

Патогенетическая терапия рассеянного склероза с использованием трансплантации мезенхимальных стволовых клеток: актуальное состояние, проблемы и перспективы развития технологии

Федулов А.С.¹, Борисов А.В.¹, Зафранская М.М.², Нижегородова Д.Б.²,
Марченко Л.Н.¹, Качан Т.В.¹, Кривенко С.И.³, Московских Ю.В.¹

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

³9-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Fedulov A.S.¹, Borisov A.V.¹, Zafranskaya M.M.², Nizhegorodova D.B.²,
Marchenko L.N.¹, Kachan T.V.¹, Krivenko S.I.³, Moskovskikh Y.V.¹

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

³9th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Pathogenetic therapy of multiple sclerosis using mesenchymal stem cell transplantation: current state, problems and prospects of technology development

Резюме. Иммуномодулирующие, нейропротективные и репаративные свойства мезенхимальных стволовых клеток делают обоснованным их использование для лечения рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, мезенхимальные стволовые клетки, аутологичная трансплантация, иммунопатогенез.

Медицинские новости. – 2018. – №1. – С. 46–52.

Summary. Immunomodulating, neuroprotective and reparative properties of mesenchymal stem cells make their use for the therapy of multiple sclerosis valid.

Keywords: multiple sclerosis, mesenchymal stem cells, autologous transplantation, immunopathogenesis.

Meditsinskie novosti. – 2018. – N1. – P. 46–52.

Рассеянный склероз (РС) представляет собой аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся нарушением баланса между регуляторными и потенциально миелин-реактивными клонами Т-лимфоцитов. РС является одной из наиболее социально и экономически значимых проблем современной неврологии, развивается преимущественно у лиц в возрасте от 18 до 50 лет и при отсутствии адекватного лечения приводит к инвалидизации. Республика Беларусь относится к зоне среднего риска распространенности РС – 30–45 случаев на 100 000 населения. В основе патогенеза заболевания лежат иммунологические процессы, связанные с нарушением регуляторной функции иммунной системы, активацией миелин-специфических клонов – CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также с изменением профиля минорных (малых) популяций лимфоцитов периферической крови [10].

Патогенез рассеянного склероза

Современная парадигма этиопатогенеза РС основана на учете сочетания факторов генетической предрасположенности и окружающей среды. С развитием заболевания ассоциируют антигены (Аг) гистосовместимости 2-го класса, аллели рецептора интерлейкина (ИЛ-2 и -7). Тяжесть течения РС могут определять мутации генов рецептора ИЛ-1, антагониста рецептора ИЛ-1 – ИЛ-1Ra, CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4), а также генов рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов и гена, кодирующего аполипопротеин Е. Триггерными факторами окружающей среды являются вирусы (вирус Эпштейна – Барр, ретровирусы, герпесвирусы 1, 2, 6 типов, парамиксовирусы и др.), недостаток витамина D, генетические детерминанты кишечной микробиоты и др. [13].

Развитие иммунного воспаления и демиелинизации при РС определяется инфильтрацией ЦНС Т-лимфоцитами, проникающими через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Этот процесс может быть инициирован инфекционными агентами и обусловлен появлением их белков на мембранах олигодендроцитов и миелиновых оболочках. Последующий аутоиммунный ответ направлен против миелиновых Аг, что приводит к нарушениям в системе распознавания последних [8]. При РС развиваются иммунологические процессы, связанные с нарушением регуляторной функции иммунной системы и активацией аутореактивных (миелин-специфических) клонов Т-лимфоцитов. Среди них ведущую роль играют миелин-

специфические CD4⁺ Тх-лимфоциты 1-го типа (Тх1), а также цитотоксические CD8⁺ Т-клетки, повреждающие компоненты миелиновой оболочки: основной белок миелина (ОБМ), протеолипидный протеин (ПЛП), миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (МОГ) и др. [5].

Известно несколько возможных специфических и неспецифических механизмов активации потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов. К специфическим механизмам относятся: молекулярная мимикрия; экспрессия Т-клеточных рецепторов; стимуляция Т-лимфоцитов суперантигеном. Неспецифические механизмы: локально высокая концентрация цитокинов, секретируемых в ходе воспалительных реакций; изменение экспрессии Аг; нарушения со стороны анатомического барьера. Т-лимфоциты активируются на периферии, проникают в ЦНС и впоследствии реактивируются антиген-презентирующими клетками (АПК), представляющими миелиновые аутоантигены (аутоАг) Т-лимфоцитам. Реактивация Т-лимфоцитов приводит к продукции провоспалительных медиаторов, дополнительно привлекающих клетки иммунной системы в очаг воспаления, и развитию демиелинизации [16].

В настоящее время не известно, каким образом Т-клетки, специфические для миелиновых протеинов, активируются на периферии, так как данные белки присутствуют только в ЦНС и синтезируются олигодендроцитами. Тем не менее, у мышей, экспрессирующих трансгенный Т-клеточный рецептор, специфичный для ПЛП и ОБМ, развивается экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ). При этом миелин-специфический ответ со стороны Т-лимфоцитов обнаруживается в дренирующих ЦНС цервикальных лимфатических узлах, которые относят в настоящее время к так называемой лимфатической системе мозга [1]. Следовательно, некоторые миелиновые Аг присутствуют в региональных лимфатических узлах и при определенных условиях способны активировать Т-клетки АПК, которые презентуют миелиновые эпитопы наивным Т-лимфоцитам в виде иммуногенного комплекса. Кроме того, миелин-специфическая Т-клеточная активация может являться результатом молекулярной мимикрии. Специфический патоген, инициирующий развитие РС, до настоящего времени не идентифицирован.

Параллельно с активацией Т-лимфоцитов на периферии воздействие

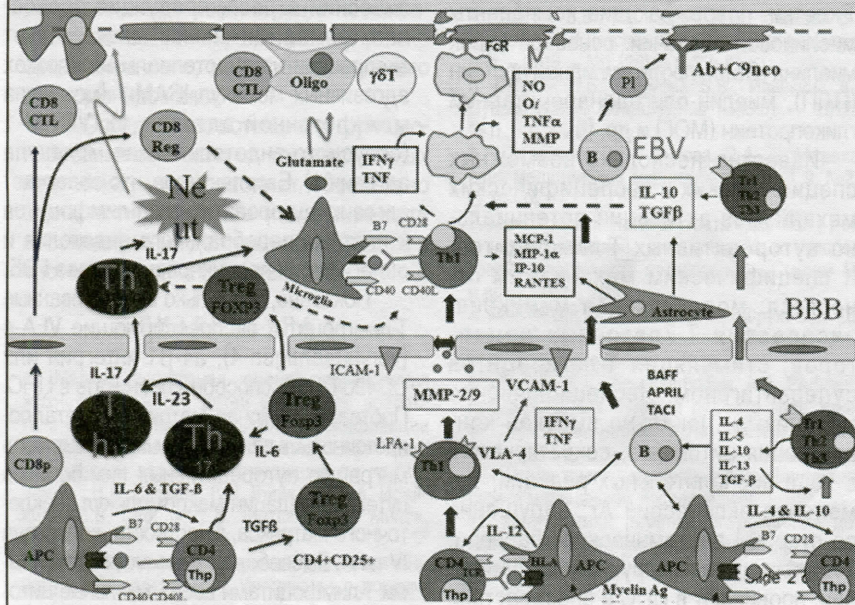
локальных факторов в ЦНС (персистирующая вирусная инфекция, метаболический стресс, продукция провоспалительных цитокинов) способствует экспрессии на эндотелиальных клетках адгезивных молекул ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1), VCAM-1 (сосудисто-эндотелиальная молекула адгезии 1), E-селектинов, что облегчает адгезию аутореактивных Т-лимфоцитов к клеткам церебрального эндотелия и облегчает их проникновение через ГЭБ.

Показано, что только активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие VLA-4 (verylate antigen-4), α4-β1-интегрин или CD49d/CD29, способны проникать в ЦНС. Протеазы, включая матричные металлопротеиназы, в дальнейшем могут усиливать миграцию аутореактивных лимфоцитов путем деградации макромолекул внеклеточного матрикса, в частности, коллагена IV типа. Высвобождаемые активированными Т-лимфоцитами воспалительные цитокины – интерферон-γ (ИФН-γ) и фактор некроза опухоли α (ФНО-α), повышают экспрессию поверхностных клеточных маркеров и активируют близлежащие лимфоциты и АПК, что способствует инфильтрации периваскулярного пространства.

Проникнув в ЦНС, активированные аутореактивные Т-лимфоциты распознают предполагаемые аутоАг, презентруемые АПК, в составе тримолекулярного комплекса. Периваскулярные моноциты, клетки микроглии и макрофаги, паренхимальные лимфоциты и, возможно, астроциты экспрессируют молекулы МНСI и МНСII, которые в результате процессинга (предварительного расщепления) связывают белковый аутоАг и представляют его либо CD4⁺, либо CD8⁺ Т-лимфоцитам. Основную роль в запуске иммунного ответа при РС играет презентация Аг в составе МНСII [1].

Связывание тримолекулярным комплексом аутоАг (ОБМ, миелин-ассоциированного гликопротеина, МОГ, 2'-, 3'-циклонуклеотид 3'-фосфодиаэстеразы, αВ-кристаллина, трансальдозаза Н, белка S100) приводит к запуску антиген-специфического ответа, который развивается в присутствии костимулирующих молекул. Костимулирующие молекулы CD28 и CTLA-4 экспрессируются на клеточной поверхности Т-лимфоцитов, способствуют активации их секреторных и пролиферативных механизмов. Затем активированные Т-лимфоциты запускают клеточный и гуморальный иммунный ответ, который приводит к повреждению миелина и олигодендроцитов.

Рисунок 1 Схема иммунопатогенеза рассеянного склероза (Dr.Suhayl Dhib-Jalbut)



Примечание: Ab+C9neo – маркер активированного комплекса литических комплексов, Astrocyte – астроцит, APC (allophycocyanin) – вспомогательный фотосинтетический пигмент, APRIL (α-proliferation-inducing ligand) – лиганд фактора некроза опухолей, B – В-лимфоциты, BAFF (B-cell activating factor) – лиганд фактора некроза опухолей, BBB (blood-brain barrier) – гематоэнцефалический барьер, CD – кластеры дифференцировки лейкоцитов, EBV – вирус Эпштейна – Барр, FcR (a cell surface receptor) – рецепторы клеточной поверхности, ICAM – молекулы межклеточной адгезии, IFN-β – β-интерферон, FoxP3 – специфический маркер T-регуляторных клеток в периферической крови, Glutamate – глутамат, HLA (Human Leukocyte Antigens) – человеческий лейкоцитарный антиген, NO – оксид азота, IL – интерлейкины, LFA (lymphocyte function associated antigen) – ассоциированный с лимфоцитами антиген, Microglia – микроглия, MyelinAg – миелин-ассоциированный антиген, Microbial Ag – микробный антиген, MIP (macrophage inflammatory protein) – макрофагальный воспалительный белок, MMP – матриксная металлопротеиназа, MCP (monocyte chemoattractant protein) – моноцитарный хемотаксический белок, Treg (Th3) – T-регуляторные клетки, Th – T-хелперы, преимущественно способствуют развитию клеточного иммунного ответа, активируя T-киллеры, Th1 – обладают способностью активироваться в присутствии миелиновых аутоАг, продуцировать провоспалительные медиаторы ИФН-γ, ФНО-α и ИЛ-2; Th2 – T-хелперы, которые активируют В-лимфоциты, способствуя развитию гуморального иммунного ответа, продуцируют интерлейкины-4, -5 и -13; Th17 – подтип T-хелперов, который в больших количествах продуцирует провоспалительный цитокин – ИЛ-17, TAC1 (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor) – лиганд фактора некроза опухолей, TNF – фактор некроза опухолей, VCAM (Vascular cell adhesion molecule) – сосудистые молекулы клеточной адгезии, RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted) – регулятор активации нормальных T-лимфоцитов.

Tx1 обладают способностью активироваться в присутствии миелиновых аутоАг, продуцировать провоспалительные медиаторы ИФН-γ, ФНО-α и ИЛ-2. Посредством местной продукции провоспалительных цитокинов лимфоциты Tx1 привлекают в очаг воспаления CD8⁺ T-клетки и макрофаги и способствуют реализации их цитотоксического потенциала. Важную роль в развитии РС играют CD4⁺ Tx17 клетки, которые продуцируют провоспалительные цитокины ИЛ-17А и ИЛ-17Е. Данные цитокины стимулируют клетки, синтезирующие провоспалительные медиаторы: ИЛ-6, гранулоцит/макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), матричные металлопротеиназы и СХС хемокины. Tx17, продуцируя ИЛ-17А, -17F и

-22, увеличивают проницаемость ГЭБ, что способствует попаданию аутоАг из ЦНС на периферию и вследствие этого активации и пролиферации на периферии миелин-реактивных T- и В-лимфоцитов с последующим проникновением аутореактивных клеток вновь в ЦНС.

Схема иммунопатогенеза рассеянного склероза представлена на рис. 1.

Таким образом, учитывая вышеуказанное, патогенетическая терапия РС должна:

- подавлять аутоиммунно-воспалительный компонент и проявлять иммуномодулирующую активность;
- оказывать нейропротективное действие;
- способствовать структурным и функциональным механизмам ремиелинизации [14].

Исходя из изложенного выше, а также с учетом известных свойств такой популяции стволовых клеток, как мезенхимальные стволовые клетки (МСК), можно предположить благоприятное влияние трансплантации последних в качестве одной из технологий, модифицирующих клиническое течение заболевания.

Мезенхимальные стволовые клетки

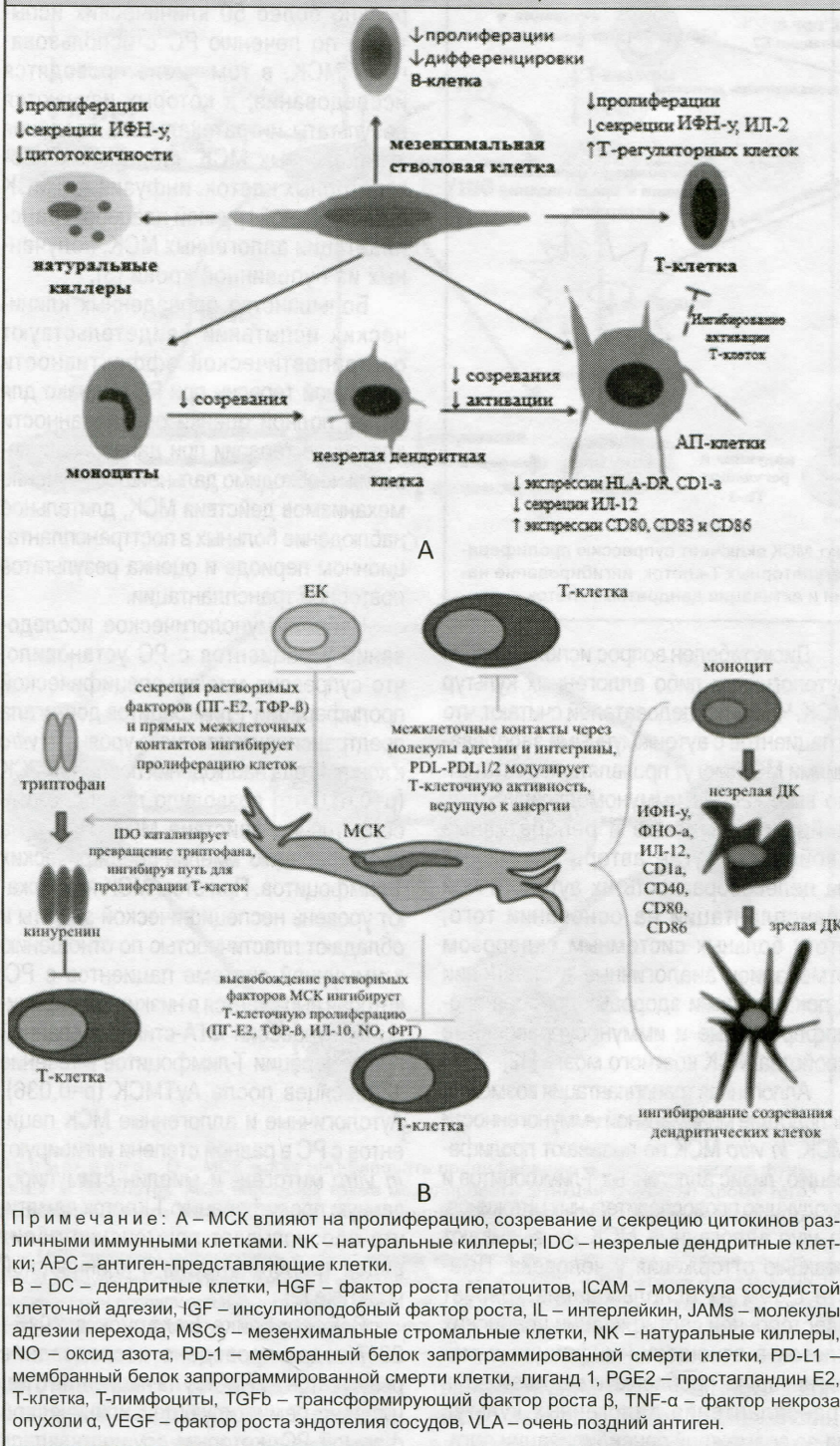
МСК представляют собой негемопоэтические плюрипотентные клетки-предшественники стромального происхождения, которые могут быть изолированы из костного мозга и других тканей (жировая ткань, периферическая и пуповинная кровь, плацента, амниотическая жидкость, синовиальная мембрана, пульпа зуба), получены в чистой культуре и индуцированы *in vivo* и *in vitro* в клетки мезодермального происхождения [1].

В течение последних 5 лет наметился значительный прогресс в исследованиях механизмов модуляции иммунного ответа МСК, в результате чего сложилась более четкая картина их влияния на иммунную систему. Иммуномодулирующее действие МСК основано на секреции растворимых факторов, индукции анергии, апоптоза, регуляторных T-клеток и толерогенных дендритных клеток (ДК). Известно, что МСК модулируют как врожденный, так и адаптивный иммунитет, при этом локальное микроокружение является фактором, определяющим их иммуносупрессивный потенциал. Регуляторная активность МСК проявляется по отношению к большому количеству эффекторных клеток, включая T-клеточные субпопуляции, В-клетки, натуральные киллеры (НК-лимфоциты), ДК моноцитарного происхождения и нейтрофилы. МСК обладают антиапоптотическими свойствами и поддерживают гемо- и лимфопоэз [10].

Иммуномодулирующие, нейропротективные и репаративные свойства, продемонстрированные МСК *in vitro* и на экспериментальных моделях, делают обоснованным их применение для терапии РС и других состояний, характеризующихся воспалением и/или тканевым повреждением (рис. 2–4).

Относительно простой способ наращивания в культуре, иммунопривилегированность и возможность к миграции из крови в ткань являются основанием для внутрисосудистого/системного пути введения МСК. Важное значение имеет тот факт, что МСК индуцируют различные паракринные эффекты, положительные результаты которых доказаны *in vitro*, на экспериментальных моделях и в клини-

Рисунок 2 Влияние МСК на пролиферацию, созревание и секрецию цитокинов иммунными клетками (M.A. Al Jumah and M.H. Abumaree, 2012)



Примечание: А – МСК влияют на пролиферацию, созревание и секрецию цитокинов различными иммунными клетками. NK – натуральные киллеры; IDC – незрелые дендритные клетки; APC – антиген-представляющие клетки.

В – DC – дендритные клетки, HGF – фактор роста гепатоцитов, ICAM – молекула сосудистой клеточной адгезии, IGF – инсулиноподобный фактор роста, IL – интерлейкин, JAMs – молекулы адгезии перехода, MSCs – мезенхимальные стромальные клетки, NK – натуральные киллеры, NO – оксид азота, PD-1 – мембранный белок запрограммированной смерти клетки, PD-L1 – мембранный белок запрограммированной смерти клетки, лиганд 1, PGE2 – простагландин E2, Т-клетка, Т-лимфоциты, TGFβ – трансформирующий фактор роста β, TNF-α – фактор некроза опухоли α, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, VLA – очень поздний антиген.

ческих исследованиях. Действие МСК реализуется за счет растворимых факторов, межклеточного контакта и репрограммирования клеток-мишеней. Кроме того, они способны к активному хоумингу в поврежденной ткани посредством хемокинового рецептора CXCR4 [17].

Введенные *in vivo* МСК могут долгосрочно персистировать в организме, сохраняя

после трансплантации мультипотентность, и, вероятно, уникальные иммунологические характеристики, позволяющие им оставаться в ксеногенном окружении [11].

Обоснование возможности применения мезенхимальных стволовых клеток для лечения рассеянного склероза

Проблема успешной терапии РС заключается в отсутствии эффективных

протоколов, направленных на селективное подавление активности миелин-реактивных Т-лимфоцитов. Двойственная природа МСК как стволовых и стромальных клеток позволяет им адаптироваться к невральному микроокружению при патологическом процессе в ходе развития РС. МСК достаточно доступны для выделения из тканей организма человека в отличие от невральных (NPCs) и олигодендроцитарных (OPCs) предшественников.

Предполагаемые механизмы терапевтического эффекта [7, 15, 18].

1. Иммунорегуляторный эффект трансплантированных МСК (иммуномодуляция).

2. Трансдифференцировка МСК в нейроны и/или олигодендроциты (пластичность).

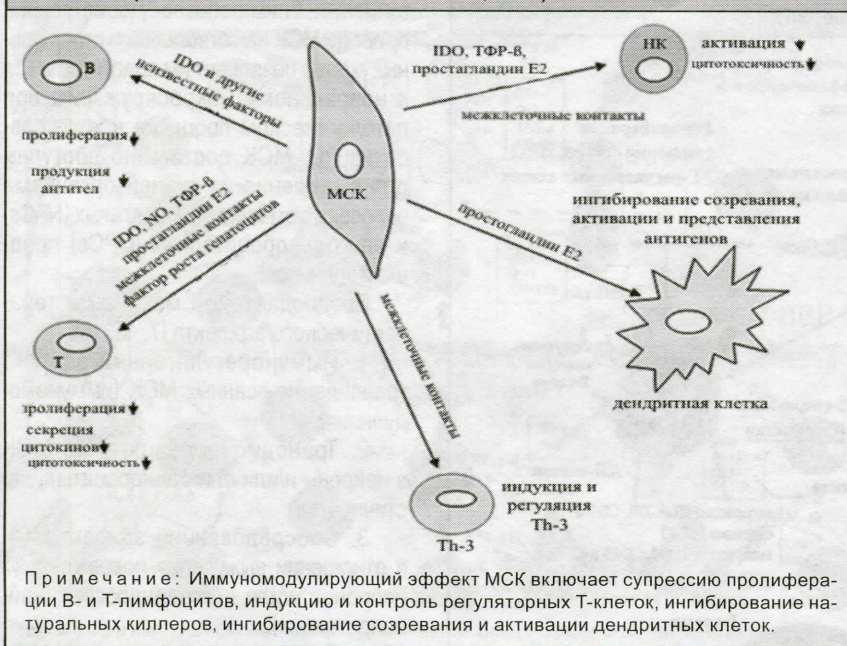
3. Опосредованный эффект МСК в отношении выживания поврежденных нейронов и/или олигодендроглии (нейропротекция).

4. Опосредованное влияние МСК на состояние и дифференцировку эндогенных предшественников NPCs или OPCs, присутствующих в поврежденной области (ремиелинизация).

МСК обладают стромальными свойствами и запускают иммуномодулирующую и нейропротективную активность, влияют на олигодендроциты и дифференцировку/созревание взрослых невральных предшественников, что предполагает существование регулируемой ими ремиелинизирующей активности. Кроме того, трансплантированные МСК способствуют функциональному восстановлению миелина, что продемонстрировано на различных экспериментальных моделях [2]. Так, J. Jaramillo-Merchan и соавт. [9] показали, что при хронической демиелинизации пересаженные МСК активируют OPCs и индуцируют ремиелинизацию. Однако факторы, способствующие ремиелинизации при РС, изучены недостаточно.

В связи с иммунопривилегированностью МСК и выраженными иммуномодулирующими свойствами их трансплантация не приводит к реакциям иммунологического отторжения и не требует проведения дополнительной иммуносупрессии [14]. Установлено, что Т-клеточная пролиферация может быть супрессирована активированными *in vitro* МСК. Данное заключение подтверждается на результирующих подтверждающих, что кондиционированная среда, полученная от культур МСК, активированных или в комбинации с цитокинами, или при культивировании с аллогенными монону-

Рисунок 3 Иммуномодулирующий эффект МСК
(M.A. Al Jumah and M.H. Abumaree, 2012)



клеарами периферической крови, позволяя снижать митоген-индуцированную Т-клеточную пролиферацию. При этом ИФН-γ является основным цитокином, праймирующим МСК *in vitro* [15].

Требуется дальнейшего изучения вопроса, является ли эффект от применения МСК следствием клеточного замещения олигодендроцитов, последующей активации ремиелинизации и защиты аксонов, или это результат только иммунологических эффектов. Многочисленные экспериментальные исследования подтверждают гипотезу, что МСК в большей степени поддерживают эндогенные механизмы восстановления клеток, чем в них дифференцируются. Нейропротективный эффект, вероятно, обусловлен продукцией МСК нейротрофических факторов. Так, введение кондиционированной среды от МСК, содержащей HGF, способствует генерации и олигодендроцитов, и нейронов при ЭАЭ, индуцированном МОГ. Доказана способность МСК ингибировать Т-клеточную пролиферацию, стимулированную различными Аг: Аг ЦНС, поликлональные антиген-неспецифические стимуляторы, аллогенные Аг и др. Кроме того, МСК могут продуцировать широкий спектр молекул, которые влияют на биологию Т-лимфоцитов. Степень приживления и жизнеспособность клеточного трансплантата МСК в организме человека точно не определены. Это связано с тем, что после трансплантации в организме реципиента донорские МСК выявить трудно, а на аутопсином материале определяется только незначительное количество ДНК [18].

Дискутабелен вопрос использования аутологических либо аллогенных культур МСК. Часть исследователей считают, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями МСК могут проявлять недостаточно выраженные иммуномодулирующие, нейропротективные и репаративные свойства. Другие авторы указывают на целесообразность их аутологичной трансплантации на основании того, что у больных системным склерозом отмечались аналогичные в сравнении с показателями здоровых доноров пролиферативные и иммуносупрессивные свойства МСК костного мозга [12].

Аллогенная трансплантация возможна вследствие минимальной иммуногенности МСК. *In vitro* МСК не вызывают пролиферацию, лизис аллогенных Т-лимфоцитов и продукцию провоспалительных цитокинов. *In vivo* аллогенные МСК не вызывают реакцию отторжения у человека. Вместе с тем их использование требует всесторонней сертификации донорских клеток в отношении инфекции и малигнизации; проблематична повторная трансплантация аллогенных культур из-за возможной сенсибилизации организма и образования клеток памяти, что было показано на экспериментальных моделях [17, 19].

Результаты трансплантации мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с рассеянным склерозом

За последние 10 лет проведен ряд клинических исследований, посвященных оценке эффективности трансплан-

тации аутологических и аллогенных МСК при РС (таблица).

В настоящее время зарегистрировано более 50 клинических испытаний по лечению РС с использованием МСК, в том числе проводятся исследования, в которых изучаются результаты интратекального введения аутологических МСК-нейральных прогениторных клеток, инфузии АуТМСК с контрольной группой плацебо, трансплантации аллогенных МСК, полученных из пуповинной крови [3].

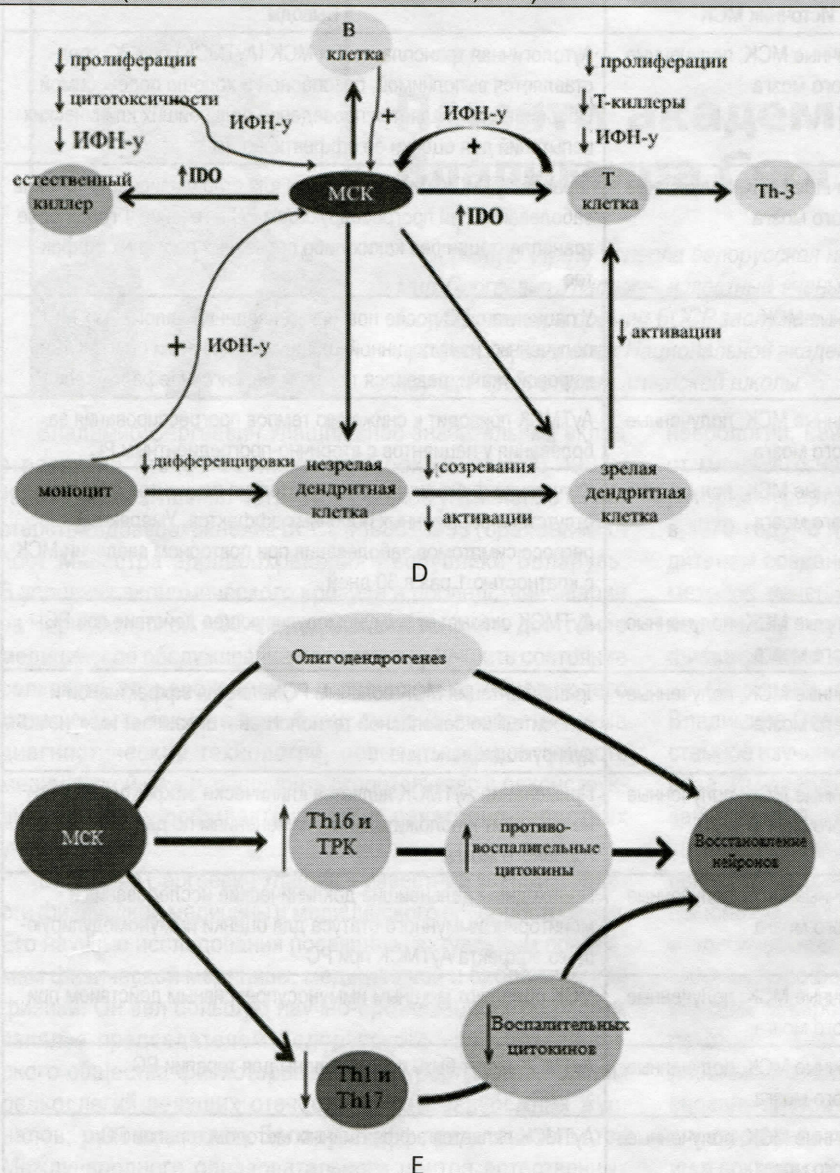
Большинство проведенных клинических испытаний свидетельствуют о терапевтической эффективности клеточной терапии при РС. Однако для более полной оценки обоснованности клеточной терапии при данном заболевании необходимо дальнейшее изучение механизмов действия МСК, длительное наблюдение больных в посттрансплантационном периоде и оценка результатов повторной трансплантации.

Нейроиммунологическое исследование у пациентов с РС установило, что супрессия миелин-специфической пролиферации Т-лимфоцитов достигала предтрансплантационного уровня *in vitro* к концу 1 года наблюдения после АуТМСК (p=0,61), что позволило предположить селективное действие МСК *in vivo* на пролиферацию миелин-специфических Т-лимфоцитов. При этом МСК не снижают уровень неспецифической защиты и обладают пластичностью по отношению к иммунной системе пациентов с РС, которая выражается в низких коэффициентах супрессии ФГА-стимулированной пролиферации Т-лимфоцитов в течение 12 месяцев после АуТМСК (p=0,036). Аутологичные и аллогенные МСК пациентов с РС в равной степени ингибируют *in vitro* митоген- и миелин-стимулированную пролиферацию Т-клеток памяти, что обосновывает применение обоих видов трансплантации в клинической практике [2].

В Республике Беларусь в 2015–2017 годах проведено исследование результатов АуТМСК у 19 пациентов с рецидивно-ремиттирующей клинической формой РС, которым осуществлялась однократная либо повторная инфузия МСК. Клетки вводились внутривенно в дозе 1,0x10⁶/кг массы тела.

При оценке степени выраженности инвалидизации по шкале EDSS всех пациентов с РС, которым проводилась АуТМСК, на этапе скрининга и через 9 месяцев после однократной (n=12) либо повторной (n=7) трансплан-

Рисунок 4 Иммуномодулирующий и ремиелинизирующий эффекты МСК (M.A. Al Jumah and M.H.Abumaree, 2012)



Примечание: D – МСК могут ингибировать пролиферацию и цитотоксические функции Т- и NK-клеток. МСК способны также модулировать функции В-клеток. Кроме того, дифференцировка МСК подавляет дифференцировку моноцитов в незрелые дендритные клетки.
 E – МСК способны индуцировать восстановление нейронов при рассеянном склерозе посредством стимуляции олигодендрогенеза и уменьшения количества Th1- и Th17-клеток и подавления секреции ими воспалительных цитокинов. Кроме того, МСК увеличивают количество Th2-клеток и Т-регуляторов и стимулируют секрецию ими противовоспалительных цитокинов.

ции статистически значимое различие не определялось (Wilcoxon=1,7, p=0,09). В то время как на этапе скрининга больные, которым выполнялась повторная АуТМСК, имели достоверно более выраженный неврологический дефицит (p<0,05), что может указывать на лучший эффект при вторичном применении МСК, анализ результатов МРТ головного мозга с парамагнетиком (омнискан) установил, что у пациентов с РС через 9 месяцев после повторной

трансплантации в 57,1% случаев количество активных очагов уменьшилось, в то время как у больных с однократной АуТМСК соответствующий показатель составил 33,3%. Изучение динамики слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) по данным оптической когерентной томографии показало, что в группе пациентов, которым АуТМСК выполнялась двукратно, наблюдалось нарастание толщины СНВС (Wilcoxon=2,37, p=0,017), а у больных с однократной

трансплантацией – стабилизация данного параметра (Wilcoxon=1,21, p=0,23) [5, 6].

Выраженность инвалидизации по шкале EDSS у больных РС через 2 года после трансплантации была статистически достоверно ниже, чем среди пациентов, которым проводилась симптоматическая терапия (Fisher exact p=0,043, one-tailed). Пациенты с РС, которым выполнялась АуТМСК, имели достоверно меньше количество активных очагов демиелинизации по данным МРТ с омнисканом по сравнению с показателем у больных контрольной группы (Fisher exact p=0,023, two-tailed) [4]. Среди пациентов (n=14), у которых срок наблюдения составил 1,5 года и более от первой АуТМСК, наблюдалась явная тенденция увеличения толщины СНВС в сроки 6–12 месяцев.

Таким образом, развитие клеточной иммунотерапии РС основывается на использовании иммуномодулирующих и нейротропных свойств МСК. Способность этих клеток оказывать регуляторное/супрессорное влияние на аутоиммунный процесс и стимулировать ремиелинизацию позволяет рассматривать их введение в качестве нового метода патогенетической терапии заболевания. В то же время эффект от введения МСК может варьироваться в значительных пределах как в зависимости от их характеристик, так и от состояния иммунной системы реципиента. Двойственная природа МСК как стволовых и стромальных клеток позволяет им приспосабливаться к невральному микроокружению при патологическом процессе и проявлять не только иммуномодулирующую, но и нейротропную активность.

Результаты клинических исследований по применению АуТМСК у пациентов с РС указывают на ее эффективность и безопасность. Выраженных, а также длительных побочных действий при системном (внутривенном) введении МСК не отмечалось. Среди пациентов, которым проводили трансплантацию, среднее значение выраженности неврологического дефицита по шкале EDSS стабилизировалось или снижалось.

Результаты нейроиммунологического исследования позволяют заключить, что длительность действия МСК у больных РС (главным образом за счет межклеточных взаимодействий) достаточно велика и составляет 9–12 месяцев после их введения. Клинические испытания также указы-

Таблица Исследования использования трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при рассеянном склерозе

Авторы	Страна	Источник МСК	Выводы
Cohen и соавт., 2017	США	Аутологичные МСК, полученные из костного мозга	Аутологичная трансплантация МСК (АуТМСК) при РС представляется выполнимой, безопасной и хорошо переносимой. Обоснованным является проведение дальнейших клинических испытаний для оценки ее эффективности
Wopab и соавт., 2012	Иран	Аутологичные МСК, полученные из костного мозга	Терапия АуТМСК может улучшить или стабилизировать течение заболевания при прогрессирующем РС в течение 1 года после трансплантации без каких-либо серьезных побочных эффектов
Sobo и соавт., 2012	Испания	Аллогенные МСК	У пациента с РС после повторных введений аллогенных МСК, полученных из пуповинной крови, в комбинации с АуТМСК из жировой ткани, развился тяжелый менингоэнцефаломиелит
Connick и соавт., 2012	Великобритания	Аутологичные МСК, полученные из костного мозга	АуТМСК приводит к снижению темпов прогрессирования заболевания у пациентов с вторично-прогрессирующим РС
Odinak и соавт., 2009, 2011	Россия	Аутологичные МСК, полученные из костного мозга	Улучшение функционального состояния пациентов с РС при отсутствии выраженных побочных эффектов. Умеренный регресс симптомов заболевания при повторном введении МСК с кратностью 1 раз в 30 дней
Mohajeri и соавт., 2011	Иран	Аутологичные МСК, полученные из костного мозга	АуТМСК оказывает иммуномодулирующее действие при РС
Karussis и соавт., 2010, 2016	Израиль	Аутологичные МСК, полученные из костного мозга	Трансплантация МСК больным РС является эффективной и относительно безопасной технологией и оказывает иммуномодулирующее действие
Yamout и соавт., 2010	Ливан	Аутологичные МСК, полученные из костного мозга	Применение АуТМСК является клинически эффективным, но не приводит к положительным изменениям по данным МРТ головного мозга
Darlington и соавт., 2010	Канада	Аутологичные МСК, полученные из костного мозга	Необходимы дальнейшие доклинические исследования и мониторинг иммунного статуса для оценки иммуномодулирующего эффекта АуТМСК при РС
Liang и соавт., 2009	Китай	Аутологичные МСК, полученные из костного мозга	МСК обладают мощным иммуносупрессивным действием при РС
Mohyeddin и соавт., 2007	Иран	Аутологичные МСК, полученные из костного мозга	АуТМСК могут быть использованы для терапии РС
Freedman и соавт., 2005, 2013, 2016	Канада	Аутологичные МСК, полученные из костного мозга	АуТМСК является эффективным методом терапии РС

вают на продолжительный эффект от АуТМСК. Повторное введение МСК позволяет получить достоверно лучшие результаты в отношении стабилизации/улучшения неврологического статуса, данных нейровизуализации и ОКТ, чем их однократное использование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зафранская М.М. Мезенхимальные стволовые клетки: иммуномодулирующие свойства и обоснование их применения для клеточной иммунотерапии рассеянного склероза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Минск, 2016. – 264 с.
2. Зафранская М.М., Федулов А.С., Демидчик Ю.Е. Эффект мезенхимальных стволовых клеток при клеточной терапии рассеянного склероза. – Минск, 2016. – 214 с.
3. Одинак М.М., Бисага Г.Н., Новицкий А.В. и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Рассеянный склероз. – 2011. – №2. – С.72–76.
4. Федулов А.С., Борисов А.В., Змачинский В.А. и др. // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – №4. – С.531–537.
5. Федулов А.С., Борисов А.В., Зафранская М.М. и др. // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2017. – №2. – С.297–307.
6. Федулов А.С., Борисов А.В., Московских Ю.В. и др. // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – №4. – С.516–522.
7. Auletta J.J., Bartholomew A.M., Maziat R.T., et al. // Immunotherapy. – 2012. – Vol.4, №5. – P.529–547.
8. Connick P., Kolappan M., Crawley C., et al. // Lancet Neurol. – 2012. – Vol.11, N2. – P.150–156.
9. Jaramillo-Merchan J., Jones J., Ivorra J., et al. // Cell Death Dis. – 2013. – Vol.29, N4. – P.779.
10. Karussis D., Petrou P., Kassis I. // J. Neurol. Sci. – 2013. – Vol.15, N324(1-2). – P.1–9.
11. Kolbinger F., Huppertz C., Mir A., et al. // Curr. Drug Targets. – 2016. [Epub ahead of print].
12. Larghero J., Farge D., Braccini A., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol.67, N2. – P.443–449.
13. Meamar R., Nematollahi S., Dehghani L., et al. // Adv. Biomed. Res. – 2016. – Vol.16, N5. – P.46. doi: 10.4103/2277-9175.178791.
14. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., et al. // Mult Scler. – 2013. – Vol.19, N5. – P.515–519.
15. Singer N., Caplan A. // Ann. Rev. Pathol. Mech. Dis. – 2011. – Vol.6. – P.457–478.
16. Uccelli A., Laroni A., Freedman M.S. // Mult. Scler. – 2013. – Vol.15. – P.505–519.
17. Vallabhaneni K.C., Penfornis P., Dhule S., et al. // Oncotarget. – 2015. – Vol.6, N7. – P.4953–4967.
18. Von Bahr L., Batsis I., Moll G., et al. // Stem Cells. – 2012. – Vol.30, №7. – P.557–564.
19. Zangi L., Margalit R., Reich-Zeliger S., et al. // Stem Cells. – 2009. – Vol.27, N11. – P.2865–2874.

Поступила 26.09.2017 г.

*В данном номере представлены только проблемные статьи и научные обзоры по актуальным проблемам неврологии в Республике Беларусь. Продолжение рубрики (преимущественно статьи оригинального характера) вы можете прочесть в журнале «Медицинские новости» №3 (март) 2018 г.