

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

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

Діагноз: розсіяний склероз (РС).

Код за МКХ 10: G35.0.

Категорія пацієнтів: хворі на РС.

Протокол призначений для лікарів, які лікують пацієнтів з РС.

Мета протоколу: створення алгоритму терапії РС методом введення клітин строми кісткового мозку (КСКМ), уповільнення запалення, прогресування захворювання, зменшення інвалідизації хворих на РС.

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

Розсіяний склероз — це запальне, демієлінізуюче та одночасно дегенеративне захворювання, яке характеризується значною поширеністю, частим ураженням осіб молодого працездатного віку, хронічним, прогресуючим перебігом, тимчасовою та стійкою втратою працездатності, зниженням якості життя, що зумовлює велику медико-соціальну значущість проблеми. Частота виникнення РС варіює і в середньому досягає 8—10 нових випадків на 100 тис. населення. У світі налічується понад 2,5 млн хворих на РС, у Європі — понад 700 тис. осіб. У різних країнах поширеність РС є неоднорідною та становить від 50 до 300 пацієнтів на 100 тис. населення. Україна увійшла в зону високого ризику захворюваності на РС. Поширеність РС в Україні 2017 року досягла 49,16 на 100 тис. населення. Кількість хворих на РС в Україні (на 01.01.2018 р.) дорівнює 20 934, з них 16 368 — працездатного віку. Щороку кількість нових випадків РС становить понад 1000. Через те, що немає єдиного Всеукраїнського реєстру, а також з огляду на несвоєчасну діагностику РС, кількість хворих на сьогодні може бути набагато більшою [1].

У більшості пацієнтів, у яких хвороба починається з ремітуюче-рецидивуючого (РРРС), в подальшому (35—50 %) трансформується у вторинно-прогресуючий (ВПРС). У 10—15 % пацієнтів спостерігається первинно-прогресуючий (ППРС), при якому відбувається прогресування захворювання з самого початку без виникнення ремісій та загострень. Значущою невіршеною проблемою сучасної неврології є лікування саме прогресуючого РС, при якому поступово, а у деяких випадках — дуже швидко, накопичується незворотний неврологічний дефіцит, що призводить до стійкої інвалідизації хворого.

Прогресування визначається як мінімальне збільшення за шкалою EDSS (Expanded Disability Status Scale) на 1,0 від вихідного (від 0 до 5,0 балів) або на 0,5 від вихідного бала, який був більше ніж 5,5 балів [2].

З метою лікування пацієнтів з ВПРС традиційно призначають препарати так званої базисної терапії: інтерферон бета-1α, 44 мкг (12 млн МО) підшкірно (п/ш) три рази на тиждень або інтерферон бета-1β 0,25 (8 млн МО) п/ш через день [3].

Проте останнім часом доведено, що для лікування ВПРС більш доцільним є призначення одразу препаратів високоефективної ланки у вигляді так званої індукційної схеми терапії. Зареєстрованими в Україні препаратами для лікування ВПРС є окреліумаб та мітоксантрон. Окреліумаб призначають за схемою: 300 мг внутрішньовенно (в/в) крапельно, через два тижні введення у дозі 300 мг повторюють, потім призначають 600 мг в/в крапельно кожні півроку. Мітоксантрон призначають у дозі 12 мг/м² і вводять кожні 3 місяці. Загальна кумулятивна доза препарату є індивідуальною, але у середньому дорівнює 100—120 мг [3, 4].

У хворих з ППРС єдиним препаратом з доведеною ефективністю є окреліумаб. Проте навіть призначення високоефективної ланки хворобо-модифікуючої терапії далеко не завжди зупиняє накопичення неврологічного дефіциту, а лише уповільнює розвиток неминучої інвалідизації хворого [3, 5].

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 імуномодуючу і нейротрофічну дію [6—11]. У доклінічних дослідженнях показано, що внутрішньовенне та інтратекальне введення КСКМ пригнічує експериментальний аутоімунний енцефаломієліт і підтримує ремієлінізацію після травми хребта, ішемії мозку або індукованої демієлінізації [12—20]. Деякі невеликі, переважно відкриті, клінічні випробування повідомили ознаки сприятливих ефектів лікування КСКМ при інсульті, мультисистемній атрофії, РС та бічному аміотрофічному склерозі [20—28]. В 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-резонансної томографії (МРТ) у потиличних рогах шлуночків, мозкових оболонках, субарахноїдальному просторі та спинному мозку, що вказує на можливість міграцію введених КСКМ у ці ділянки [29—33]. Під час проведення подвійного сліпого дослідження фази II вивчали ефективність трансплантації КСКМ при прогресуючому РС. Доведено, що аутологічна інтратекальна трансплантація КСКМ була безпечною і спричиняла стійкі клінічні позитивні ефекти. Виявлено, що інтратекальне введення — більш ефективне, ніж внутрішньовенне. Максимальний позитивний ефект зберігався протягом 1—3 місяців після введення [34—36]. Світові дослідження показали, що інтратекальне та внутрішньовенне введення КСКМ у хворих на РС було безпечним та мало позитивний клінічний ефект [37—47].

Критерії включення в програму терапії КСКМ

1. Встановлений діагноз РРРС, ВПРС, ППРС за критеріями McDonald (2017 р.).
2. Вік пацієнтів — від 18 до 65 років.
3. Інвалідизація за розширеною шкалою оцінки ступеню інвалідизації (Expanded Disability Status Scale, EDSS) — від 3,5 до 7,5 балів.
4. Немає ефекту від попереднього лікування або неможливість проведення як базисної, так і високоефективної 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 критерії McDonald (2017 р.).
2. Інвалідизація за EDSS < 3,5 та > 7,5 балів.
3. Пацієнти, які страждають на серйозну серцеву, ниркову або печінкову недостатність або іншими

захворюваннями, які будуть заважати узяти 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 усіх правил асептики та антисептики та умов збереження біоматеріалу, у вигляді операції відкритої біопсії клубової кістки, операцію проводять під місцевою анестезією (лідокаїн, 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 [20, 38].

6. Оцінка ефективності лікування

1. Динаміка клініко-неврологічного стану пацієнта.
2. Кількість загострень РС 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 МРТ; 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 прогресуючому перебігу РС 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. Розсіяний склероз в Україні: персоналізована стратегія лікування / Т. М. Муратова, Т. І. Негрич, Н. П. Волошина [та ін.] // Здоров'я України. 2020. № 2. С. 14—16. URL: <https://health-ua.com/multimedia/5/0/2/7/4/1593093235.pdf>.
2. Disease Progression in Multiple Sclerosis: A Literature Review Exploring Patient Perspectives / E. G. Celius, H. Thompson, M. Pontaga [et al.] // Patient Prefer Adherence. 2021. Vol. 15. P. 15—27. DOI: 10.2147/PPA.S268829.
3. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis / X. Montalban, R. Gold, A. J. Thompson [et al.] // Mult. Scler. 2018. No. 24(2). P. 96—120. DOI: 10.1177/1352458517751049.
4. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial / H. P. Hartung, R. Gonsette, N. Konig [et al.] // Lancet. 2002. No. 360 (9350). P. 2018—2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X.
5. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis / X. Montalban, S. L. Hauser, L. Kappos [et al.] // N Engl J Med. 2017. No. 376 (3). P. 209—210. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.
6. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck [et al.] // Science. 1999. Vol. 284. P. 143—147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143.
7. 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. Vol. 15, no. 2. P. 141—164. DOI: 10.1089/scd.2006.15.141.
8. 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. Vol. 6, Issue 1. P. 63—68. DOI: 10.2174/157488811794480762.
9. Uccelli A. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? / A. Uccelli, V. Pistoia, L. Moretta // Trends Immunol. 2007. Vol. 28, Issue 5. P. 219—226. DOI: 10.1016/j.it.2007.03.001.
10. Ben-Hur T. Immunomodulation by neural stem cells / T. Ben-Hur // J Neurol Sci. 2008. No. 265 (1—2). P. 102—104. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.007.
11. Nauta A. J. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells / A. J. Nauta, W. E. Fibbe // Blood. 2007. No. 110 (10). P. 3499—3506. DOI: 10.1182/blood-2007-02-069716.
12. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis / I. Kassis, N. Grigoriadis, B. Gowda-Kurkalli [et al.] // Arch Neurol. 2008. No. 65 (6). P. 753—761. DOI: 10.1001/archneur.65.6.753.
13. 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.
14. Uccelli A. Mesenchymal stem cells in health and disease / A. Uccelli, L. Moretta, V. Pistoia // Nat Rev Immunol. 2008. No. 8 (9). P. 726—736. DOI: 10.1038/nri2395.
15. 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. No. 313 (1-2). P. 167—177. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.036.
16. Uccelli A. Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases / A. Uccelli, A. Laroni, M. S. Freedman // Lancet Neurol. 2011. No. 10 (7). P. 649—656. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70121-1.
17. 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.
18. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates / S. Pluchino, E. Blezer, S. Amadio [et al.] // Ann Neurol. 2009. No. 66 (3). P. 343—354. DOI: 10.1002/ana.21745.
19. 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. Vol. 41, Issue 1. P. 73—80. DOI: 10.1002/glia.10159.
20. Karussis D. Clinical experience with stem cells and other cell therapies in neurological diseases / D. Karussis, P. Petrou, I. Kassis // J Neurol Sci. 2013. Vol. 324. P. 1—9. DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.031.
21. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats / J. Chen, Y. Li, L. Wang, M. Lu [et al.] // J Neurol Sci. 2001. Vol. 189. P. 49—57. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00557-3.
22. 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. 67 (10). P. 1187—1194. DOI: 10.1001/archneurol.2010.248.
23. 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 (1). P. 32—40. DOI: 10.1002/ana.23612.
24. 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.
25. 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 (24). P. 2294—2305. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008620.
26. 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. Vol. 265, Issues 1—2. P. 131—135. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.005.
27. 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.
28. Волошина Н. П., Василовский В. В., Микулинский Ю. Е., Щегельская Е. А. Аутотерапия клетками стромы костного

мозга (КСКМ), індуктованими 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-rasseyannyi-skleroz>.

29. 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.

30. 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. No. 3. P. 297. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297.

31. Волошина Н. П., Василювський В. В., Мікулинський Ю. Ю., Щегельська О. А. «Спосіб лікування хворих на розсіяний склероз» від 02.10.2003. Київ. Укрпатент. Патент UA 68711 A.

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

33. 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. No. 110 (9). P. 889—896. DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.02.008.

34. 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. No. 11 (2). P. 150—156. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70305-2.

35. 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. No. 13 (5): e0195891. DOI: 10.1371/journal.pone.0195891.

36. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis / S. Lufriu, M. Sepulveda, Y. Blanco [et al.] // PLoS ONE. 2014. No. 9 (12): e113936. DOI: 10.1371/journal.pone.0113936.

37. 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. Huddleston [et al.] // Mult Scler Relat Disord. 2014. Vol. 3, Issue 6. P. 696—704. DOI: 10.1016/j.msard.2014.08.002.

38. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis / P. Petrou, I. Kassir, N. Levin [et al.] // Brain. 2020. No. 143 (12). P. 3574—3588. DOI: 10.1093/brain/awaa333.

39. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis / C. F. Lucchinetti, B. F. Popescu, R. F. Bunyan [et al.] // J Med. 2011. No. 365 (23). P. 2188—2197. DOI: 10.1056/NEJMoa1100648.

40. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology / R. Magliozzi, O. Howell, A. Vora [et al.] // Brain. 2007. No. 130 (Pt. 4). P. 1089—1104. DOI: 10.1093/brain/awm038.

41. Reich D. S. Multiple sclerosis / D. S. Reich, C. F. Lucchinetti, and P. A. Calabresi // J Med. 2018. No. 378 (2). P. 169—180. DOI: 10.1056/NEJMra1401483.

42. The molecular basis for remyelination failure in multiple sclerosis / J. Gruchot, V. Weyers, P. Göttele [et al.] // Cells. 2019. No. 8 (8). P. 825. DOI: 10.3390/cells8080825.

43. Karussis D. Immunotherapy of multiple sclerosis: the state of the art // BioDrugs. 2013. No. 27 (2). P. 113—148. DOI: 10.1007/s40259-013-0011-z.

44. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation as a treatment for multiple sclerosis: consensus report of the International MSCT Study Group / M. S. Freedman, A. Bar-Or, H. L. Atkins [et al.] // Mult Scler. 2010. No. 16 (4). P. 503—510. DOI: 10.1177/1352458509359727.

45. International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis. Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis / N. J. Scolding, M. Pasquini, S. C. Reingold, J. A. Cohen // Brain. 2017. Vol. 140, Issue 11. P. 2776—2796. DOI: 10.1093/brain/awx154.

46. Pluchino S. The therapeutic plasticity of neural stem/precursor cells in multiple sclerosis / S. Pluchino, G. Martino // J Neurol Sci. 2008. No. 265 (1-2). P. 105—110. DOI: 10.1016/j.jns.2007.07.020.

47. Clinical feasibility of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis / N. H. Riordan, I. Morales, G. Fernandez [et al.] // J Transl Med. 2018. No. 16 (1). P. 57. DOI: 10.1186/s12967-018-1433-7.

References

1. Muratova T. M., Nehrych T. I., Voloshyna N. P. та ін. Розсіяний склероз в Україні: персоналізована стратегія лікування. Здоров'я України. 2020. No. 2. S. 14—16. URL: <https://health-ua.com/multimedia/5/0/2/7/4/1593093235.pdf>.

2. E. G. Celius, H. Thompson, M. Pontaga [et al.] Disease Progression in Multiple Sclerosis: A Literature Review Exploring Patient Perspectives. Patient Prefer Adherence. 2021. Vol. 15. P. 15—27. DOI: 10.2147/PPA.S268829.

3. X. Montalban, R. Gold, A. J. Thompson et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult. Scler. 2018. No. 24(2). P. 96—120. DOI: 10.1177/1352458517751049.

4. H. P. Hartung, R. Gonsette, N. König et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet. 2002. No. 360 (9350). P. 2018—2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X.

5. X. Montalban, S. L. Hauser, L. Kappos et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017. No. 376 (3). P. 209—210. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.

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

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

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

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

10. Ben-Hur T. Immunomodulation by neural stem cells. J Neurol Sci. 2008. No. 265 (1-2). P. 102—104. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.007.

11. Nauta A. J., Fibbe W. E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. Blood. 2007. No. 110 (10). P. 3499—3506. DOI: 10.1182/blood-2007-02-069716.

12. I. Kassir, N. Grigoriadis, B. Gowda-Kurkalli et al. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem

cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Neurol*. 2008. No. 65 (6). P. 753—761. DOI: 10.1001/archneur.65.6.753.

13. 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.

14. Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2008. No. 8 (9). P. 726—736. DOI: 10.1038/nri2395.

15. 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. No. 313 (1-2). P. 167—177. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.036.

16. Antonio Uccelli, Alice Laroni, Mark S Freedman, Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases. *Lancet Neurol*. 2011. No. 10 (7). P. 649—656. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70121-1.

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

18. S. Pluchino, E. Blezer, S. Amadio et al. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates. *Ann Neurol*. 2009. No. 66 (3). P. 343—354. DOI: 10.1002/ana.21745.

19. 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. Vol. 41, Issue 1. P. 73—80. DOI: 10.1002/glia.10159.

20. Dimitrios Karussis, Panayiota Petrou, Ibrahim Kassis, Clinical experience with stem cells and other cell therapies in neurological diseases. *J Neurol Sci*. 2013. Vol. 324. P. 1—9. DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.031.

21. J. Chen, Y. Li, L. Wang, M. Lu et al. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *J Neurol Sci*. 2001. Vol. 189. P. 49—57. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00557-3.22.

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 (10). P. 1187—1194. DOI: 10.1001/archneur.2010.248.

23. 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 (1). P. 32—40. DOI: 10.1002/ana.23612.

24. 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.

25. J. D. Berry, M. E. Cudkowicz, A. J. Windebank et al. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, biomarker results. *Neurology*. 2019. 93 (24). P. 2294—2305. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008620.

26. 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. 265. P. 131—135. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.005.

27. 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.0000000000002889.

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

29. 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.

30. 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. No. 3. P. 297. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297.

31. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Mikulinskiy Yu. Yu., Shchegelska O. A. «Sposib likuvannia khvorykh na rozsiyani skleroz» vid 02.10.2003. Kyiv. Ukrpatent. patent UA 68711 A.

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

33. Karussis D., Kassis I. The potential use of stem cells in multiple sclerosis: an overview of the preclinical experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008. No. 110 (9). P. 889—896. DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.02.008.

34. 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. No. 11 (2). P. 150—156. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70305-2.

35. 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. No. 13 (5): e0195891. DOI: 10.1371/journal.pone.0195891.

36. 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. No. 9 (12): e113936. DOI: 10.1371/journal.pone.0113936.

37. F. D. Lublin, J. D. Bowen, J. Huddlestone 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.

38. P. Petrou, I. Kassis, N. Levin et al. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020. No. 143 (12). P. 3574—3588. DOI: 10.1093/brain/awaa333.

39. C. F. Lucchinetti, B. F. Popescu, R. F. Bunyan et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *J Med*. 2011. No. 365 (23). P. 2188—2197. DOI: 10.1056/NEJMoa1100648.

40. R. Magliozzi, O. Howell, A. Vora et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007. No. 130 (Pt. 4). P. 1089—1104. DOI: 10.1093/brain/awm038.

41. Reich D. S., Lucchinetti C. F., and Calabresi P. A. Multiple sclerosis. *J Med*. 2018. No. 378 (2). P. 169—180. DOI: 10.1056/NEJMra1401483.

42. J. Gruchot, V. Weyers, P. Gottle et al. The molecular basis for remyelination failure in multiple sclerosis. *Cells*. 2019. No. 8 (8). P. 825. DOI: 10.3390/cells8080825.

43. Karussis D. Immunotherapy of multiple sclerosis: the state of the art. *BioDrugs*. 2013. No. 27 (2). P. 113—148. DOI: 10.1007/s40259-013-0011-z.

44. M. S. Freedman, A. Bar-Or, H. L. Atkins et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation as a treatment for multiple sclerosis: consensus report of the International MSCT Study Group. *Mult Scler*. 2010. No. 16 (4). P. 503—510. DOI: 10.1177/1352458509359727.

45. N. J. Scolding, M. Pasquini, S. C. Reingold, J. A. Cohen, International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple

Sclerosis. Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Brain*. 2017. Vol. 140, Issue 11. P. 2776—2796. DOI: 10.1093/brain/awx154.

46. S. Pluchino, G. Martino, The therapeutic plasticity of neural stem/precursor cells in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008. No. 265 (1—2). P. 105—110. DOI: 10.1016/j.jns.2007.07.020.

47. N. H. Riordan, I. Morales, G. Fernandez et al. Clinical feasibility of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis. *J Transl Med*. 2018. No. 16 (1). P. 57. DOI: 10.1186/s12967-018-1433-7.

Надійшла до редакції 30.12.2021