

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ТРАСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т.В. Сороковикова, А.М. Морозов, А.Н. Крюкова, С.А. Наумова, М.А. Беляк

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Резюме. *Актуальность.* Рассеянный склероз является глобальной медико-социальной проблемой современности. В первую очередь это связано со снижением числа трудоспособного населения в связи с дебютом заболевания в 20–40 лет, неуклонным прогрессирующим, появлением стойкой неврологической симптоматики и инвалидности. Терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, не всегда оказывается эффективной для прогрессирующих форм заболевания. Ведётся большое количество клинических испытаний современных лекарственных средств и методик, воздействующих на основные звенья патогенеза, направленных на уменьшение имеющегося неврологического дефицита и борьбу с дальнейшим прогрессированием. Одним из многообещающих и потенциально эффективных методов является трансплантация стволовых клеток. *Цель:* провести анализ зарубежных публикаций по использованию стволовых клеток для лечения рассеянного склероза: оценить возможность, безопасность и перспективы применения трансплантации стволовых клеток у пациентов с прогрессирующей формой течения рассеянного склероза, резистентных к стандартной терапии. *Материалы и методы.* В ходе настоящего исследования был произведён поиск зарубежных научных статей в базах данных «Elibrary», «PubMed», «Cochrane Library». Выполнен анализ и обобщены данные об основных этиопатогенетических механизмах развития рассеянного склероза и методах воздействия на них, об альтернативных способах лечения рассеянного склероза, свойствах различных видов стволовых клеток, методах проведения трансплантации, результатов открытых клинических испытаний трансплантации стволовых клеток пациентам с рассеянным склерозом. *Результаты.* Терапия стволовыми клетками может быть использована в качестве альтернативного метода лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза. Для клинического применения рассматриваются несколько типов стволовых клеток, обладающих индивидуальными свойствами и преимуществами. Выделяются аутологичные гемопоэтические, мезенхимальные, нейрональные, эмбриональные и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. Наибольший терапевтический потенциал в клинических испытаниях продемонстрировали мезенхимальные и гемопоэтические стволовые клетки. Доказана безопасность и хорошая переносимость трансплантации данных типов клеток, однако эффективность остаётся под вопросом. Клинические улучшения чаще наблюдались у пациентов более молодого возраста, с длительностью заболевания менее 10 лет, неэффективностью не более чем в двух предыдущих методах лечения, модифицирующих заболевание, и имеющих более низкий базовый показатель EDSS. *Заключение.* Трансплантация стволовых клеток действительно является перспективным методом и может произвести переворот в стратегии лечения нейродегенеративных заболеваний. Клинически подтверждённая безопасность и эффективность позволяют изменить подход к терапии в отношении прогрессирующего течения рассеянного склероза, проводить крупные многоцентровые клинические испытания для включения метода в стандарты лечения. Появившаяся возможность остановить прогрессирование и пролонгировать безрецидивный период позволяет в ближайшем будущем исключить необходимость приёма препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, снизить их побочное влияние на организм и вернуть пациентов к прежней жизни. Полноценный клинический эффект трансплантации ещё предстоит продемонстрировать дальнейшим исследованиям.

Ключевые слова: клинические исследования, рассеянный склероз, лечение, трансплантация стволовых клеток, безопасность, эффективность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сороковикова Т.В., Морозов А.М., Крюкова А.Н., Наумова С.А., Беляк М.А. Перспективы лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза трансплантацией стволовых клеток (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(4):154–161. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.TX.3>

PROSPECTS OF TREATMENT OF PROGRESSIVE FORMS OF MULTIPLE SCLEROSIS BY TRANSPLANTATION OF STEM CELLS (REVIEW)

T.V. Sorokovikova, A.M. Morozov, A.N. Kryukova, S.A. Naumova, M.A. Belyak

Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract. *Relevance.* Multiple sclerosis is a global medical and social problem of our time. This is due to a decrease in the number of able-bodied population due to the onset of the disease in 20–40 years, steady progression, the appearance of persistent neurological symptoms and disability. Therapy with drugs that change the course of multiple sclerosis is not always effective for progressive forms of the disease. There are a large number of clinical trials of modern medicines and techniques that affect the main links of pathogenesis, aimed at combating further progression and reducing the existing neurological deficit. One of the promising and potentially effective methods is stem cell transplantation. *The purpose of study.* To analyze foreign publications on the use of stem cells for the treatment of multiple sclerosis: to assess the possibility, safety and prospects of using stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis resistant to standard therapy. *Materials and methods.* In the course of this study, foreign scientific articles were searched in the databases "Elibrary", "PubMed", "Cochrane Library". The analysis and generalization of data on the main etiopathogenetic mechanisms of multiple sclerosis development and methods of influencing them, on alternative methods of treating multiple sclerosis, properties of different types of stem cells, methods of transplantation, results of open clinical trials of stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis. *Results.* Stem cell therapy can be used as an alternative method of treating progressive forms of multiple sclerosis. Several types of stem cells with individual properties and advantages were considered for clinical use. Autologous hematopoietic, mesenchymal, neuronal, embryonic and induced pluripotent stem cells are distinguished. Mesenchymal and hematopoietic stem cells have demonstrated the greatest therapeutic potential in clinical trials. The safety and good tolerability of transplantation of these cell types have been proven, but the effectiveness remains controversial. Clinical improvements were more often observed in patients of younger age, with a disease duration of less than 10, inefficiency in no more than two previous methods of treatment modifying the disease, and having a lower baseline EDSS score. *Conclusion.* Stem cell transplantation is indeed a promising method and can revolutionize the treatment strategy for neurodegenerative diseases. Clinically proven safety and efficacy make it possible to change the approach to therapy in relation to the progressive course of multiple sclerosis, to conduct large multicenter clinical trials to include the method in the treatment standards. The opportunity to stop the progression and prolong the relapse-free period makes it possible in the near future to eliminate the need to take drugs that change the course of multiple sclerosis, reduce their side effects on the body and return patients to their former lives. The full clinical effect of transplantation has yet to be demonstrated by further studies.

Key words: clinical studies; multiple sclerosis; treatment; stem cell transplantation; safety; efficacy.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Sorokovikova T.V., Morozov A.M., Kryukova A.N., Naumova S.A., Belyak M.A. Prospects of treatment of progressive forms of multiple sclerosis by transplantation of stem cells (review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(4):154–161. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.TX.3>

Актуальность

Рассеянный склероз является глобальной медико-социальной проблемой современности. Примерно 40 % пациентов трудоспособного возраста не имеют возможности работать в связи с дебютом заболевания в 20–40 лет, неуклонным прогрессированием заболевания и увеличением балла в соответствии с расширенной шкалой статуса инвалидности (EDSS). Средние баллы EDSS для отдельных стран варьируются от 2,9 (Россия) до 5,5 (Великобритания). Несомненно, данные показатели отражаются на развитии экономики стран и социальной жизни общества [1].

В настоящее время доступно множество препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), с различными путями введения, механизмами действия, профилями эффективности и безопасности. Но большинство из них имеют доказательную эффективность только в отношении пациентов с ремиттирующим течением заболевания, тогда как для лечения прогрессирующих форм известно ограниченное число препаратов, с экспериментально подтвержденным терапевтическим действием, таких как митоксантрон, окрелизумаб, кладрибин [2, 3].

Два европейских неврологических общества, Европейский комитет по лечению и исследованиям рассеянного склероза (ECTRIMS) и Европейская академия неврологии (EAN), а также Американская академия неврологии

(AAN), недавно выпустили рекомендации по лечению рассеянного склероза [4, 5]. Руководства дают схожие рекомендации по тактике ведения больных и выборе препарата при рецидивирующе-ремиттирующем типе течения рассеянного склероза. В лечении прогрессирующих форм рекомендации расходятся, в частности эффективности применения митоксантрона и интерферона бета-1b, поскольку существует очень мало доказательств эффективности данных препаратов у пациентов с таким клиническим фенотипом [6]. Две темы, которые недавно рассматривались во многих научных публикациях, не включены ни в одно из рекомендаций: лечение с помощью трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и лечение рассеянного склероза у детей. В случае ТГСК – это лечение официально не одобрено, несмотря на то, что оно признано эффективным и относительно безопасным для пациентов с рассеянным склерозом при его агрессивном развитии [7].

Ведётся большое количество клинических испытаний современных лекарственных средств и методик, воздействующих на основные звенья патогенеза рассеянного склероза, направленных на уменьшение имеющегося неврологического дефицита и борьбу с прогрессированием. Одним из многообещающих и потенциально эффективных методов является трансплантация стволовых клеток [8].

Цель: провести анализ зарубежных публикаций по использованию стволовых клеток для лечения рассеянного склероза: оценить возможность, безопасность и перспективы применения трансплантации стволовых клеток у пациентов с прогрессирующей формой течения рассеянного склероза, резистентных к стандартной терапии.

Материалы и методы

Произведён поиск зарубежных научных статей в базах данных «Elibrary», «PubMed», «Cochrane Library». Выполнен анализ и обобщены данные об основных этиопатогенетических механизмах развития рассеянного склероза и методах воздействия на них, об альтернативных способах лечения рассеянного склероза, свойствах разных видов стволовых клеток, методах проведения трансплантации, результатов открытых клинических испытаний трансплантации стволовых клеток пациентам с рассеянным склерозом.

Результаты

Рассеянный склероз (РС) представляет собой мультифакториальное аутоиммунное хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), проявляющееся многоочаговой неврологической симптоматикой, имеющее ремиттирующий или прогрессирующий характер течения и приводящее, в дальнейшем, к инвалидизации пациентов [9].

Истинная причина рассеянного склероза неизвестна. Его возникновение связывают с воздействием на организм человека многочисленных факторов, среди которых наибольший интерес представляет генетическая предрасположенность, особенно гены II класса комплекса гистосовместимости (HLA II класса), способные кодировать молекулы, которые впоследствии будут представлять антигены к CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитам [10].

Вирусная этиология связана с воздействием вируса Эпштейна – Барр, обладающего тропизмом к В-клеткам. Они вместе с плазмобластами экспрессируют интегрин $\alpha 4$ с его адгезивными свойствами, что позволяет этим клеткам мигрировать из костного мозга через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), запуская воспалительную атаку на миелиновую оболочку [11].

РС может возникать в результате уменьшения воздействия солнечного света и, соответственно, дефицита витамина Д, который в норме способствует подавлению дифференцировки клеток Т-хелперов 1 (Th1) и Т-хелперов 17 (Th17), усилению дифференцировки регуляторных клеток (Treg-клеток), таких как FoxP3+ и интерлейкин-10 [12] и ускоренной ремиелинизации [13].

Курение имеет тесную взаимосвязь с генами риска HLA, ассоциированными с рассеянным склерозом. Имеющееся взаимодействие может стать основой запуска аутоиммунных CD4+ Т-клеток, что приводит к демиелинизации нейронов в зависимости от конкретных молекул HLA II класса. Также курение вызывает посттрансляционные модификации пептидов, что приводит к изменению восприимчивости тимуса к индуцированию аутоиммунитета [14].

Подростковое ожирение, особенно у лиц с ИМТ > 27, способствует развитию воспаления, в результате которого в жировой ткани синтезируются высокие уровни провоспалительных медиаторов. Они, в свою очередь, активируют смещение аутореактивных иммунных клеток и приводят к нейровоспалительным приступам под влиянием генов HLA II класса [15].

Патогенез рассеянного склероза связан со снижением восприимчивости организма к собственным белкам в результате воздействия на него генетических факторов и окружающей среды. Это, в свою очередь, приводит к синтезу аутореактивных Т- и В-клеток и выработке ими интерлейкинов-1, -6, -12, -18, -23, которые способствуют дифференцировке Th1 и Th17 клеток [15]. Они, проникая через гематоэнцефалический барьер, секретируют интерлейкин-17, гамма-интерферон (IFN- γ), фактор некроза опухоли (TNF) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [17]. Это позволяет им экспрессироваться на поверхности антигенпредставляющих клеток, Т-клеток и Т-регуляторных клеток (Treg), запуская каскад иммунных реакций, что впоследствии приводит к повреждению миелина и возникновению очагов демиелинизации [18].

Основная задача патогенетической терапии рассеянного склероза заключается в минимизации агрессии со стороны иммунной системы путём снижения выработки и дальнейшей циркуляции в крови активных аутоантител к миелину нервных оболочек, что, в свою очередь, позволит снизить активность воспаления в очагах демиелинизации и остановить прогрессирование неврологической симптоматики [19].

Для решения данной проблемы разрабатываются методы лечения на основе трансплантации стволовых клеток. За последние 20 лет регенеративная клеточная терапия показала потенциально мощные инновационные стратегии лечения нейродегенеративных заболеваний [22, 29, 30, 35, 36, 45–51].

Для клинического применения рассмотрим несколько типов стволовых клеток. Обоснование использования каждого типа стволовых клеток зависит от желаемого применения и результатов, поскольку каждый тип обладает индивидуальными свойствами и преимуществами. Выделяются аутологичные гемопоэтические (AHSCT), мезенхимальные (MSCs), нейрональные (NSCs), эмбриональные (ESCs) и индуцированные плюрипотентные (iPSCs) стволовые клетки [20].

Эмбриональные стволовые клетки представляют собой класс плюрипотентных стволовых клеток, полученных из внутренней клеточной массы бластоцисты. Основное преимущество – способность к неограниченной пролиферации и дифференцировке практически во все типы клеток центральной нервной системы, включая миелинпродуцирующие олигодендроциты, однако неограниченный рост может привести к непредсказуемой дифференцировке и повлечь за собой высокий риск образования опухолей. Также получение эмбриональных стволовых клеток сталкивается с рядом этических и религиозных проблем,

поскольку включает уничтожение человеческих эмбрионов, что ограничивает проведение крупных многоцентровых исследований [21].

В опубликованном Shroff G. клиническом примере трансплантации эмбриональных стволовых клеток человека пациентам с рассеянным склерозом и болезнью Лайма указывается на положительную динамику после семидневного курса внутривенного и внутримышечного введения культивированного клеточного препарата. В описании неврологического статуса отмечается значительное снижение имеющейся спастичности в нижних конечностях и левой верхней конечности, улучшение когнитивных способностей и зрения, стабилизация вегетативной симптоматики. Нежелательных явлений не отмечалось. Изменения в структурах головного и спинного мозга при магнитно-резонансной томографии в динамике не показали однозначных результатов. Полученные результаты недостаточны для подтверждения эффективности и безопасности эмбриональных стволовых клеток ввиду малой выборки пациентов, неполноценных объективных данных оценки неврологического статуса и отсутствия сведений о состоянии пациентов после лечения [22].

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки – тип клеток, которые искусственно получают из неплюрипотентных взрослых соматических клеток, включая фибробласты, гепатоциты, циркулирующие Т-клетки и кератиноциты, путём усиления экспрессии генов и факторов транскрипции, которые поддерживают эмбриональные стволовые клетки [23]. При подборе оптимального метода дифференцировки плюрипотентные стволовые клетки могут быть преобразованы в зрелые функциональные нейронные линии, что может обеспечить регенерацию повреждённых нейронов при демиелинизирующих заболеваниях [24].

Главным негативным фактором широкого распространения использования данных клеток стал высокий риск образования опухолей из-за появления онкогенных мутаций в процессе перепрограммирования и дифференцировки клеток. Клиническое применение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток при нейродегенеративных заболеваниях всё ещё невозможно из-за отсутствия доказательств терапевтической безопасности для людей [21].

Нейрональные стволовые клетки – это самообновляющиеся мультипотентные стволовые клетки, способные дифференцироваться только в ограниченную клеточную линию ткани мозга и продуцировать нейротрофические факторы. Нейрональные стволовые клетки находятся в двух основных нейрогенных нишах – субвентрикулярной зоне (SVZ) и субгранулярной зоне (SGZ) гиппокампа во взрослом мозге [25]. Перемещаясь радиальнее, клетки дифференцируются в нейробласты, которые, в свою очередь, продолжают созревать в нейроны. Образующиеся нейроны обладают свойствами, отличными от свойств зрелых нейронов, и им требуется около двух месяцев, чтобы стать эквивалентом зрелых нейронов в процессе своего созревания [26].

Нейрональные стволовые клетки могут быть получены из различных областей как эмбрионального, так и

взрослого мозга. Также они могут быть получены в процессе культивирования эмбриональных стволовых клеток *in vitro* [27]. Однако источники остаются ограниченными ввиду этических и религиозных аспектов, трудностей выделения данных клеток, иммунологической несовместимости при аллогенной трансплантации, что не позволяет добиться глубокого изучения и оценки терапевтического потенциала нейрональных стволовых клеток [21].

Поскольку целью патогенетического лечения рассеянного склероза является нейрорегенерация в определённых участках спинного и головного мозга, а трансплантированные нейрональные стволовые клетки имеют ограниченную способность проникать через гематоэнцефалический барьер, возникает необходимость в нейрохирургическом вмешательстве для прямой инъекции клеточного препарата непосредственно в мозг. В то же время для подавления иммунного конфликта необходимо проведение иммуносупрессивной терапии. Обе сопутствующие процедуры сопряжены с высокими рисками, не всегда оправдываемыми желаемыми результатами [28].

На данный момент ни одна терапия на основе нейрональных стволовых клеток не была одобрена для рутинного клинического применения. Результаты I фазы клинического исследования Saud A Sadiq и соавт. показали, что интратекальное введение нервных клеток-предшественников, полученных из мезенхимальных стволовых клеток, пациентам с рассеянным склерозом было безопасным и хорошо переносимым. В ходе долгосрочного наблюдения за 20-ю пациентами у большинства наблюдалось либо снижение показателей инвалидности, либо отсутствие прогрессирования заболевания, которое сохранялось в течение 2 лет после лечения. Однако влияние любого заключения об эффективности использования нейрональных стволовых клеток в качестве терапии рассеянного склероза сильно ограничено небольшим числом пациентов в исследовании и отсутствием слепого контроля и контроля плацебо [29].

В открытом неконтролируемом моноцентровом исследовании Gianvito Martino также доказана безопасность интратекального введения невралных стволовых клеток, так как при двухлетнем наблюдении не отмечалось серьёзных побочных реакций, связанных с клеточным продуктом. Однако у 50 % пациентов выявлены новые очаги поражения на магнитно-резонансных томограммах (МРТ) в T2 режиме и отмечена общая тенденция к клиническому ухудшению с точки зрения показателей EDSS. Нельзя исключить возможность прогрессирования рассеянного склероза в результате трансплантации, поэтому данное наблюдение необходимо более детально проанализировать в будущих клинических испытаниях [30].

Гемопозитические стволовые клетки – это мультипотентные стволовые клетки, дифференцирующиеся в клетки-предшественники лимфоидного и миелоидного ряда. В качестве источников могут выступать: костный мозг, периферическая кровь, пуповинная кровь. Основные недостатки гемопозитических стволовых клеток: не удаётся эффективно культивировать *in vitro*, возникает иммунологическое отторжение трансплантата и реакция «трансплантат против хозяина» [27].

В последние годы широкое распространение получил метод высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ + АТГСК), полученных из периферической крови пациента. Процедуры ВИСТ + АТГСК состоят из 5 основных этапов: мобилизация гемопоэтических стволовых клеток с использованием фактора роста и химиотерапии, забор стволовых клеток из периферической крови, кондиционирующая химиотерапия для подавления иммунной системы, реинфузия стволовых клеток и поддержка состояния пациента препаратами крови и антибиотиками, а также последующее наблюдение с регулярными анализами крови и медикаментозным лечением [31].

Режимы кондиционирования классифицируются в зависимости от степени интенсивности: высокая, средняя, низкая и промежуточная, которая дополнительно подразделяется на миелоаблативную и немиелоаблативную с учётом режимов [32]. Высокоинтенсивные режимы были связаны с серьёзными нежелательными явлениями, в то время как низкоинтенсивные режимы были менее эффективными [33]. При использовании высоких доз химиотерапии аутореактивные Т- и В-лимфоциты разрушаются как в крови, так и в костном мозге, что объясняет раннее улучшение состояния пациентов. После ВИСТ + АТГСК начинается выработка «наивных» лимфоцитов, сдвиг популяции клеток в сторону регуляторных лимфоцитов с последующим формированием иммунологической толерантности к специфичным для заболевания антигенам [34].

В многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы ASTIMS, включавшем пациентов со вторично прогрессирующим или рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, оценивалась эффективность иммуносупрессивной терапии с последующей инфузией один раз в месяц в течение полугода аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. В результате проведённого лечения снизилась ежегодная частота рецидивов и количество новых поражений на МРТ в T2 режиме на 79 % в сравнении с терапией митоксантроном. В прогрессировании инвалидности различия не были обнаружены [35].

Помимо этого, было проведено более современное и масштабное рандомизированное исследование, включавшее 103 пациента, которые получали либо терапию ПИТРС, либо трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (немиелоаблативную с низкодозированной химиотерапией). При двухлетнем периоде наблюдения у трёх участников из группы, получавших клеточную терапию, выявлено прогрессирование заболевания. В то же время в группе пациентов, получавших ПИТРС, зарегистрировано 34 случая прогрессирования рассеянного склероза. Полученные результаты нельзя считать полноценными, так как не использовалась терапия ПИТРС второй линии [36].

В исследовании Murgo P.A. и соавт. с долгосрочным наблюдением (медиана наблюдения 6,6 года) выживаемость без прогрессирования у оцениваемых пациентов составила 46 % через 5 лет после трансплантации. Более молодой возраст, длительность заболевания менее 10 лет, неэффективность не более чем в двух предыдущих методах лечения, модифицирующих заболевание, и более

низкий базовый показатель EDSS были факторами, связанными с лучшими результатами [37].

Мезенхимальные стволовые клетки представляют собой негемопоэтические мультипотентные стволовые клетки мезодермального происхождения с высоким пролиферативным и иммуномодулирующим потенциалом. Могут быть выделены из таких источников как костный мозг, пуповина, плацента, плацентарная кровь или жировая ткань [38].

Большим клиническим потенциалом обладают мезенхимальные стволовые клетки, полученные из костного мозга, в сравнении со стромальными клетками жирового происхождения. В слепом рандомизированном исследовании 26 пациентов получали либо низкие или высокие дозы мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, либо плацебо. Не сообщалось ни о каких побочных явлениях, связанных с лечением, наряду с неубедительной тенденцией в отношении эффективности [39].

Механизм действия мезенхимальных стволовых клеток до конца не выяснен, но точно установлена связь с паракринными эффектами при выделении цитокинов, хемокинов и факторов роста, которые могут защищать и регенерировать другие клетки, а также стимулировать их пролиферацию и дифференцировку, оказывать противовоспалительное и нейротрофическое действие [38]. В последние десятилетия доказано, что мезенхимальные стволовые клетки способны дифференцироваться не только в клетки мезодермальной линии – остеобласты, хондроциты, адипоциты, но и в эктодермальную линию – астроциты, олигодендроциты, нейробласты. Данный факт послужил мощным толчком для дальнейшего изучения потенциальной возможности использования их в лечении нейродегенеративных заболеваний [40].

Мезенхимальные стволовые клетки под влиянием фактора роста эндотелия сосудов, фактора роста стволовых клеток (SCF), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), эпидермального фактора роста (EGF), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) через рецепторы хемокинов 4 типа (CXCR4), расположенные на нейронах, мигрируют в поврежденный очаг [41].

Местное нейропротекторное действие обусловлено выработкой нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), глиогенного нейротрофического фактора (GDNF), нейротрофина-3, фактора роста нерва (NGF). Благодаря этим факторам МСК могут, с одной стороны, поддерживать нейрогенез, рост аксонов, повторную миелинизацию и клеточный метаболизм, а с другой – предотвращать дегенерацию нервов и апоптоз [42, 43]. Биомаркерами нейродегенерации служат лёгкие цепи нейрофиламентов, принадлежащие к семейству белков промежуточных нитей и являющиеся основными компонентами цитоскелета нейронов. В процессе повреждения аксонов внутриклеточные компоненты, включая нейрофиламенты, высвобождаются во внеклеточную жидкость, а затем и в ликвор [44].

Уровни лёгких цепей нейрофиламентов имеют корреляцию со степенью повреждения аксонов. В исследованиях Petrou P. и соавт. были изучены образцы ликвора у 48 пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом.

зом, участвовавших в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании II фазы, в котором проводились эффекты внутривенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток исходно (до первой инъекции) и через 6 месяцев после лечения или применения плацебо. Уровни нейтрофилов в ликворе значительно ниже через 6 месяцев после трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в сравнении с исходными показателями до лечения (у 60 % уровень снизился в два раза), что подтверждает нейротропное действие [45].

Важной особенностью мезенхимальных стволовых клеток является их низкая иммуногенность. Они демонстрируют низкую экспрессию белков I класса основного комплекса гистосовместимости (HLA1) и не экспрессируют костимулирующие молекулы на антигенпрезентирующих клетках. Также отсутствует иммунный ответ со стороны аллогенных лимфоцитов [46].

При разных состояниях иммунной системы мезенхимальные стволовые клетки могут оказывать как провоспалительный, так и противовоспалительный эффекты. При низких уровнях гамма-интерферона (IFN- γ) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) они демонстрируют провоспалительный фенотип, способствуя пролиферации и активации макрофагов, миграции нейтрофилов к месту воспаления. Данные реакции проявляются только при воздействии низких или недостаточных уровней провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ и TNF- α . При противовоспалительном состоянии – подавляют иммунный ответ путем ингибирования активации и пролиферации Т-лимфоцитов [47].

Эффективность мезенхимальных стволовых клеток в отношении улучшения общего состояния пациентов, уменьшения неврологического дефицита и степени инвалидизации подтверждается опубликованными P. Connick и соавт. результатами клинического исследования фазы IIb лечения пациентов со вторично-прогрессирующей формой рассеянного склероза, в которых описаны безопасность и выраженная положительная динамика неврологического статуса пациентов со снижением степени инвалидизации по EDSS в течение 12 месяцев после клеточной терапии при отсутствии изменений со стороны высших психических функций, размеров очагов поражения и объема ткани головного мозга [48].

Важно отметить, что терапия МСК безопасна в отношении когнитивных способностей пациентов, хотя она и не приводит к восстановлению уже имеющихся нарушений высших мозговых функций, по крайней мере, в краткосрочной перспективе. Процедура также не оказывает длительного вредного воздействия [49].

Кроме использования чистой культуры мезенхимальных стволовых клеток рассматриваются варианты с последующим введением кондиционированной среды. Наличие в ней ряда цитокинов, хемокинов и факторов роста может дополнительно стимулировать регенерацию нейронов. Данная теория нашла свое отражение в клиническом исследовании Dahbour S., по результатам которого установлено, что процедура безопасна и хорошо переносится. Ее эффективность остается относительной ввиду наличия тенденции к улучшению во всех диагностических тестах (оценка EDSS, тест на 25-футовую ходьбу по времени, тест на 9 отверстий Peg) за исключением объема поражения, который значительно увеличился у 40 % пациентов [50].

В многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы Uccelli A. и соавт. также, как и в вышеперечисленных апробациях метода, указывается на безопасность и хорошую переносимость терапии мезенхимальными стволовыми клетками, но эффективность их использования остается неподтвержденной. Такой вывод был получен на основании отсутствия статистически значимого и предполагаемого снижения количества активных очагов на магнитно-резонансных томограммах через 24 недели после получения однократной внутривенной дозы аутологичных МСК, полученных из костного мозга [51].

Заключение

Полученный анализ данных об основных видах стволовых клеток и их свойствах демонстрирует, что трансплантация стволовых клеток является перспективным методом и может дополнить стратегии лечения нейродегенеративных заболеваний. Возможность приостановить прогрессирование и пролонгировать безрецидивный период позволяет в ближайшем будущем исключить необходимость приема препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, снизить их побочное влияние на организм и вернуть пациентов к прежней жизни.

При выборе клеточного материала для трансплантации предпочтение отдается гемопоэтическим и мезенхимальным стволовым клеткам ввиду их большего теоретического потенциала, простоты получения и клинически подтвержденной безопасности и эффективности их использования. Тем не менее остается нерешенным ряд вопросов: выбор оптимального режима кондиционирования, необходимых доз клеточного препарата при разных степенях поражения нервной системы пациента и возможности отдаленных негативных последствий в связи с отсутствием полного понимания механизма действия стволовых клеток. Однако полноценный клинический эффект трансплантации еще предстоит продемонстрировать дальнейшим исследованиям.

Литература [References]

- 1 Berger T, Adamczyk-Sowa M, Csépanyi T, et al. Management of multiple sclerosis patients in central European countries: current needs and potential solutions. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2018;11. <https://doi.org/10.1177/1756286418759189>
- 2 Manchon E, Laplaud D, Vukusic S, et al. Efficacy, safety and patient reported outcomes in patients with active relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab: Final results from the PRO-MSACTIVE study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Dec;68:104109. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104109>.
- 3 Bayas A, Christ M, Faissner S, et al. Disease-modifying therapies for relapsing/active secondary progressive multiple sclerosis – a review of population-specific evidence from randomized clinical trials. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2023;16. <https://doi.org/10.1177/17562864221146836>

- 4 Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al..ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):96-120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
- 5 Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al.. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):789-800. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005345>
- 6 Ghezzi A. European and American Guidelines for Multiple Sclerosis Treatment. *Neurol Ther*. 2018;7:189-194. <https://doi.org/10.1007/s40120-018-0112-1>
- 7 Mancardi G, Sormani MP, Muraro PA, Boffa G, Saccardi R. Intense immunosuppression followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation as a therapeutic strategy in aggressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Mar;24(3):245-255. <https://doi.org/10.1177/1352458517742532>
- 8 Genc, B., Bozan, H.R., Genc, S., Genc, K. Stem Cell Therapy for Multiple Sclerosis. In: Pham, P. (eds) Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1084. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/5584_2018_247
- 9 Muraro P.A., Martin R., Mancardi G.L. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13:391-405. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.81>
- 10 Patsopoulos ON. Genetics of multiple sclerosis: a review and new directions. *Review of Cold Spring Harbor, med*. July 2, 2018; 8 (7): a028951. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028951>
- 11 Robinson W.H., Steinman L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *The science*. January 21, 2022;375(6578):264-265. <https://doi.org/10.1126/science.abm7930>
- 12 Vestnik S., Sharma I., Beiling D.J., Tan H. Vitamin D as a potential therapy for multiple sclerosis: where are we? April 28, 2020, 21 (9):3102. <https://doi.org/10.3390/ijms21093102>
- 13 De la Fuente AG, Ero O, van Wijngaarden P, et al. Vitamin D receptor-retinoid X receptors heterodimer signaling regulates oligodendrocyte progenitor cell differentiation. *J Cell Biol*. 2015 Dec 7;211(5):975-85. <https://doi.org/10.1083/jcb.201505119>
- 14 Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Apr 1;9(4):a028944. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028944>
- 15 Hedstrom A.K., Akerstedt T., Olsson T., Alfredsson L. Shift work affects the risk of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2015 August; 21 (9): 1195-9. <https://doi.org/10.1177/1352458515603798>
- 16 McGinley AM, Edwards SC, Raverdeau M, Mills KHG. Th17 cells, $\gamma\delta$ T cells and their interplay in EAE and multiple sclerosis. *J Autoimmun*. 2018 Jan 21:S0896-8411(18)30007-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.01.001>
- 17 Govindarajan V, de Rivero Vaccari JP, Keane RW. Role of inflammasomes in multiple sclerosis and their potential as therapeutic targets. *J Neuroinflammation*. 2020 Sep 2;17(1):260. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01944-9>
- 18 Silva, MD, Lobo. Cytokines and growth factors. *Adv Biochem, Eng. Biotechnology*. 2020;171:87-113. https://doi.org/10.1007/10_2019_105
- 19 Massey JC, Sutton IJ, Ma DDF, Moore JJ. Regenerating Immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Front Immunol*. 2018 Mar 12;9:410. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00410>
- 20 Cuascut FX, Hutton GJ. Stem Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis: Current Perspectives. *Biomedicines*. 2019 Mar 30;7(2):26. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7020026>
- 21 Sivandzade F, Cucullo L. Regenerative Stem Cell Therapy for Neurodegenerative Diseases: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 22;22(4):2153. <https://doi.org/10.3390/ijms22042153>
- 22 Shroff G. Transplantation of Human Embryonic Stem Cells in Patients with Multiple Sclerosis and Lyme Disease. *Am J Case Rep*. 2016 Dec 13;17:944-949. <https://doi.org/10.12659/ajcr.899745>
- 23 Matsumoto T, Fujimori K, Andoh-Noda T, et al. Functional Neurons Generated from T Cell-Derived Induced Pluripotent Stem Cells for Neurological Disease Modeling. *Stem Cell Reports*. 2016 Mar 8;6(3):422-35. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.01.010>
- 24 Wang Y, Ji X, Leak RK, et al . Stem cell therapies in age-related neurodegenerative diseases and stroke. *Ageing Res Rev*. 2017 Mar;34:39-50. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.11.002>
- 25 Huang L, Zhang L. Neural stem cell therapies and hypoxic-ischemic brain injury. *Prog Neurobiol*. 2019 Feb;173:1-17. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.05.004>
- 26 Grochowski C, Radzikowska E, Maciejewski R. Neural stem cell therapy-Brief review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Oct;173:8-14. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.07.013>
- 27 Alessandrini M, Preynat-Seauve O, De Bruin K, Pepper MS. Stem cell therapy for neurological disorders. *S Afr Med J*. 2019 Sep 10;109(8b):70-77. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.14009>
- 28 Smith, M.J., Finch-Edmondson, M., Miller, S.L. et al. Acceptability of neural stem cell therapy for cerebral palsy: survey of the Australian cerebral palsy community. *Stem Cell Res Ther* 14, 18 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03246-2>
- 29 Harris V. K, Stark J. W, Yang S, et al. Mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in progressive MS: Two-year follow-up of a phase I study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Dec 4;8(1):e928. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000928>
- 30 Genchi A, Brambilla E, Sangalli F, et al. Neural stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis: an open-label, phase 1 study. *Nat Med*. 2023 Jan;29(1):75-85. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02097-3>
- 31 Currò D., Mancardi G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: 20 years of experience. *Neurol Sci*. 2016;37(6):857-865. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2564-3> Epub 2016 Apr 12. PMID: 27071689.
- 32 Tran K, Loshak H. Autologous Hematopoietic Cell Transplant for Patients With Multiple Sclerosis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 Aug. PMID: 36130028
- 33 Curro' D, Vuolo L, Gualandi F et al. Low intensity lympho-ablative regimen followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe forms of multiple sclerosis: A MRI-based clinical study. *Mult Scler*. 2015 Oct;21(11):1423-30. <https://doi.org/10.1177/1352458514564484>
- 34 Bell SM, Sharrack B, Snowden JA. Autologous hematopoietic cell transplantation in multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Jan;17(1):77-86. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1239706>
- 35 Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, et al. ASTIMS Haemato-Neurological Collaborative Group, On behalf of the Autoimmune Disease Working Party (ADWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); ASTIMS Haemato-Neurological Collaborative Group On behalf of the Autoimmune Disease Working Party ADWP of the European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology*. 2015 Mar 10;84(10):981-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001329>
- 36 Burt R. K., Balabanov R., Burman J. et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 2019;321(2):165-174. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18743>
- 37 Muraro P. A., Pasquini M., Atkins H. L. et al. Longterm outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017;74:459-469. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5867>
- 38 Dabrowska S, Andrzejewska A, Janowski M, Lukomska B. Immunomodulatory and Regenerative Effects of Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles: Therapeutic Outlook for Inflammatory and Degenerative Diseases. *Front Immunol*. 2021 Feb 5;11:591065. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591065>
- 39 Fernandez O, Izquierdo G, Fernandez V, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: A triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0195891. DOI:10.1371/journal.pone.0195891

- 40 Kobolak J, Dinnyes A, Memic A, Khademhosseini A, Mobasheri A. Mesenchymal stem cells: Identification, phenotypic characterization, biological properties and potential for regenerative medicine through biomaterial micro-engineering of their niche. *Methods*. 2016 Apr 15;99:62-8. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.09.016>
- 41 Zhao A, Chung M, Yang Y, Pan X, Pan Y, Cai S. The SDF-1/CXCR4 Signaling Pathway Directs the Migration of Systemically Transplanted Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Towards the Lesion Site in a Rat Model of Spinal Cord Injury. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2023;18(2):216-230. <https://doi.org/10.2174/1574888X17666220510163245>
- 42 Vizoso F.J., Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;25:1852. <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>
- 43 Hofer H.R., Tuan R.S. Secreted trophic factors of mesenchymal stem cells support neurovascular and musculoskeletal therapies. *Stem Cell Res. Ther*. 2016;7:131. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0394-0>
- 44 Khalil M, Salzer J. CSF neurofilament light: A universal risk biomarker in multiple sclerosis? *Neurology*. 2016 Sep 13;87(11):1068-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003107>
- 45 Petrou P, Kassir I, Ginzberg A, et al. Effects of Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Progressive Multiple Sclerosis. *Stem Cells Transl Med*. 2022 Mar 3;11(1):55-58. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szab017>
- 46 Nauta A.J., Fibbe W.E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood*. 2007 Nov 15;110(10):3499-506. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-069716>
- 47 Mishra V. K, Shih H. H, Parveen F, et al. Identifying the Therapeutic Significance of Mesenchymal Stem Cells. *Cells*. 2020 May 6;9(5):1145. <https://doi.org/10.3390/cells9051145>
- 48 Connick P, De Angelis F, Parker RA, et al. UK Multiple Sclerosis Society Clinical Trials Network. Multiple Sclerosis-Secondary Progressive Multi-Arm Randomisation Trial (MS-SMART): a multiarm phase IIb randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial comparing the efficacy of three neuroprotective drugs in secondary progressive multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2018 Aug 30;8(8):e021944. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021944>
- 49 Berard JA, Freedman MS, Marrie RA, et al. Mesenchymal stem cell therapy and cognition in MS: Preliminary findings from a phase II clinical trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 May;61:103779. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103779>
- 50 Dahbour S, Jamali F, Alhattab D, et al. Mesenchymal stem cells and conditioned media in the treatment of multiple sclerosis patients: Clinical, ophthalmological and radiological assessments of safety and efficacy. *CNS Neurosci Ther*. 2017;23(11):866-874. <https://doi.org/10.1111/cns.12759>
- 51 Uccelli A, Laroni A, Ali R, et al; MESEMS investigators. Safety, tolerability, and activity of mesenchymal stem cells versus placebo in multiple sclerosis (MESEMS): a phase 2, randomised, double-blind crossover trial. *Lancet Neurol*. 2021 Nov;20(11):917-929. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00301-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00301-X)

Авторская справка**Сороковикова Татьяна Викторовна**

Канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии, реабилитации и нейрохирургии, Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д. 4, Тверь, Россия, 170100.

ORCID 0000-0002-6443-0793; SPIN-код 5501-2061

Вклад автора: планирование дизайна работы.

Морозов Артем Михайлович

Канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д. 4, Тверь, Россия, 170100.

ORCID 0000-0003-4213-5379; SPIN-код 6815-9332

Вклад автора: разработка клинического раздела.

Крюкова Анастасия Николаевна

Студентка 4 курса лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д. 4, Тверь, Россия, 170100.

ORCID 0009-0007-5289-6856

Вклад автора: сбор и анализ данных.

Наумова София Александровна

Студентка 4 курса лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д. 4, Тверь, Россия, 170100.

ORCID 0009-0006-5460-0716

Вклад автора: сбор и анализ данных.

Беляк Мария Александровна

Студентка 5 курса лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д. 4, Тверь, Россия, 170100.

ORCID 0000-0001-6125-7676, SPIN-код 5449-65802

Вклад автора: сбор и анализ данных.

Author's reference**Tat'yana V. Sorokovikova**

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Rehabilitation and Neurosurgery, Tver State Medical University, 4 Soviet str., Tver, 170100, Russia.

ORCID 0000-0002-6443-0793; SPIN-code 5501-2061

Author's contribution: work design planning.

Artem M. Morozov

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery, Tver State Medical University, 4 Soviet str., Tver, 170100, Russia.

ORCID 0000-0003-4213-5379; SPIN-code 6815-9332

Author's contribution: clinical section development.

Anastasiya N. Kryukova

4th year student of the Faculty of Medicine, Tver State Medical University, 4 Soviet str., Tver, 170100, Russia.

ORCID 0009-0007-5289-6856

Author's contribution: data collection and analysis.

Sofiya A. Naumova

4th year student of the Faculty of Medicine, Tver State Medical University, 4 Soviet str., Tver, 170100, Russia.

ORCID 0009-0006-5460-0716

Author's contribution: data collection and analysis.

Maria A. Belyak

5th year student of the Faculty of Medicine, Tver State Medical University, 4 Soviet str., Tver, 170100, Russia.

ORCID 0000-0001-6125-7676, PIN-code 5449-65802

Author's contribution: data collection and analysis.