

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

**ПРОТОКОЛ
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СПЕКТР ОПТИКОМІЄЛІТ-АСОЦІЙОВАНИХ РОЗЛАДІВ
ВВЕДЕННЯМ КЛІТИН СТРОМИ КІСТКОВОГО МОЗКУ В УМОВАХ
ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

Діагноз: Захворювання зі спектра оптикомієліт-асоційованих розладів (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD).

Код за МКХ 10: G36.0

Категорія пацієнтів: хворі на оптикомієліт-асоційовані розлади.

Протокол призначений для лікарів, які лікують пацієнтів з NMOSD.

Мета протоколу: створення алгоритму терапії NMOSD методом введення клітин строми кісткового мозку, уповільнення прогресування захворювання, зменшення інвалідизації хворих на NMOSD.

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

Василюк 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

Нейрооптикомієліт (NMOSD), або хвороба Девіка, — це аутоімунне захворювання, яке переважно характеризується розвитком невритів зорового нерва та поперечного мієліту [1—5].

Погляди на місце цього захворювання в класифікації нервових хвороб — суперечливі. Частина вчених дотримувалася думки, згідно з якою хвороба Девіка є особливим видом розсіяного склерозу (РС) зі специфічною локалізацією вогнищ ураження білої речовини, інша — однією з форм гострого розсіяного енцефаломієліту, а деякі клініцисти та вчені вважали NMOSD окремою нозологічною одиницею у системі нервових хвороб. Однак після того, як було виявлено, що у 50 % пацієнтів є антитіла до аквапорину-4 (АП4), або АП4-IgG, погляди на місце цієї патології у класифікації кардинально змінилися [6].

Вивчення захворюваності та поширеності NMOSD є складним завданням через те, що протягом багатьох років NMOSD вважали формою РС, а «зорові» та «спінальні» прояви — частиною картини РС, та багато пацієнтів з проявами NMOSD, навіть без проявів осередкового ураження мозку за даними нейровізуалізації, проходили лікування як пацієнти з РС [2—5, 8, 9]. Деякі препарати, що використовують в терапії РС — інтерферони- β , фінголімод, наталіумаб, у разі призначення пацієнтам з нейрооптикомієлітом і NMOSD можуть призводити до погіршення стану. Тому правильна постановка діагнозу є дуже важливою при виборі терапії.

Єдиним препаратом для лікування NMOSD на сьогодні є Сатраліумаб — гуманізоване моноклональне антитіло та єдина схвалена терапія, націлена на рецептор інтерлейкіну-6, що призводить

до пригнічення його активності. Але, FDA схвалено застосування сатраліумабу тільки для пацієнтів із підтвердженими антитілами до аквапорину-4.

Випадки захворювання на NMOSD зареєстровані в усьому світі, проте спостерігається вища його поширеність у країнах Азії. Є лише кілька популяційних досліджень, присвячених поширеності та захворюваності на NMOSD, проведених у деяких країнах Європи, Південної Америки та Азії. Зокрема, згідно з дослідженням, проведеним 2011 року у Данії, захворюваність на NMOSD становила 0,4 на 100 тис. населення, а поширеність — 4,4 на 100 тис. Дослідження в інших країнах виявили такі показники поширеності: 0,5 на 100 тис. — у Кубинській Республіці, 1,0 на 100 тис. — у Мексиці, 1,4—2,8 на 100 тис. — у США [1, 10]. Середня поширеність захворювання становить 0,3—4,4 особи на 100 тис. населення. Середній вік початку захворювання — вищий порівняно з РС і становить 35—45 років [3]. Вік дебюту варіює, зі зниженням захворюваності після 50 років. Жінки хворіють набагато частіше (85 % випадків), ніж чоловіки. Співвідношення захворюваності жінок та чоловіків становить 2,5 : 1 [8]. Досить часто нейрооптикомієліт (50—70 %) поєднується з іншими аутоімунними захворюваннями — синдромом Шегрена, системним червоним вовчаком, аутоімунним тиреоїдитом та ін.

Сьогодні з урахуванням патоморфологічних змін нервової тканини при NMOSD це захворювання відносять до групи астроцитопатій з вторинною демієлінізацією, на противагу РС, який вважають первинним демієлінізуючим захворюванням. На ґрунті численних досліджень запропоновано патогенетичну модель, ключову роль у якій відводять АП4-IgG. Зокрема, в одному з досліджень ученим вдалося

індукувати типове для NMOSD ураження нервової системи у мишей за допомогою введення імуноглобуліну із сироватки крові серопозитивного за АП4-IgG пацієнта у головний мозок тварин [7, 11]. Через тиждень після введення в нервову тканину мишей спостерігалися характерні для NMOSD патогістологічні знахідки. Значимість АП4-IgG у патогенезі захворювання підтверджена також у дослідженнях за участю людей. Наприклад, у двох із них було показано, що пацієнти з вищим рівнем титру АП4-IgG мають більший об'єм ураження спинного мозку (за даними магнітно-резонансної томографії) та більшу активність хвороби порівняно з пацієнтами з нижчим рівнем титру цих антитіл [12, 13]. Також виявлено, що пацієнти з високим рівнем титру цього імуноглобуліну мають підвищений ризик розвитку повної втрати зору та утворення великих вогнищ ураження головного мозку (за даними радіологічного дослідження) [13]. З огляду на дані цих та інших досліджень, сьогодні розглядається схема патогенезу NMOSD, згідно з якою АП4-IgG, який циркулює в плазмі крові, проникає через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і зв'язується з іонними каналами, розташованими на відростках астроцитів, що спричиняє певні процеси: комплемент-опосередковане ушкодження, лейкоцитарну інфільтрацію, що призводить до некрозу астроцитів [11, 13]. Це, у свою чергу, веде до вторинного пошкодження та смерті олігодендроцитів і, як наслідок, вторинної демієлінізації, що в врешті-решт призводить до некрозу нейронів, тобто до нейродегенерації [12, 13].

2. Теоретичне обґрунтування методу та світовий досвід

Клітини строми кісткового мозку (КСКМ) є негематопоетичними 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 [14—19]. 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 [20]. Деякі невеликі, переважно відкриті, клінічні випробування повідомили ознаки сприятливих ефектів лікування КСКМ при інсульті, мультисистемній атрофії, РС та бічному аміотрофічному склерозі [21—34]. У дослідженні, що ґрунтувалося на даних, отриманих під час досліджування експериментального аутоімунного енцефаломієліту, 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-ре-

зонансної томографії у потиличних рогах шлуночків, мозкових оболонках, субарахноїдальному просторі та спинному мозку, що вказує на можливу міграцію введених КСКМ у ці ділянки [32]. Під час проведення подвійного сліпого дослідження фази II, де вивчали ефективність трансплантації КСКМ при прогресуючому РС, показано, що аутологічна інтратекальна трансплантація КСКМ була безпечною і спричиняла стійкі клінічні позитивні ефекти. Було виявлено, що інтратекальне введення є більш ефективним, ніж внутрішньовенне. Максимальний позитивний ефект зберігався протягом 1—3 місяців після введення [33—40]. Світові дослідження показали, що інтратекальне та внутрішньовенне введення КСКМ у хворих на РС було безпечним та мало позитивний клінічний ефект [31—39, 41—44].

3. Критерії включення в програму терапії КСКМ

1. Встановлений діагноз NMOSD відповідно до міжнародних діагностичних консенсусних критеріїв COAP 2015 р. [2].

2. Вік пацієнтів — від 18 до 65 років.

3. Інвалідизація за розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale — EDSS) від 3,5 до 7,5 балів.

4. Немає ефекту від попереднього лікування або неможливість проведення терапії.

5. Немає ВІЛ-інфекції, вірусів гепатиту В, С.

6. Підписання інформованої згоди на участь в програмі терапії КСКМ.

4. Критерії виключення

1. Пацієнти, які не підпадають під міжнародні діагностичні консенсусні критерії COAP 2015 р.

2. Інвалідизація за EDSS < 3,5 та > 7,5 балів.

3. Пацієнти, які страждають на серйозну серцеву, ниркову або печінкову недостатність або інші захворювання, які будуть заважати брати участь у 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 всіх 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, гепатити 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 введення залежить від переносимості/ефективності лікування, в середньому два на рік [27, 43].

6. Оцінка ефективності лікування

1. Динаміка клініко-неврологічного стану пацієнта.
2. Кількість загострень NMSOD з урахуванням тривалості і важкості та часу до першого загострення.
3. Прогресування інвалідизації за шкалою EDSS.
4. Функціональна оцінка за шкалою функціональних систем (Functional system, FS) (Kurtzke J. F., 1983).
5. Кількість, поширеність і активність вогнищ на магнітно-резонансної томографії; вираженість атрофічних змін.
6. 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 захворюваннях зі спектра оптикомієліт-асоційованих розладів за умов неефективності або неможливості застосування препаратів обох ланок терапії.

У результаті проведення курсу терапії очікується стабілізація патологічного процесу, зменшення кількості загострень, регрес неврологічної симптоматики (за шкалою EDSS), а також стабілізація МР-томографічної картини захворювання.

Список використаної літератури

1. Modi G. Demyelinating disorder of the central nervous system occurring in black South Africans // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001. Vol. 7. No. 4. P. 500—505.
2. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders / D. M. Wingerchuk, B. Banwell, J. Bennett [et al.] // *Neurology*. 2015. 85(2). P. 177—189. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.

3. Заболевания спектра оптиконевромиелита: Обзор современных данных и собственные клинические наблюдения / В. А. Яворская, А. В. Гребенюк, Ю. В. Северин, В. М. Кривчун / *Georgian Medical News*. 2019. № 6 (291). С. 74—81. URL: https://cdn.website-editor.net/480918712df344a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V291_N6_June_2019.pdf.

4. Wingerchuk D. M. The spectrum of neuromyelitis optica // *The Lancet Neurology*. 2007. Vol. 6, no. 9. P. 805—815.

5. Jarius S. The history of neuromyelitis optica / S. Jarius, B. Wildemann // *Journal of neuroinflammation* 2013. Vol. 10, no. 1. P. 797.

6. Lennon V. A. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis // *The Lancet*. 2004. Vol. 364, no. 9451. P. 2106—2112.

7. Lennon V. A. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel // *Journal of Experimental Medicine*. 2005. Vol. 202, no. 4. P. 473—477.

8. Wingerchuk D. M. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) / D. M. Wingerchuk, B. G. Weinshenker // *Handbook of clinical neurology*. Elsevier. 2014. Vol. 122. P. 581—599.

9. Drori T. Diagnosis and classification of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) / T. Drori, J. Chapman // *Autoimmunity reviews*. 2014. Vol. 13, 4—5. P. 531—533.

10. Asgari N. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians // *Neurology*. 2011. Vol. 76, no. 18. P. 1589—1595.

11. Saadoun S. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice // *Brain*. 2010. Vol. 133, Issue 2. P. 349—361. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awp309>.

12. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica / S. Jarius, F. Aboul-Enein, P. Waters [et al.] // *Brain*. 2008. Vol. 131 (11). P. 3072—3080. DOI: 10.1093/brain/awn240.

13. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre / T. Takahashi, K. Fujihara, I. Nakashima [et al.] // *Brain*. 2007. Vol. 130 (5). P. 1235—1243. DOI: 10.1093/brain/awm062.

14. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck [et al.] // *Science*. 1999. 284(5411). P. 143—147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143.

15. Human mesenchymal stem cells express neural genes, suggesting a neural predisposition / N. R. Blondheim, Y. S. Levy, T. A. Ben-Zur [et al.] // *Stem Cells Development*. 2006. Vol. 15, No. 2 P. 141—164. DOI: 10.1089/scd.2006.15.141.

16. Kassis I. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection / I. Kassis, A. Vaknin-Dembinsky, D. Karussis // *Curr Stem Cell Res Ther*. 2011. 6 (1). P. 63—68. DOI: 10.2174/157488811794480762.

17. Uccelli A. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? / A. Uccelli, V. Pistoia, L. Moretta // *Trends Immunol*. 2007. 28 (5). P. 219—226. DOI: 10.1016/j.it.2007.03.001.

18. Ben-Hur T. Immunomodulation by neural stem cells // *J Neurol Sci*. 2008. 265 (1—2). P. 102—104. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.007.

19. Nauta A. J. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells / A. J. Nauta, W. E. Fibbe // *Blood*. 2007. 110 (10). P. 3499—3506. DOI: 10.1182/blood-2007-02-069716.

20. 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 (6). P. 753—761. DOI: 10.1001/archneur.65.6.753.

21. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy / E. Zappia, S. Casazza, E. Pedemonte [et al.] // *Blood*. 2005. Vol. 106, Issue 5. P. 1755—1761. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1496.

22. Uccelli A. Mesenchymal stem cells in health and disease / A. Uccelli, L. Moretta, V. Pistoia // *Nat Rev Immunol*. 2008. No. 8. P. 726—736. DOI: 10.1038/nri2395.

23. 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 (1-2). 167—177. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.036.
24. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis / Pluchino S., Quattrini A., Brambilla E. [et al.] // *Nature.* 2003. 422: 688—94. DOI: 10.1038/nature01552.
25. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates / Pluchino S., Gritti A., Blezer E. [et al.] // *Ann Neurol.* 2009. 66: 343—54. DOI: 10.1002/ana.21745.
26. 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. No. 41. P. 73—80. DOI: 10.1002/glia.10159.
27. Karussis D. Clinical experience with stem cells and other cell therapies in neurological diseases / D. Karussis, P. Petrou, I. Kassiss // *J Neurol Sci.* 2013. 324 (1-2). P. 1—9. DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.031.
28. 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 (1-2). P. 49—57. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00557-3.
29. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis / D. Karussis, C. Karageorgiou, A. Vaknin-Dembinsky [et al.] // *Arch Neurol.* 2010. No. 67 (10). P. 1187—1194. DOI: 10.1001/archneurol.2010.248.
30. 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. Vol. 72, Issue 1. P. 32—40. DOI: 10.1002/ana.23612.
31. 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 (3). P. 337—344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4321.
32. Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases / D. Karussis, I. Kassiss, B. G. Kurkalli, S. Slavin // *J Neurol Sci.* 2008. Vol. 265, Issues 1—2. P. 131—135. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.005.
33. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, biomarker results / Berry J. D., Cudkowicz M. E., Windebank A. J. [et al.] // *Neurology.* 2019. 93 (24): e2294—e2305. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008620.
34. 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 (4). P. 392—400. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002889.
35. Phase I trial of intrathecal mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in progressive multiple sclerosis / V. K. Harris, J. Stark, T. Vyshkina [et al.] // *EBioMedicine.* 2018. No. 29. P. 23—30. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.02.002.
36. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study / P. M. Connick, C. Crawley, D. J. Webber [et al.] // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11, Issue 2. P. 150—156. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70305-2.
37. 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 (5): e0195891. DOI: 10.1371/journal.pone.0195891.
38. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis / S. Llufrui, M. Sepulveda, Y. Blanco [et al.] // *PLoS ONE.* 2014. 9 (12): e113936. DOI: 10.1371/journal.pone.0113936.
39. Human placenta-derived cells (PDA-001) for the treatment of adults with multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, multiple-dose study / F. D. Lublin, J. D. Bowen, J. Huddlestone [et al.] // *Mult Scler Relat Disord.* 2014. Vol. 3, Issue 6. P. 696—704. DOI: 10.1016/j.msard.2014.08.002.
40. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis / P. Petrou, I. Kassiss, N. Levin [et al.] // *Brain.* 2020. 143 (12). P. 3574—3588. DOI: 10.1093/brain/awaa333.
41. Волошина Н. П., Василовский 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-indutsirovannymi-v-nervnye-bolnyh-s-hronicheskimi-zabolevaniyami-tsns-rasseyanyny-skleroz>.
42. 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. Vol. 3: 297. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297.
43. Волошина Н. П., Василовский В. В., Микулинский Ю. Ю., Щегельська О. А. Патент UA 68711 А. «Спосіб лікування хворих на розсіяний склероз» від 02.10.2003. Київ. Укрпатент.
44. Волошина Н. П. Этические вопросы в лечении больных рассеянным склерозом (аутотерапия стромальными клетками костного мозга, индуцированными в нервные) / Н. П. Волошина, В. В. Василовский // *Культура народов Причерноморья.* 2004. № 56. Т. 2. P. 185—186.

References

1. Modi G. Demyelinating disorder of the central nervous system occurring in black South Africans. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2001. Vol. 7. No. 4. P. 500—505.
2. D. M. Wingerchuk, B. Banwell, J. Bennett et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015. 85(2). P. 177—189. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.
3. Yavorskaya V. A., Grebenyuk A. V., Severin Yu. V., Krivchun V. M. Zabolevaniya spektra optikonevromielita: Obzor sovremennykh danniy i sobstvennyie klinicheskie nablyudeniya. *Georgian Medical News.* 2019. No. 6 (291). S. 74—81. URL: https://cdn.website-editor.net/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V291_N6_June_2019.pdf.
4. Wingerchuk D. M. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology.* 2007. Vol. 6, no. 9. P. 805—815.
5. Jarius S., Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *Journal of neuroinflammation* 2013. Vol. 10, no. 1. P. 797.
6. Lennon V. A. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet.* 2004. Vol. 364, no. 9451. P. 2106—2112.
7. Lennon V. A. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *Journal of Experimental Medicine.* 2005. Vol. 202, no. 4. P. 473—477.
8. Wingerchuk D. M., Weinshenker B. G. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Handbook of clinical neurology.* Elsevier. 2014. Vol. 122. P. 581—599.
9. Drori T., Chapman J. Diagnosis and classification of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Autoimmunity reviews.* 2014. Vol. 13, 4—5. P. 531—533.
10. Asgari N. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology.* 2011. Vol. 76, no. 18. P. 1589—1595.
11. Saadoun S. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces

- neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain*. 2010. Vol. 133, Issue 2. P. 349—361. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awp309>.
12. S. Jarius, F. Aboul-Enein, P. Waters et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. 2008. Vol. 131 (11). P. 3072—3080. DOI: [10.1093/brain/awn240](https://doi.org/10.1093/brain/awn240).
13. T. Takahashi, K. Fujihara, I. Nakashima et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 2007. Vol. 130 (5). P. 1235—1243. DOI: [10.1093/brain/awm062](https://doi.org/10.1093/brain/awm062).
14. M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999. 284(5411). P. 143—147. DOI: [10.1126/science.284.5411.143](https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143).
15. N. R. Blondheim, Y. S. Levy, T. A. Ben-Zur et al. Human mesenchymal stem cells express neural genes, suggesting a neural predisposition. *Stem Cells Development*. 2006. Vol. 15, No. 2. P. 141—164. DOI: [10.1089/scd.2006.15.141](https://doi.org/10.1089/scd.2006.15.141).
16. Kassis I., Vaknin-Dembinsky A., Karussis D. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2011. 6 (1). P. 63—68. DOI: [10.2174/157488811794480762](https://doi.org/10.2174/157488811794480762).
17. Uccelli A., Pistoia V., Moretta L. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? *Trends Immunol*. 2007. 28 (5). P. 219—226. DOI: [10.1016/j.it.2007.03.001](https://doi.org/10.1016/j.it.2007.03.001).
18. Ben-Hur T. Immunomodulation by neural stem cells. *J Neurol Sci*. 2008. 265 (1—2). P. 102—104. DOI: [10.1016/j.jns.2007.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.05.007).
19. Nauta A. J., Fibbe W. E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood*. 2007. 110 (10). P. 3499—3506. DOI: [10.1182/blood-2007-02-069716](https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-069716).
20. I. Kassis, N. Grigoriadis, B. Gowda-Kurkalli et al. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Neurol*. 2008. 65 (6). P. 753—761. DOI: [10.1001/archneur.65.6.753](https://doi.org/10.1001/archneur.65.6.753).
21. E. Zappia, S. Casazza, E. Pedemonte et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood*. 2005. Vol. 106, Issue 5. P. 1755—1761. DOI: [10.1182/blood-2005-04-1496](https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1496).
22. Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2008. No. 8. P. 726—736. DOI: [10.1038/nri2395](https://doi.org/10.1038/nri2395).
23. V. K. Harris, Q. J. Yan, T. Vyshkina 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 (1—2). P. 167—177. DOI: [10.1016/j.jns.2011.08.036](https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.08.036).
24. 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](https://doi.org/10.1038/nature01552).
25. Pluchino S., Gritti A., Blezer E. et al. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates. *Ann Neurol*. 2009. 66: 343—54. DOI: [10.1002/ana.21745](https://doi.org/10.1002/ana.21745).
26. T. Ben-Hur, O. Einstein, R. Mizrahi-Kol et al. Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia*. 2003. No. 41. P. 73—80. DOI: [10.1002/glia.10159](https://doi.org/10.1002/glia.10159).
27. Karussis D., Petrou P., Kassis I. Clinical experience with stem cells and other cell therapies in neurological diseases. *J Neurol Sci*. 2013. 324 (1—2). P. 1—9. DOI: [10.1016/j.jns.2012.09.031](https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.09.031).
28. 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 (1—2). P. 49—57. DOI: [10.1016/s0022-510x\(01\)00557-3](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00557-3).
29. 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. No. 67 (10). P. 1187—1194. DOI: [10.1001/archneur.2010.248](https://doi.org/10.1001/archneur.2010.248).
30. 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. Vol. 72, Issue 1. P. 32—40. DOI: [10.1002/ana.23612](https://doi.org/10.1002/ana.23612).
31. 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 (3). P. 337—344. DOI: [10.1001/jamaneurol.2015.4321](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4321).
32. D. Karussis, I. Kassis, 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. Vol. 265, Issues 1—2. P. 131—135. DOI: [10.1016/j.jns.2007.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.05.005).
33. Berry J. D., Cudkovic M. E., Windebank A. J et al. NuRow, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, biomarker results. *Neurology*. 2019. 93 (24): e2294—e2305. DOI: [10.1212/WNL.00000000000008620](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008620).
34. 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 (4). P. 392—400. DOI: [10.1212/WNL.00000000000002889](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000002889).
35. V. K. Harris, J. Stark, T. Vyshkina et al. Phase I trial of intrathecal mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in progressive multiple sclerosis. *EBioMedicine*. 2018. No. 29. P. 23—30. DOI: [10.1016/j.ebiom.2018.02.002](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.02.002).
36. P. M. Connick, C. Crawley, D. J. Webber et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol*. 2012. Vol. 11, Issue 2. P. 150—156. DOI: [10.1016/S1474-4422\(11\)70305-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70305-2).
37. 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 (5): e0195891. DOI: [10.1371/journal.pone.0195891](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195891).
38. S. Llufrí, M. Sepúlveda, Y. Blanco et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 2014. 9 (12): e113936. DOI: [10.1371/journal.pone.0113936](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113936).
39. F. D. Lublin, J. D. Bowen, J. Huddleston et al. Human placenta-derived cells (PDA-001) for the treatment of adults with multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Mult Scler Relat Disord*. 2014. Vol. 3, Issue 6. P. 696—704. DOI: [10.1016/j.msard.2014.08.002](https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.08.002).
40. P. Petrou, I. Kassis, N. Levin et al. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020. 143 (12). P. 3574—3588. DOI: [10.1093/brain/awaa333](https://doi.org/10.1093/brain/awaa333).
41. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Mikulinskiy Yu. E., Schegelskaya E. A. Autoterapiya kletkami stromy kostnogo mozga (KSKM), indutsirovannyimi v nervnyie, bolnyh s hronicheskimi zaboлевaniyami TsNS (rasseyannyiy skleroz, bolezni Parkinsona). *Ukrainskyi neirokhirurhichnyi zhurnal*. 2003. No. 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/autoterapiya-kletkami-stromy-kostnogo-mozga-indutsirovannyimi-v-nervnye-bolnyh-s-hronicheskimi-zaboлевaniyami-tsns-rasseyannyiy-skleroz>.
42. 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. Vol. 3: 297. DOI: [10.3389/fimmu.2012.00297](https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00297).
43. Voloshyna N. P., Vasylovskiy V. V., Mikulynskiy Yu. Yu., Shchhehelska O. A. Patent UA 68711 A. «Sposib likuvannya khvorykh na rozsiyani skleroz» vid 02.10.2003. Kyiv. Ukrpatent.
44. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V. Eticheskije voprosy v lechenii bolnyh rasseyannyim sklerozom (autoterapiya stromalnymi kletkami kostnogo mozga, indutsirovannyimi v nervnyie). *Kultura narodov Prichernomorya*. 2004. No. 56. T. 2. R. 185—186.

Надійшла до редакції 30.12.2021