Gorban Dmytro Andriyovych, Ph. D, Medical Director, ORCID: 0000-0003-1273-3095.

Personal Contribution: Horban D.A. – conception of the work, manuscript editing; Shamshur M.V. – literature search and analysis, formatting, manuscript and conclusion writing, preparation for publication; Mykhalchuk L.M. – participation in the article concept development, literature analysis, and manuscript writing.

Funding: the article was prepared by the author's own expense.

Declaration of ethics: The authors declare no conflict of interest and no financial obligations.

Article: received June 24, 2025; revised August 01, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.