

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**ПРОТОКОЛ
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ
ВВЕДЕННЯМ КЛІТИН СТРОМИ КІСТКОВОГО МОЗКУ
В УМОВАХ ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

Діагноз: бічний аміотрофічний склероз (БАС).

Код за МКХ 10: G12.2.

Категорія пацієнтів: хворі на БАС.

Протокол призначений для лікарів, які лікують хворих на БАС.

Мета протоколу: створення алгоритму терапії БАС методом введення клітин строми кісткового мозку (КСКМ), уповільнення прогресування захворювання.

Розробники:

- Волошина Наталія Петрівна** — завідувач відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), доктор медичних наук, професор
- Василовський Віталій Вадимович** — завідувач відділення аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «ІНПН НАМН України», доктор медичних наук
- Черненко Максим Євгенович** — старший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «ІНПН НАМН України», доктор медичних наук

1. Загальна частина

Бічний аміотрофічний склероз належить до системних нейродегенеративних захворювань, характеризується прогресуванням загибелі центральних та периферичних рухових (моторних) нейронів та призводить до розвитку паралічу та смерті від дихальної недостатності через 2—5 років після появи перших симптомів хвороби [1—4]. Захворюваність у розвинених країнах становить 2—5 на 100 тис. осіб на рік, водночас відзначено тенденцію до її зростання в усіх вікових групах. Кількість хворих на БАС у світі становить 60—70 тис. [4]. До захворювання схильні всі соціальні групи суспільства і представники всіх рас. Епідеміологічні дослідження щодо частоти виникнення цього захворювання у регіонах в Україні не проводили і немає статистики щодо БАС. Найімовірніше це пов'язано з тим, що в Україні немає центрів, де могли б проходити курс спеціалізованого лікування пацієнти з таким фатальним нейродегенеративним захворюванням. Проте, як і в розвинених країнах, наголошується на тенденції до збільшення загальної кількості хворих та зростання захворюваності в усіх вікових групах, включно з особами молодого віку [1, 2, 5]. У такої категорії хворих процес перебігає значно агресивніше, ніж у хворих зрілого віку. Є думка, що спорадичний БАС найчастіше реєструється у людей з високим інтелектуальним та професійним потенціалом, а також у спортсменів з атлетичною статуєю, які практично серйозно не хворіли протягом свого життя. Чоловіки хворіють дещо частіше, ніж жінки, у співвідношенні 1,6 : 1 [2, 5].

БАС є гетерогенним багатофакторним захворюванням, у патогенезі якого взаємодіють різні фактори:

генетичні, ексайтотоксичність, оксидативний стрес, нейрозапалення, мітохондріальна дисфункція, утворення білкових агрегатів, порушення процесів аутофагії, аксонального транспорту та посттранскрипційної модифікації рибонуклеїнової кислоти [6—15].

2. Теоретичне обґрунтування методу та світовий досвід

Клітини строми кісткового мозку (КСКМ) є негематопоеетичними стромальними клітинами, які містяться переважно у речовині кісткового мозку, а також у жировій та інших тканинах. Їхня класична роль — підтримувати кровотворення та продукування клітин мезодермального походження. Дослідження показали, що КСКМ мають імуномодулюючу і нейротрофічну дію [16—21, 41]. У доклінічних дослідженнях було показано, що внутрішньовенне та інтратекальне введення КСКМ пригнічує експериментальний аутоімунний енцефаломієліт і підтримує ремієлінізацію після травми хребта, ішемії мозку або індукованої демієлінізації [22—31]. Деякі невеликі, переважно відкриті, клінічні випробування повідомили ознаки сприятливих ефектів лікування КСКМ при інсульті, мультисистемній атрофії, розсіяному склерозі (РС) та БАС [30—38]. У дослідженні, фаза II, метою якого було оцінити здійсненність, безпеку та імунологічні ефекти інтратекального та внутрішньовенного введення аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин (також званих мезенхімальними стромальними клітинами) у пацієнтів з РС та БАС, комбіноване інтратекальне та внутрішньовенне введення використовували для потенціювання терапевтичного ефекту завдяки надходженню КСКМ до центральної

нервової системи як через спинномозкову рідину, так і велике коло кровообігу. Введені КСКМ, які були мічені суперпарамагнітним ферум оксидом, можна було візуалізувати за допомогою магнітно-резонансної томографії у потиличних рогах шлуночків, мозкових оболонках, субарахноїдальному просторі та спинному мозку, що вказує на можливу міграцію введених КСКМ у ці ділянки. Результати дослідження підтвердили, що трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин у хворих на РС і БАС є клінічно здійсненою і відносно безпечною процедурою, що спричиняє негайний імунomodуючий та стійкі клінічні позитивні ефекти [32]. Було доведено, що інтратекальне введення — більш ефективне, ніж внутрішньовенне. Максимальний позитивний ефект зберігався протягом 1—3 місяців після введення [32, 37—40]. Світові дослідження показали, що інтратекальне та внутрішньовенне введення КСКМ у хворих на БАС та РС були безпечними та мали позитивний клінічний ефект [32, 42—45].

3. Критерії включення в програму терапії КСКМ

1. Встановлений діагноз БАС (Ель-Ескоріальські критерії, 2015).
2. Вік пацієнтів — від 18 до 65 років.
3. Інвалідизація за шкалою ALSFRS-R ≤ 32 балів.
4. Негативний результат тестування на ВІЛ-інфекцію, віруси гепатиту В, С.
5. Підписання інформованої згоди на участь в програмі терапії КСКМ.

4. Критерії виключення

1. Пацієнти, які не підпадають під Ель-Ескоріальські критерії 2015.
2. Інвалідизація за шкалою ALSFRS-R > 32 балів.
3. Пацієнти, які страждають на серйозну серцеву, дихальну, ниркову або печінкову недостатність або інші захворювання, які будуть заважати брати участь в програмі терапії КСКМ.
4. Пацієнти з активними інфекціями.
5. Пацієнти з когнітивним зниженням, які не здатні зрозуміти та підписати інформовану згоду, та пацієнти, які не можуть фізично підписати інформовану згоду.
6. Вагітність та годування грудьми.

5. Методика терапії КСКМ

Спосіб використання методики складається з декількох етапів:

1) Забір у пацієнта кістково-губчатого трансплантата здійснюють в умовах операційної, з дотриманням усіх правил асептики та антисептики та умов збереження біоматеріалу, у вигляді операції відкритої біопсії клубової кістки, операцію проводять під місцевою анестезією (лідокан, новокаїн) з застосуванням заспокійливих засобів. До проведення забору всі пацієнти мають бути обстежені на ВІЛ-інфекцію, віруси гепатиту В та С.

2) Біотехнологічне виокремлення та розмноження клітин строми кісткового мозку людини виконують в умовах лабораторії ТОВ «Біоцел».

3) Трансплантація КСКМ, індукованих у нервові клітини, в умовах операційної (маніпуляційної) за допомогою ендолюмбального введення. Під час першого введення пацієнт отримує 1×10^6 млн клітин на кілограм маси тіла, інтратекально (через стандартну люмбальну пункцію). Наступні введення планують з інтервалами 6 місяців. Кількість введень залежить від переносимості/ефективності лікування, в середньому два на рік [30, 32].

6. Оцінка ефективності лікування

1. Динаміка клініко-неврологічного стану пацієнта.
2. Прогресування інвалідизації за шкалою ALSFRS-R.
3. Оцінка рівня легких ланцюгів нейрофіламентів у крові та лікворі.

7. Очікувані небажані явища

Згідно з даними світових досліджень, серйозних небажаних явищ під час проведення терапії КСКМ не спостерігалось. Усі небажані явища були пов'язані з інтратекальним або комбінованим введенням КСКМ, мали транзиторний характер та зникали протягом 1—7 днів.

Серед потенційних небажаних явищ можна очікувати:

1. Запальні захворювання оболонок і мозкових структур, періостити, остеомієліти, абсцеси, які можуть виникнути у разі неправильного виконання хірургічних маніпуляцій, при порушенні правил асептики та антисептики;
2. Постпункційний головний біль, біль у спині у місці введення;
3. Підвищення температури тіла до субфебрильних величин.

8. Очікувані результати

Перспективною сильною стороною цієї методики є застосування терапії КСКМ при БАС. У результаті проведення курсу терапії очікується стабілізація патологічного процесу, можливий регрес інвалідизації (за шкалою ALSFRS-R).

Список використаної літератури

1. Волошина Н. П. Бічний аміотрофічний склероз : науково-методичне видання / Н. П. Волошина, О. В. Єгоркіна, І. К. Гапонов, О. В. Горбунов. Київ : Європа прінт, 2010. 32 с.
2. Егоркіна О. В. Боковой амиотрофический склероз: основные современные направления в лечении / О. В. Егоркіна, Н. П. Волошина, В. В. Гапонов // Міжнародний неврологічний журнал. 2008. № 6(22). С. 95—103.
3. Боковой амиотрофический склероз : руководство для врачей / под ред. И. А. Завалишина. Москва : Евразия+, 2007. 447 с.
4. Волошина Н. П. Дискуссионные вопросы терапии бокового амиотрофического склероза / Н. П. Волошина, О. В. Егоркіна // Журнал НейроNews. 2009. № 6 (17). С. 15—17; № 7(18). 2009. С. 21—25 (продолжение).
5. Majoor-Krakauer D. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis / D. Majoor-Krakauer, P. J. Willems, A. Hofman //

Clin. Genet. 2003. 63 (2). P. 83—101. DOI: 10.1046/j.0009-9163.2002.00001.x.

6. Молекулярные механизмы развития болезни двигательного нейрона / С. А. Скворцова, С. А. Лимборская, К. В. Соколов, Г. Н. Левицкий // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005. Т. 102. № 4. С. 68—76.

7. Al-Chalabi A. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time / A. Al-Chalabi, O. Hardiman // Nat Rev Neurol. 2013. 9(11). P. 617—628. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.203.

8. Васенина Е. Е. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии / Е. Е. Васенина О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013. № 3(4). С. 39—46.

9. Excitotoxicity in ALS: Overstimulation, or overreaction? / A. E. King, A. Woodhouse, M. T. Kirkcaldie, J. C. Vickers // Exp Neurol. 2016. 275. Pt 1. P. 162—71. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.09.019.

10. Bräuer S. Prion-like properties of disease-relevant proteins in amyotrophic lateral sclerosis / S. Bräuer, V. Zimyanin, A. Hermann // J Neural Transm (Vienna). 2018. 125(4). P. 591—613. DOI: 10.1007/s00702-018-1851-y.

11. Ramesh N. Autophagy dysregulation in ALS: When protein aggregates get out of hand / N. Ramesh, U. B. Pandey // Front Mol Neurosci. 2017. 10. P. 263. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00263.

12. Protective and toxic neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis / K. G. Hooten, D. R. Beers, W. Zhao [et al.] // Appel Neurotherapeutics. 2015. 12(2). P. 364—375. DOI: 10.1007/s13311-014-0329-3.

13. Ugras S. E. RNA-binding proteins in amyotrophic lateral sclerosis and neurodegeneration / S. E. Ugras, J. Shorter // Neurol Res Int. 2012: 432780. DOI: 10.1155/2012/432780.

14. De Vos K. J. Neurobiology of axonal transport defects in motor neuron diseases: Opportunities for translational research? / K. J. De Vos, M. Hafezparast // Neurobiol Dis. 2017. 105. P. 283—299. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.02.004.

15. Smith E. F. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis / E. F. Smith, P. J. Shaw, K. J. De // Vos Neurosci Lett. 2017 Jun 30. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.06.052.

16. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck [et al.] // Science. 1999. 284. P. 143—147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143.

17. Human mesenchymal stem cells express neural genes, suggesting a neural predisposition / N. R. Blondheim, Y. S. Levy, T. Ben-Zur [et al.] // Stem Cells Dev. 2006. 15. P. 141—164. DOI: 10.1089/scd.2006.15.141.

18. Kassis I. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection / I. Kassis, A. Vankin-Dembinsky, D. Karussis // Curr Stem Cell Res Ther. 2011. 6. P. 63—68. DOI: 10.2174/157488811794480762.

19. Uccelli A. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? / A. Uccelli, V. Pistoia, L. Moretta // Trends Immunol. 2007. 28. P. 219—226. DOI: 10.1016/j.it.2007.03.001.

20. Ben-Hur T. Immunomodulation by neural stem cells / T. Ben-Hur // J Neurol Sci. 2008. 265. P. 102—104. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.007.

21. Nauta A. J. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells / A. J. Nauta, W. E. Fibbe // Blood. 2007. 110. P. 3499—3506. DOI: 10.1182/blood-2007-02-069716.

22. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis / I. Kassis, N. Grigoriadis, B. Gowda-Kurkalli [et al.] // Arch Neurol. 2008. 65. P. 753—761. DOI: 10.1001/archneur.65.6.753.

23. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy / E. Zappia,

S. Casazza, E. Pedemonte [et al.] // Blood. 2005. 106. P. 1755—1761. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1496.

24. Uccelli A. Mesenchymal stem cells in health and disease / A. Uccelli, L. Moretta, V. Pistoia // Nat Rev Immunol. 2008. 8. P. 726—736. DOI: 10.1038/nri2395.

25. Clinical and pathological effects of intrathecal injection of mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in an experimental model of multiple sclerosis / V. K. Harris, Q. J. Yan, T. Vyshkina [et al.] // J Neurol Sci. 2012. 313. P. 167—177. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.036.

26. Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases / A. Uccelli, A. Laroni, M. S. Freedman // Lancet Neurol. 2011. 10. P. 649—656. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70121-1.

27. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis / S. Pluchino, A. Quattrini, E. Brambilla [et al.] // Nature. 2003. 422: 688—94. DOI: 10.1038/nature01552.

28. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates / S. Pluchino, E. Blezer, S. Amadio [et al.] // Ann Neurol. 2009. 66. P. 343—354. DOI: 10.1002/ana.21745.

29. Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis / T. Ben-Hur, O. Einstein, R. Mizrahi-Kol [et al.] // Glia. 2003. 41. P. 73—80. DOI: 10.1002/glia.10159.

30. Karussis D. Clinical experience with stem cells and other cell therapies in neurological diseases / D. Karussis, P. Petrou, I. Kassis // J Neurol Sci. 2013. 324. P. 1—9. DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.031.

31. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats / J. Chen, Y. Li, L. Wang [et al.] // J Neurol Sci. 2001. 189. P. 49—57. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00557-3.

32. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis / D. Karussis, C. Karageorgiou, A. Vankin-Dembinsky [et al.] // Arch Neurol. 2010. 67. P. 1187—1194. DOI: 10.1001/archneurol.2010.248.

33. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy / P. H. Lee, J. E. Lee, H. S. Kim [et al.] // Ann Neurol. 2012. 72. P. 32—40. DOI: 10.1002/ana.23612.

34. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase 1/2 and 2a clinical trials / P. Petrou, Y. Gothelf, Z. Argov [et al.] // JAMA Neurol. 2016. 73. P. 337—344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4321.

35. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, biomarker results / J. D. Berry, M. E. Cudkovic, A. J. Windebank [et al.] Neurology. 2019. 93. P. 2294—2305. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008620.

36. Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases / D. Karussis, I. Kassis, B. G. Kurkalli, S. Slavin // J Neurol Sci. 2008. 265. P. 131—135. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.005.

37. Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: analysis of phase 1 and 2 trials / J. D. Glass, V. S. Hertzberg, N. M. Boulis [et al.] // Neurology. 2016. 87. P. 392—400. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002889.

38. Волошина Н. П., Васильевский В. В., Микулинский Ю. Е., Щегельская Е. А. Аутотерапия клетками стромы костного мозга (КСКМ), индуцированными в нервные, больных с хроническими заболеваниями ЦНС (рассеянный склероз,

болезнь Паркинсона) // Український нейрохірургічний журнал. 2003. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/autoterapiya-kletkami-stromy-kostnogo-mozga-indutsirovannyimi-v-nervnye-bolnyh-s-hronicheskimi-zabolevaniyami-tsns-rasseyannyi-sklerozy>.

39. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion / E. Eggenhofer, V. Benseler, A. Kroemer [et al.] // *Front Immunol*. 2012. 3. P. 297. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297.

40. Волошина Н. П., Васильовський В. В., Мікулінський Ю. Ю., Щегельська О. А. / Патент UA 68711 А. «Спосіб лікування хворих на розсіяний склероз» від 02.10.2003. Київ. Укрпатент.

41. Волошина Н.П. Этические вопросы в лечении больных рассеянным склерозом (аутотерапия стромальными клетками костного мозга, индуцированными в нервные) / Н. П. Волошина, В. В. Васильовский // *Культура народов Причерноморья*. 2004. № 56. Т. 2. С. 185—186.

42. Karussis D. The potential use of stem cells in multiple sclerosis: an overview of the preclinical experience / D. Karussis, I. Kassir // *Clin Neurol Neurosurg*. 2008. 110. P. 889—896. DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.02.008.

43. 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 / O. Fernandez, G. Izquierdo, V. Fernandez [et al.] // *PLoS ONE*. 2018. 13: e0195891. DOI: 10.1371/journal.pone.0195891.

44. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis / S. Lulufri, M. Sepulveda, Y. Blanco [et al.] // *PLoS ONE*. 2014. 9: e113936. DOI: 10.1371/journal.pone.0113936.

45. Safety and Clinical Effects of Mesenchymal Stem Cells Secreting Neurotrophic Factor Transplantation in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results of Phase 1/2 and 2a Clinical Trials / P. Petrou, Y. Gothelf Z. Argov [et al.] // *JAMA Neurol*. 2016 Mar. 73(3). P. 337—344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4321.

References

1. Voloshyna N. P., Yehorkina O. V., Haponov I. K., Horbunov O. V. Bichnyi amiotrofichnyi skleroz : naukovo-metodychne vydannia. Kyiv : Yevropa print, 2010. 32 s.

2. Egorkina O. V., Voloshina N. P., Gaponov I. K. Bokovoy amiotroficheskii skleroz: osnovnyie sovremennyye napravleniya v lechenii. Mizhnarodnyi nevrologichnyi zhurnal. 2008. No. 6(22). S. 95—103. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7569>.

3. Bokovoy amiotroficheskii skleroz : rukovodstvo dlya vrachey / pod red. I. A. Zavalishina. Moskva : Evraziya, 2007. 447 s.

4. Voloshina N. P., Egorkina O. V. Diskussionnyie voprosy terapii bokovogo amiotroficheskogo. Zhurnal NeyroNews. 2009. No. 6 (17). S. 15—17; No. 7(18). 2009. S. 21—25 (prodolzhenie).

5. Majoor-Krakauer D., Willems P. J., Hofman A. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral. Clin. Genet. 2003. 63 (2). P. 83—101. DOI: 10.1046/j.0009-9163.2002.00001.x.

6. Skvortsova C. A., Limborskaya S. A., Sokolov K. B., Levitskiy G. H. Molekulyarnyye mehanizmy razvitiya bolezni dvigatel'nogo neyrona. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C. C. Korsakova. 2005. T. 102. No. 4. C. 68—76.

7. Al-Chalabi A., Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. Nat Rev Neurol. 2013. 9(11). P. 617—628. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.203.

8. Vasenina E. E., Levin O. S. Okislitel'nyy stress v patogeneze neyrodegenerativnykh zabolevaniy: vozmozhnosti. Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii. 2013. No. 3(4). S. 39—46.

9. A. E. King, Woodhouse A., Kirkcaldie M. T., Vickers J. C. Excitotoxicity in ALS: Overstimulation, or overreaction? Exp Neurol. 2016. 275. Pt 1. P. 162—71. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.09.019.

10. Bräuer S., Zimyanin V., Hermann A. Prion-like properties of disease-relevant proteins in amyotrophic lateral sclerosis. J Neural Transm (Vienna). 2018. 125(4). P. 591—613. DOI: 10.1007/s00702-018-1851-y.

11. Ramesh N., Pandey U. B. Autophagy dysregulation in ALS: When protein aggregates get out of hand. Front Mol Neurosci. 2017. 10. P. 263. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00263.

12. Hooten, K.G., Beers, D.R., Zhao, W. et al. Protective and toxic neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis. Appl Neurotherapeutics. 2015. 12(2). P. 364—375. DOI: 10.1007/s13311-014-0329-3.

13. Ugras S. E., Shorter J. RNA-binding proteins in amyotrophic lateral sclerosis and neurodegeneration. Neurol Res Int. 2012: 432780. DOI: 10.1155/2012/432780.

14. De Vos K. J., Hafezparast M. Neurobiology of axonal transport defects in motor neuron diseases: Opportunities for translational research? Neurobiol Dis. 2017. 105. P. 283—299. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.02.004.

15. Smith E. F., Shaw P. J., De K. J. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. Vos Neurosci Lett. 2017 Jun 30. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.06.052.

16. Pittenger M. F., Mackay A. M., Beck S. C. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999. 284. P. 143—147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143.

17. Blondheim NR, Levy YS, Ben-Zur T, Burshtein A, Chertlow T, Kan I, Barzilai R, Bahat-Stromza M, Barhum Y, Bulvik S, Melamed E, Offen D. Human mesenchymal stem cells express neural genes, suggesting a neural predisposition. Stem Cells Dev. 2006. 15. P. 141—164. DOI: 10.1089/scd.2006.15.141.

18. Kassir I., Vaknin-Dembinsky A., Karussis D. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection. Curr Stem Cell Res Ther. 2011. 6. P. 63—68. DOI: 10.2174/157488811794480762.

19. Uccelli A., Pistoia V., Moretta L. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? Trends Immunol. 2007. 28. P. 219—226. DOI: 10.1016/j.it.2007.03.001.

20. Ben-Hur T. Immunomodulation by neural stem cells. J Neurol Sci. 2008. 265. P. 102—104. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.007.

21. Nauta A. J., Fibbe W. E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. Blood. 2007. 110. P. 3499—3506. DOI: 10.1182/blood-2007-02-069716.

22. Kassir I., Grigoriadis N., Gowda-Kurkalli B. et al. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. Arch Neurol. 2008. 65. P. 753—761. DOI: 10.1001/archneur.65.6.753.

23. Zappia E., Casazza S., Pedemonte E. et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. Blood. 2005. 106. P. 1755—1761. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1496.

24. Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat Rev Immunol. 2008. 8. P. 726—736. DOI: 10.1038/nri2395.

25. Harris V. K., Yan Q. J., Vyshkina T. et al. Clinical and pathological effects of intrathecal injection of mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in an experimental model of multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2012. 313. P. 167—177. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.036.

26. Uccelli A., Laroni A., Freedman M. S. Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases. Lancet Neurol. 2011. 10. P. 649—656. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70121-1.

27. Pluchino S., Quattrini A., Brambilla E. et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model

of multiple sclerosis. *Nature*. 2003. 422: 688—94. DOI: 10.1038/nature01552.

28. Pluchino S, Gritti A, Blezer E, Amadio S, Brambilla E, Borsellino G, Cossetti C, Del Carro U, Comi G, 't Hart B, Vescovi A, Martino G. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates. *Ann Neurol*. 2009. 66. P. 343—354. DOI: 10.1002/ana.21745.

29. Ben-Hur T., Einstein O., Mizrahi-Kol R. et al. Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia*. 2003. 41. P. 73—80. DOI: 10.1002/glia.10159.

30. Karussis D., Petrou P., Kassir I. Clinical experience with stem cells and other cell therapies in neurological diseases. *J Neurol Sci*. 2013. 324. P. 1—9. DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.031.

31. J. Chen, Y. Li, L. Wang et al. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *J Neurol Sci*. 2001. 189. P. 49—57. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00557-3.

32. D. Karussis, C. Karageorgiou, A. Vaknin-Dembinsky et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2010. 67. P. 1187—1194. DOI: 10.1001/archneurol.2010.248.

33. P. H. Lee, J. E. Lee, H. S. Kim et al. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol*. 2012. 72. P. 32—40. DOI: 10.1002/ana.23612.

34. P. Petrou, Y. Gothelf, Z. Argov et al. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase 1/2 and 2a clinical trials. *JAMA Neurol*. 2016. 73. P. 337—344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4321.

35. J. D. Berry, M. E. Cudkovic, A. J. Windebank et al. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, biomarker results. *Neurology*. 2019. 93. P. 2294—2305. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008620.

36. D. Karussis, I. Kassir, B. G. Kurkalli, S. Slavin, Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci*. 2008. 265. P. 131—135. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.005.

37. J. D. Glass, V. S. Hertzberg, N. M. Boulis et al. Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: analysis

of phase 1 and 2 trials. *Neurology*. 2016. 87. P. 392—400. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002889.

38. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Mikulinskiy Yu. E., Schegelskaya E. A. Autoterapiya kletkami stromy kostnogo mozga (KSKM), indutsirovannymi v nervnyie, bolnyih s hronicheskimi zabollevaniyami TsNS (rasseyannyi skleroz, bolezni Parkinsona). *Ukrainskyi neirokhirurhichnyi zhurnal*. 2003. No. 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/autoterapiya-kletkami-stromy-kostnogo-mozga-indutsirovannymi-v-nervnyie-bolnyih-s-hronicheskimi-zabollevaniyami-tsns-rasseyannyi-skleroz>.

39. E. Eggenhofer, V. Benseler, A. Kroemer et al. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol*. 2012. 3. P. 297. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297.

40. Voloshyna N. P., Vasylovskiy V. V., Mikulynskiy Yu. Yu., Shchegelska O. A. / Patent UA 68711 A. «Sposib likuvannia khvorykh na rozsiiani skleroz» vid 02.10.2003. Kyiv. Ukrpatent.

41. Voloshina N.P., Vasilovskiy V. V. Eticheskies voprosy v lechenii bolnyih rasseyannym sklerozom (autoterapiya stromalnymi kletkami kostnogo mozga, indutsirovannymi v nervnyie). *Kultura narodov Prichernomorya*. 2004. No. 56. T. 2. S. 185—186.

42. Karussis D., Kassir I. The potential use of stem cells in multiple sclerosis: an overview of the preclinical experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008. 110. P. 889—896. DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.02.008.

43. O. Fernandez, G. Izquierdo, V. Fernandez 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: e0195891. DOI: 10.1371/journal.pone.0195891.

44. S. Llufrui, M. Sepulveda, Y. Blanco et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 2014. 9: e113936. DOI: 10.1371/journal.pone.0113936.

45. P. Petrou, Y. Gothelf, Z. Argov et al. Safety and Clinical Effects of Mesenchymal Stem Cells Secreting Neurotrophic Factor Transplantation in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results of Phase 1/2 and 2a Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2016 Mar. 73(3). P. 337—344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4321.

Надійшла до редакції 30.12.2021