

Получена: 28 марта 2021 / Принята: 18 апреля 2021 / Опубликовано online: 30 апреля 2021

DOI 10.34689/SH.2021.23.2.008

УДК 616.858-08:602.9]-036.8

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАЛОИНВАЗИВНЫХ СПОСОБОВ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ

**Наталья Е. Алейникова¹, Вероника А. Чижик¹,
Александр В. Бойко¹, Дарья Б. Нижегородова¹,
Марина М. Зафранская¹, Владимир В. Пономарев¹**

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
г. Минск, Беларусь

Резюме

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) - одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний в мире. Лечение БП с использованием аутологичных мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (ММСК) рассматривается как перспективный метод патогенетической терапии данного заболевания, способный изменить течение тяжелой хронической патологии.

Цель исследования. Оценить эффективность малоинвазивных способов введения аутологичных ММСК в дозы, составляющих менее 0,5 млн/кг массы тела пациента.

Материалы и методы. В исследование включено 34 пациента с БП. В группу А вошли 9 пациентов, которым однократно внутривенно медленно вводили суспензию ММСК в дозе $Me=11,85 [10,00-19,20] \times 10^6$ клеток в 10,0 мл приготовленного раствора. Суммарная доза клеток составила 0,16 млн/кг массы тела. В группу В вошли 12 пациентов с однократным трансназальным введением аутологичных ММСК в дозе $Me=10,15 [10,00-13,02] \times 10^6$ клеток в объеме 5 мл приготовленного раствора. В группу сравнения вошли 13 пациентов с однократным введением 0,9% физиологического раствора в объеме 5 мл трансназально или в объеме 10 мл внутривенно медленно. Мониторинг клинико-неврологического статуса с оценкой моторных симптомов осуществляли до введения ММСК и через 7 дней после трансплантации.

Результаты. Внутривенное введение ММСК в малой дозе пациентам группы А привело к статистически значимому снижению двигательных расстройств по сравнению с исходными данными в День 0 ($P_{off}=0,020$, $P_{on}=0,012$) и составило 4 балла (11%) в off-периоде и 7 баллов (29%) в on-периоде UPDRS. Трансназальное введение ММСК в аналогичной дозе пациентам группы В также способствовало статистически значимому улучшению двигательных расстройств ($P_{off}=0,003$, $P_{on}=0,024$) и составило 5 баллов (14%) в off-периоде и 4,5 балла (16%) в on-периоде UPDRS. В группе сравнения на 7 сутки после введения плацебо динамики моторных симптомов не наблюдали.

Заключение. Результаты нашего исследования позволяют рассматривать применение ММСК в качестве терапии, изменяющей течение болезни Паркинсона. Эффективность малоинвазивных способов введения в малых дозах ММСК может быть принята во внимание при разработке длительной поддерживающей терапии болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки, трансназальный путь введения, внутривенный путь введения, моторные симптомы.

Abstract

CELL THERAPY FOR PARKINSON'S DISEASE: THE EFFECTIVENESS OF MINIMALLY INVASIVE METHODS OF TRANSPLANTATION

**Natalya Ye. Aleinikava¹, Veranika A. Chyzyhik¹,
Alexandr V. Boika¹, Darya B. Nizheharodava¹,
Marina M. Zafranskaya¹, Vladimir V. Ponomarev¹**

¹ Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Background. Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases in the world. Treatment of patients with Parkinson disease (PD) using autologous mesenchymal stem cells (MSCs) is a promising method to influence the pathogenesis of the disease.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of minimally invasive methods of transplantation autologous MSCs in doses less than 0.5 million / kg of patient's body weight.

Methods. The study included 34 patients with PD. Group A included 9 patients who received a single intravenous injection of MSCs suspension (the dose $Me = 11.85 [10.00-19.20] \times 10^6$ cells in 10.0 ml of the prepared solution). The total

dose was 0.16×10^6 / kg of patient's body weight. Group B included 12 patients who received a single transnasal injection of autologous MSCs (the dose $Me = 10.15 [10.00-13.02] \times 10^6$ cells in a volume of 5 ml of the prepared solution). The comparison group included 13 patients who received placebo. Effectiveness of the therapy was evaluated 7 days post-transplantation by assessing motor symptoms of the disease.

Results. We found a statistically significant decrease in the severity of motor symptoms in the groups A and B in the post-transplant period. In the comparison group the dynamics of motor symptoms was not observed.

Conclusions. Positive results allow us to consider MSCs transplantation as a disease-modifying therapeutic strategy in PD. The effectiveness of minimally invasive methods of MSCs transplantation can be considered in the development of long-term maintenance therapy for Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease, mesenchymal stem cells, intravenous injection, transnasal injection, motor symptoms.

Түйіндеме

ПАРКИНСОН АУРУЫНЫҢ ЖАСУШАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫН ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ: ТРАНСПЛАНТАЦИЯНЫҢ ШАҒЫН ИНВАЗИВТІ ӘДІСТЕРІНІҢ ТИІМДІЛІГІ

**Наталья Е. Алейникова¹, Вероника А. Чижик¹,
Александр В. Бойко¹, Дарья Б. Нижегородова¹,
Марина М. Зафранская¹, Владимир В. Пономарев¹**

¹ Дипломнан кейінгі білім беру Белоруссия медициналық академиясы,
Минск қ., Беларусь

Кіріспе. Паркинсон ауруы (ПА) - әлемдегі ең көп таралған нейродегенеративті аурулардың бірі. Аутологиялық мезенхималық мультипотентті стромальді жасушаларды (ММСК) пайдалана отырып, ПА емдеу ауыр созылмалы патологияның ағымын өзгертуге қабілетті осы аурудың патогенетикалық терапиясының перспективті әдісі ретінде қарастырылады.

Зерттеу мақсаты. Науқастың дене салмағының 0,5 млн / кг-нан аз мөлшерін құрайтын дозаларда аутологиялық ММСК енгізудің аз инвазивті әдістерінің тиімділігін бағалау.

Материалдары мен әдістері. Зерттеуге ПА бар 34 науқас енгізілді. А тобына $ХБ=11,85 [10,00-19,20] =10,0$ мл дайындалған ерітіндідегі 106 жасуша дозасында бір рет көктамыр ішіне ММСК суспензиясын баяу енгізген 9 пациент кірді. Жасушалардың жалпы дозасы дене салмағының 0,16 млн / кг құрады. В тобына 5 мл ерітінді көлемінде $ХБ=10,15 [10,00-13,02] \times 10^6$ жасуша дозасында аутологиялық ММСК бір реттік трансназалды енгізумен 12 пациент кірді. Салыстыру тобына трансназалды 5 мл көлемінде немесе көктамыр ішіне баяу 10 мл көлемінде 0,9% физиологиялық ерітіндіні бір реттік енгізумен 13 пациент кірді. Клиникалық-неврологиялық статус мониторингі ММСК енгізілгенге дейін және трансплантациядан кейін 7 күн өткен соң жүзеге асырылды.

Нәтижелер. А тобындағы пациенттерге аз дозада ММСК көктамыр ішіне енгізу ($P_{off}=0,020$, $P_{on}=0,012$) күніндегі бастапқы деректермен салыстырғанда қозғалыс бұзылыстарының статистикалық маңызды төмендеуіне алып келді және off-кезеңінде 4 балл (11%) және UPDRS on-кезеңінде 7 балл (29%) құрады. В тобының пациенттеріне ұқсас дозада ММСК трансназалды енгізу сондай-ақ қозғалтқыштың бұзылуының статистикалық маңызды жақсаруына ықпал етті ($P_{off}=0,003$, $ӨКМ=0,024$) және OFF-кезеңінде 5 балл (14%) және UPDRS on-кезеңінде 4,5 балл (16 %) құрады. Салыстыру тобында плацебо енгізгеннен кейін 7 тәулікте мотор симптомдарының қарқыны байқалмады.

Қорытынды. Біздің зерттеуіміздің нәтижелері ММСК қолдануды Паркинсон ауруының ағымын өзгертетін терапия ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. ММСК кіші дозаларда енгізудің шағын инвазивті әдістерінің тиімділігін Паркинсон ауруының ұзақ мерзімді демеуші терапиясын әзірлеу кезінде назарға алуға болады.

Түйінді сөздер: Паркинсон ауруы, мезенхималық мультипотентті стромальді жасушалар, трансназалды жол, енгізудің тамырішілік жолы, моторлық симптомдар.

Библиографическая ссылка:

Алейникова Н.Е., Чижик В.А., Бойко А.В., Нижегородова Д.Б., Зафранская М.М., Пономарев В.В. Опыт применения клеточной терапии болезни Паркинсона: эффективность малоинвазивных способов трансплантаций // Наука и здравоохранение. 2021. 2(Т.23). С. 81-91. doi 10.34689/SH.2021.23.2.008

Aleynikava N.Ye., Chyzyh V.A., Boika A.V., Nizheharodava D.B., Zafranskaya M.M., Ponomarev V.V. Cell therapy for Parkinson's disease: the effectiveness of minimally invasive methods of transplantation // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 2, pp. 81-91. doi 10.34689/SH.2021.23.2.008

Алейникова Н.Е., Чижик В.А., Бойко А.В., Нижегородова Д.Б., Зафранская М.М., Пономарев В.В. Паркинсон ауруының жасушалық терапиясын қолдану тәжірибесі: трансплантацияның шағын инвазивті әдістерінің тиімділігі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 2 (Т.23). Б. 81-91. doi 10.34689/SH.2021.23.2.008

Актуальность

Болезнь Паркинсона (БП) - одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний в мире, относящееся к группе конформационной патологии головного мозга [3], неуклонно прогрессирующее заболевание приводит к тяжелым двигательным нарушениям, социальной дезадаптации и снижению качества жизни пациентов. Поиск новых эффективных методов терапии БП, позволяющих одновременно воздействовать на различные звенья патогенеза, замедлять течение нейродегенеративного процесса и влиять на моторные и немоторные симптомы, является актуальной задачей нашего времени. Лечение БП с использованием аутологических мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (ММСК) рассматривается как перспективный метод патогенетической терапии данного заболевания, способный изменять течение тяжелой хронической патологии.

На сегодняшний день в мире выполнено множество работ на экспериментальных моделях паркинсонического синдрома, демонстрирующих положительный терапевтический эффект ММСК [14, 34, 2]. Опубликованы данные клинических исследований, показывающие опыт применения ММСК при целом ряде неврологических заболеваний, включая нейродегенеративные, такие как болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофической склероз и мультисистемная атрофия [29]. Нами получены обнадеживающие предварительные результаты в исследовании с использованием ММСК у пациентов с БП. Проведено плацебо-контролируемое исследование, в котором установлен положительный эффект клеточной терапии на динамику двигательных нарушений, немоторных симптомов и общего качества жизни начиная с 7 суток после введения ММСК [6, 7, 15].

Однако в настоящее время перед исследователями стоят более серьезные задачи по усовершенствованию метода клеточной терапии, оптимизации путей доставки стволовых клеток в очаг повреждения, определении схемы введения ММСК. Несмотря на множество экспериментальных работ, на сегодняшний день в лечении БП нет четко разработанной методики, указывающей на способ, дозу и кратность введения стволовых клеток, способной вызвать стойкий положительный эффект от применяемой терапии.

Большинство работ направлены на поиск способа замены утраченных нейронов новыми активно функционирующими клетками [4]. Основными являются прямые пути доставки стволовых клеток, такие как стереотаксические операции на головном мозге и интратекальное введение клеток [37, 38]. Не смотря на кажущуюся эффективность прямого пути, исследователи столкнулись с проблемой приживаемости трансплантата, удержания клеток в месте инъекции, риском хирургических осложнений, а также развитием судорожных приступов и вторичных дискинезий в посттрансплантационном периоде [9, 31]. При введении клеток в ликворопроводящую систему возникает сложность преодоления кранио – каудального тока ликвора, риск развития вторичных воспалительных реакций со стороны оболочек мозга.

В связи с этим заслуживают внимания малоинвазивные способы введения с направленной миграцией стволовых клеток, позволяющие значительно сократить количество имплантируемого материала, снизить операционную травматизацию и ускорить выздоровление пациентов. Таким способом является периневральный, впервые предложенный коллективом ученых под руководством академика В.А. Кульчицкого и члена-корреспондента Академии Наук Беларуси профессора Ю.Г. Шанько [8].

Предыдущие публикации, посвященные экспериментальному этапу нашей работы, показали эффективность трансназального и внутривенного путей введения ММСК [34, 2]. Оценка миграционной способности меченых ММСК у экспериментальных животных показала быструю направленную миграцию стволовых клеток в очаг повреждения при трансназальном введении, а также увеличение мигрировавших в головной мозг стволовых клеток как при трансназальном, так и при внутривенном введении через 3 недели после трансплантации [2]. Трансназальное введение ММСК крысам с ротенон-индуцированным паркинсоническим синдромом приводило к снижению двигательных нарушений, начиная с 7 суток после трансплантации, и на 33 % увеличивало темпы регресса неврологической симптоматики к 14 суткам посттрансплантационного периода по сравнению с опытными крысами, не получавшими клеточную терапию. Полученные в ходе исследования результаты легли в основу разработки нового тандемного метода клеточной терапии болезни Паркинсона.

Остается открытым вопрос о дозировании клеточного материала. Согласно рекомендациям «Руководства по клинической клеточной терапии для нейрорегенерации» (Clinical Cell Therapy Guidelines for Neurorestoration (IANR/CANR 2017) [22], утвержденным 1 сентября 2016г Международной ассоциацией нейрорегенерации (International Association of Neurorestoratology, IANR) совместно с Китайской ассоциацией нейрорегенерации (Chinese Association of Neurorestoratology, CANR) дозы стволовых клеток и объем инъекции определяются и контролируются на основе их доказанной эффективности и безопасности. Рекомендуемые объемы клеточной суспензии для трансплантации: - для паренхимы головного мозга максимальный объем клеточной суспензии не должен превышать 200 мкл на инъекцию; - для паренхимы спинного мозга 25 мкл на инъекцию; - интратекальное введение в спинномозговую жидкость 10 мл на инъекцию; -внутривенным и внутриаартериальным путями от 10 до 100 мл на инъекцию. Минимальная рекомендуемая однократная доза для ММСК, полученных из костного мозга: 300 - 900 × 10⁶ клеток при введении путем внутривенной инфузии, 5 - 6 × 10⁶ клеток при введении путем интратекальной инъекции [28, 24, 13, 18, 26]. В то же время, представленные данные несут рекомендательный характер и требуют дополнительных стандартизированных исследований.

Таким образом, создание, усовершенствование и стандартизация методов клеточной терапии является наиважнейшей задачей, позволяющей найти

оптимальные решения для создания эффективного метода лечения БП.

Цель проведенного исследования заключалась в оценке эффективности малоинвазивных способов введения аутологичных ММСК в дозах, составляющих менее 0,5 млн/кг массы тела пациента.

Материалы и методы

Дизайн исследования: рандомизированное, маскированное, плацебо-контролируемое, проспективное, продольное исследование. Исследование проводилось с января 2019 года по январь 2021 года на базе кафедры неврологии и нейрохирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», а также УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска.

В исследование включено 34 пациента с БП, из них 22 мужчины и 12 женщин, медиана возраста составила 56,0 [47,0 ÷ 64,0] лет, продолжительность заболевания – 6,0 [4,5 ÷ 7,0] лет, тяжесть заболевания пациентов по шкале Hoehn & Yahr – 2,0 [2,0 ÷ 2,5] стадия [21].

В группу А вошли 9 пациентов, которым однократно внутривенно медленно вводили суспензию ММСК в дозе $Me=11,85 [10,00-19,20] \times 10^6$ клеток в 10,0 мл приготовленного раствора. Суммарная доза клеток составила 0,16 млн/кг массы тела. В группу В вошли 12 пациентов с однократным трансназальным введением аутологичных ММСК в дозе $Me=10,15 [10,00-13,02] \times 10^6$ клеток в объеме 5 мл приготовленного раствора.

В группу сравнения вошли 13 пациентов с однократным введением 0,9% физиологического раствора в объеме 5 мл трансназально или в объеме 10 мл внутривенно медленно.

Мониторинг клинично-неврологического статуса осуществляли до трансплантации (День 0) и через 7 дней после трансплантации (День 7). Выраженность моторных симптомов болезни Паркинсона определяли по Разделу III Единой рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS) Международного общества двигательных расстройств (2008). Оценку двигательных функций проводили в период выключения после 12-24 часового перерыва в приеме противопаркинсонических препаратов (off-период). Затем пациентов оценивали в периоде включения через 1 час после приема противопаркинсонических средств (on-период).

Статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания между двумя группами не выявили ($p > 0,05$ согласно U-критерию Манна-Уитни).

При проведении клеточной терапии пациентам использовали следующие критерии отбора:

1. Диагноз БП, установленный в соответствии с критериями банка мозга УК.
2. Тяжесть заболевания по шкале Hoehn & Yahr: 1,5 - 3,0 ст;
3. Быстро прогрессирующий тип течения;
4. Положительный ответ на лечение препаратами леводопы (дофаминовый тест - не менее 30% разницы по сумме баллов в периоды выключения и включения III раздела шкалы UPDRS);
5. Длительность заболевания не более 10 лет.
6. Возраст пациентов до 69 лет.

Противопоказания: синдромы паркинсонизма и

паркинсонизм-плюс; тяжелые сопутствующие заболевания (застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда; пневмония, декомпенсированный сахарный диабет, кахексия и др.); аутоиммунные и онкологические заболевания; склонность к кровотечениям и сепсис в анамнезе; обострение хронического воспалительного процесса носовых пазух и полости рта; положительный результат на ВИЧ, гепатит В (HBV), гепатит С (HCV), сифилис (RW); когнитивный дефицит (Монреальская когнитивная оценка (МОСА) < 26); психические расстройства - галлюцинации, расстройства поведения; депрессия выраженной степени (не более 19 баллов по шкале Гамильтона); алкоголизм, наркомания, уголовная ответственность в анамнезе пациента; беременность, период лактации.

Получение ММСК костного мозга.

Забор клеток костного мозга проводили из гребня крыла подвздошной кости по стандартной методике. Эксфузию костного мозга выполняли в условиях операционной под местной анестезией. Костный мозг смешивали с равным объемом стерильного физиологического раствора, наслаивали на градиент плотности RotiSep-1077 (Carl Roth, Германия) в соотношении 2:1 и центрифугировали 30 минут при 1500 об/мин при комнатной температуре для получения мононуклеарных клеток. Кольцо мононуклеаров двукратно отмывали центрифугированием в физиологическом растворе с добавлением 5% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, Bioclot, Бразилия) в течение 10 мин при 1500 об/мин при комнатной температуре. Клеточный осадок ресуспендировали в культуральной среде DMEM-LG (Gibco, Великобритания) содержащей 10% ЭТС, 1% антибиотика (Gibco, Великобритания) и 1% L-глутамина (Cargilorn, Великобритания) и высевали в стерильные чашки Петри. Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе при температуре 37°C в атмосфере с содержанием 5% CO₂.

Оценку жизнеспособности клеток проводили по стандартной методике по исключению трипанового синего. Супернатант клеточных культур исследовали на микробиологическую стерильность. Фенотип ММСК подтверждали методом проточной цитофлуориметрии с использованием 5-канального проточного цитометра FC500 и панели моноклональных антител CD90-FITC, CD105-PE, CD34-APC, CD45-PC7 («Beckman Coulter», США).

Для клеточной терапии использовали ранние пассажи ММСК.

Введение ММСК. Трансплантация аутологичных ММСК выполнили двумя способами: А. Внутривенное введение: суспензию стволовых клеток вводили в 10,0 мл приготовленного раствора внутривенно медленно. Предварительно выполнили премедикацию 30-60 мг преднизолона за 3-5 минут до начала инфузии ММСК. Б. Трансназальное введение: суспензию стволовых клеток вводили в 5,0 мл приготовленного раствора в подслизистый слой зоны обонятельного эпителия с обеих сторон. Предварительно проводили анемизацию полости носа растворами адреномиметиков (эпинефрин, оксиметазолин и др.) и местную

аэрозольную анестезию 10% р-ром лидокаина.

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических методов статистики (пакета «Statistica 8», языка программирования «Python» и библиотеки Scipy 1.5). Полученные данные представлены в медианах (Me) с интерквартильным интервалом (25-й ÷ 75-й процентиля - Q25-Q75). Статистическая значимость результатов признавалась при $p < 0,05$. Сравнение 2-х групп и определение статистической значимости различий осуществляли непараметрическими критериями Mann-Whitney и Wilcoxon.

Соблюдение этических стандартов.

Международные этические стандарты проведения научных исследований с участием людей в нашем исследовании соблюдены, получено одобрение исследования Комитетом по этике Бел МАПО (протокол №3 от 02.10.2017г , №5 от 19.12.2019г), все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Полученные результаты

Проведена оценка динамики двигательных нарушений после однократной трансплантации аутологичных ММСК в малой дозе внутривенным и трансназальным способом у пациентов с БП. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Оценка моторных симптомов по Разделу III UPDRS в баллах (Me, Q25-Q75).

Assessment of the motor symptoms according to Section III UPDRS, points (Me, Q25-Q75).

	Доза ММСК (Me)	UPDRS (III раздел)	Период наблюдения		Статистическая значимость различия (Wilcoxon test, p)
			День 0 ¹	День 7 ²	
Группа А (n=9)	11,85×10 ⁶	off-период	38,0 [34,0-57,0]	34,0 [29,0-56,0]	P ₁₋₂ =0,020
		on-период	24,0 [13,0-31,0]	17,0 [12,0-28,0]	P ₁₋₂ =0,012
Группа В (n=12)	10,00×10 ⁶	off-период	35,0 [29,3-44,0]	30,0 [23,8-37,3]	P ₁₋₂ =0,003
		on-период	28,0 [18,0-33,5]	23,5 [17,5-31,3]	P ₁₋₂ =0,024
Группа сравнения (n=13)	00,00	off-период	28,0 [27,0-33,0]	29,0 [25,0-36,0]	P ₁₋₂ =0,423
		on-период	25,0 [17,0-29,0]	24,0 [20,0-30,0]	P ₁₋₂ =0,465

Из таблицы 1 следует, что внутривенное введение ММСК в малой дозе пациентам группы А привело к статистически значимому снижению двигательных расстройств по сравнению с исходными данными в День 0 (P_{off}=0,020, P_{on}=0,012) и составило 4 балла (11%) в off-периоде и 7 баллов (29%) в on-периоде UPDRS. Трансназальное введение ММСК в аналогичной дозе пациентам группы В также способствовало статистически значимому улучшению двигательных расстройств (P_{off} =0,003, P_{on}=0,024) и составило 5 баллов (14%) в off-периоде и 4,5 балла (16 %) в on-периоде UPDRS. В группе сравнения на 7 сутки после введения плацебо динамики моторных симптомов не наблюдали.

Особый интерес врачей и самих пациентов вызывает оценка местных и системных нежелательных явлений после введения суспензии стволовых клеток.

В ходе исследования при трансназальном введении ММСК наиболее часто встречали локальные несерьезные нежелательные явления – кровотечение из носа, болевой синдром в месте инъекции, сухость слизистых полости носа и рта. Кровотечение из носа отметили 5 пациентов (38,5%), болевой синдром – 2 пациента (15,4%), сухость слизистых носа и полости рта – 3 пациента (23,1%). Все нежелательные явления купировали в течение суток. Системных реакций после трансназального введения не выявили. После внутривенного медленного введения суспензии стволовых клеток постинфузионных реакций у пациентов не выявили. Лабораторных отклонений в раннем

посттрансплантационном периоде выявлено не было.

Обсуждение результатов

Полученные данные свидетельствуют об эффективности однократного трансназального и системного введения в малой дозе ММСК у пациентов с болезнью Паркинсона. Это может быть принято во внимание для разработки схемы введения стволовых клеток в лечении данной патологии. Основное число пациентов с болезнью Паркинсона – люди пожилого возраста с неудовлетворительным ростом клеточных культур, тяжело переносящие болезненные процедуры забора костного мозга и нуждающиеся в постоянной поддерживающей терапии неуклонно прогрессирующего заболевания. Создание эффективной схемы лечения простым малоинвазивным способом является важным аспектом разработки метода терапии болезни Паркинсона с использованием клеточных технологий.

Известны три темпа прогрессирования болезни Паркинсона, от которых напрямую зависит прогноз заболевания [5, 11]. Самым неблагоприятным считается быстро прогрессирующий тип течения, при котором смена стадий происходит менее, чем за два года. [33, 20]. По динамике моторных симптомов, оцениваемых с помощью Раздела III UPDRS Международного общества двигательных расстройств (2008) можно определить тип течения заболевания и стадийность процесса [11, 1, 10, 12, 16, 36]. По данным различных исследований, прогрессирование считается достоверным при нарастании симптомов от 4 баллов и

выше по Разделу III шкалы UPDRS за один год. [36]. По данным других исследований к инвалидизации приводит увеличение на 5 и 6 баллов за 12 месяцев по Разделу III шкалы UPDRS [30, 32, 39].

В результате выполненного нами исследования проанализированы клинические случаи с применением разных схем введения ММСК. Период наблюдения пациентов составил 12 месяцев после первой трансплантации.

Пациент Г., 45 лет, вес 103 кг, диагноз: Болезнь Паркинсона, дрожательно-ригидная форма, 2 ст. по Хен и Яру, длительность заболевания 8 лет. Проведено трехкратное внутривенное введение аутологичных ММСК с интервалом в 7 дней. 1-ое введение в дозе 8,87 млн. клеток, 2-ое -16,50 млн. клеток, 3-е - 10,00 млн. клеток. Суммарная доза стволовых клеток составила 0,34 млн\кг массы тела. Уменьшение двигательных расстройств через три месяца после первой трансплантации составило 25 баллов (44%) в off – периоде UPDRS. В последующем наблюдали нарастание симптоматики и через 12 месяцев выраженность двигательных нарушений вернулась к исходному состоянию в День 0 (рисунок 1.)

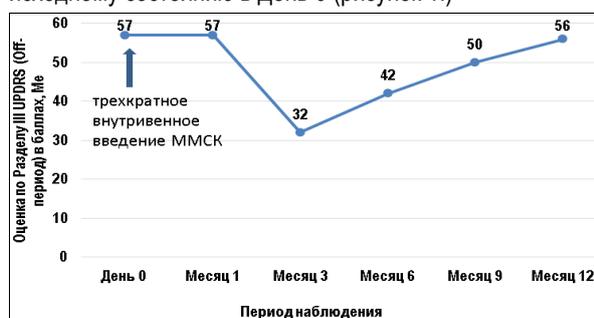


Рисунок 1. Динамика моторных симптомов пациента Г. в посттрансплантационном периоде.

(Figure 1. - Dynamics of the motor symptoms of patient G. in the post-transplant period).

Пациент Ф., 57 лет, вес 57 кг, диагноз: Болезнь Паркинсона, дрожательно-ригидная форма, 3 ст. по Хен и Яру, длительность заболевания 7 лет. Проведено трансназальное введение аутологичных ММСК в дозе 8,97 млн. клеток. Через 7 дней выполнено внутривенное введение ММСК в дозе 47,10 млн клеток, затем повторное внутривенное введение через 7 дней в дозе

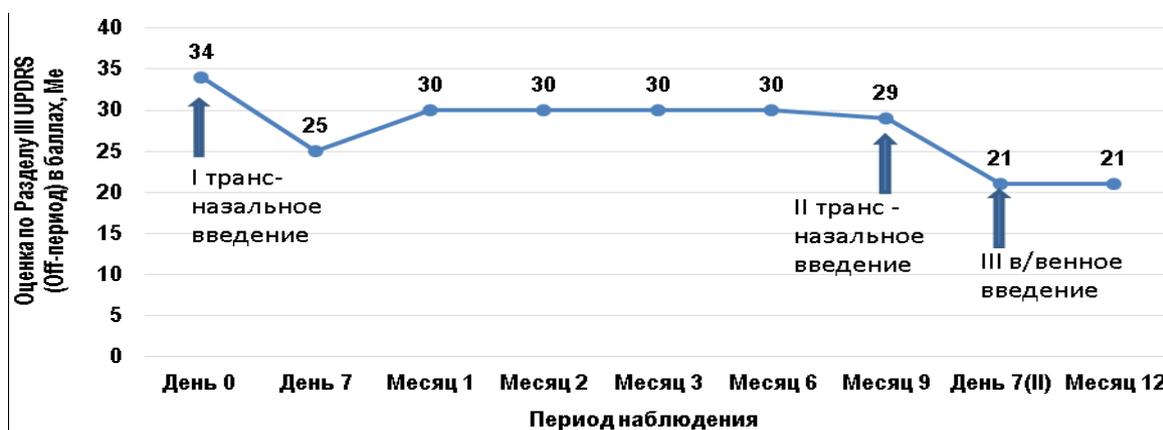


Рисунок 3. Динамика моторных симптомов пациента А. в посттрансплантационном периоде при повторном введении комбинированным способом.

(Figure 3. Dynamics of the motor symptoms of patient A. in the post-transplant period with the repeated injections).

10,00 млн. клеток. Суммарная доза внутривенно введенных стволовых клеток составила 1,00 млн\кг массы тела. Уменьшение двигательных расстройств через три месяца после первой трансплантации составило 8 баллов (14%) в off – периоде UPDRS. Эффект сохранялся до 6 месяцев. В последующем после перенесенной ОРВИ состояние пациента ухудшилось и к 9 месяцам выраженность двигательных нарушений вернулась к исходному состоянию в День 0 (рисунок 2.)

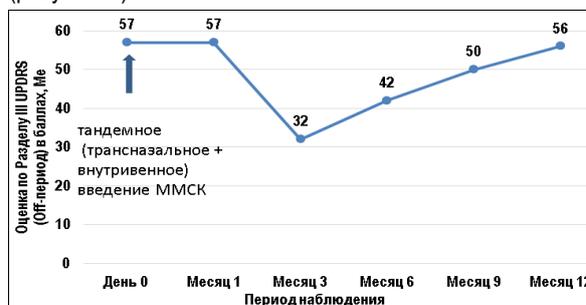


Рисунок 2. Динамика моторных симптомов пациента Ф. в посттрансплантационном периоде.

(Figure 2. Dynamics of the motor symptoms of patient F. in the post-transplant period).

Пациент А., 36 лет, вес 73 кг, диагноз: болезнь Паркинсона, дрожательно-ригидная форма, 2ст. по Хен и Яру, длительность заболевания 5 лет. Выполнено трансназальное введение аутологичных ММСК в дозе 6,10 млн. клеток. Уменьшение двигательных расстройств через месяц после первой трансплантации составило 4 балла (12%) в off – периоде UPDRS. Эффект сохранился до 9 месяцев. Проведено 2-ое трансназальное введение аутологичных ММСК в дозе 15,45 млн. клеток, а через 7 суток 3-е внутривенное введение в дозе 22,18 млн. клеток. Улучшение двигательных функций через 7 дней после второй трансплантации составило 8 баллов (28%), а по сравнению с исходными данными в День 0 – 13 баллов (38%) в off – периоде UPDRS. Достигнутый эффект сохранился до 12 месяцев после первого введения ММСК (рисунок 3). Суммарная доза внутривенно введенных стволовых клеток составила 0,30 млн\кг массы тела.

Пациент П., 49 лет, вес 101 кг, диагноз: болезнь Паркинсона, дрожательно-ригидная форма, 2ст. по Хен и Яру, длительность заболевания 5 лет. Проведено 1-ое трансназальное введение аутологичных ММСК в дозе 10,00 млн. клеток, затем с интервалом в месяц три трансплантации внутривенным способом. Доза ММСК при 1-ом внутривенном введении составила 15,33 млн. клеток, при 2-ом – 30,20 млн. клеток, при 3-ем – 16,30 млн. клеток. Суммарная доза внутривенно введенных

стволовых клеток составила 0,45 млн/кг массы тела. Улучшение двигательных функций через 1 месяц после первой трансплантации составило 14 баллов (47 %). Достигнутый эффект сохранился до 6 месяцев, в последующем периоде наблюдения выявлено небольшое нарастание симптоматики в off – периоде UPDRS. Уменьшение двигательных расстройств через 12 месяцев после первой трансплантации составило 10 баллов (33%) в off – периоде UPDRS (рисунок 4).

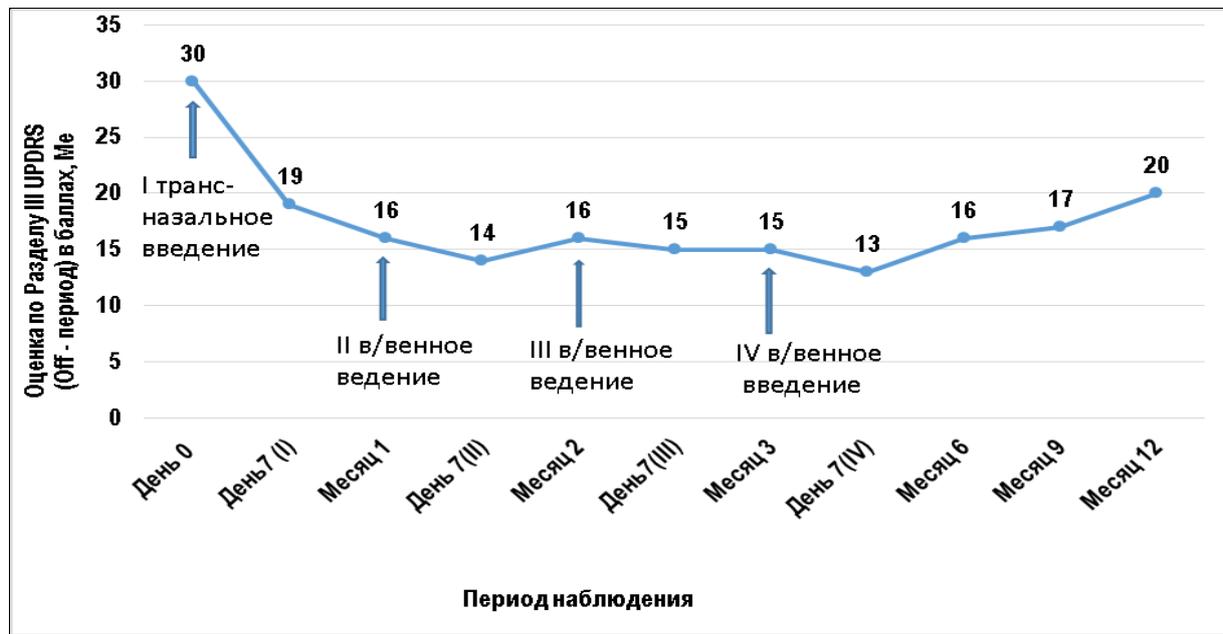


Рисунок 4. Динамика моторных симптомов пациента П. в посттрансплантационном периоде.

(Figure 4. Dynamics of the motor symptoms of patient P. in the post-transplant period).

Таким образом, в первых двух клинических случаях прогрессирования заболевания по нарастанию общего балла по Разделу III шкалы UPDRS за 12 месяцев наблюдения не выявлено, а у двух последних пациентов наблюдался регресс неврологической симптоматики за аналогичный период наблюдения. Можно предположить, что многократное введение стволовых клеток малоинвазивным способом (внутривенным либо трансназальным) в дозах менее 0,5 млн/кг массы тела может способствовать эффективному применению клеточной терапии, позволит затормозить темпы прогрессирования болезни Паркинсона. Интервал введения ММСК у каждого пациента можно рассматривать индивидуально с учетом объективных оценок по шкале UPDRS.

Более того, предложенные способы трансплантации являются оптимальными для проявления паракринного действия ММСК. Становится все более очевидным, что в возникновении терапевтического эффекта значимую роль играет иммуномодулирующая функция ММСК. Мезенхимальные стволовые клетки оказывают иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, регулируя пролиферацию и активность лимфоцитов и макрофагов [17, 19, 35]. Кроме того, ММСК уменьшают воспаление и увеличивают пролиферацию поврежденных клеток посредством высвобождения экзосом, содержащих репаративные пептиды и микроРНК. Паракринная функция ММСК

проявляется за счет выделения множества растворимых факторов, оказывающих иммуномодулирующее, ангиогенное, антиапоптотическое и антиоксидантное действие [27]. Имеется достаточно доказательств того, что ММСК поддерживают структурную организацию, как отдельных клеток мозга, так и нейронной сети в целом [25]. Накоплены научные подтверждения того, что ММСК являются донорами митохондрий для поврежденных клеток, способствуя их восстановлению за счет нормализации активности клеточного дыхания [23].

Заключение

Результаты нашего исследования позволяют рассматривать применение ММСК в качестве терапии, изменяющей течение болезни Паркинсона, замедляющей темпы прогрессирования хронического нейродегенеративного процесса. Однократное внутривенное и трансназальное введение ММСК в дозе менее 0,5 млн/кг массы тела приводило к статистически значимому снижению двигательных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с исходными данными. Эффективность малоинвазивных способов введения в малых дозах ММСК может быть принята во внимание при разработке длительной поддерживающей терапии болезни Паркинсона. Отсутствие серьезных нежелательных явлений и лабораторных отклонений делают трансназальный и внутривенный способы введения ММСК безопасными для пациентов с болезнью Паркинсона.

Вклад авторов: Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании данной статьи. Проводили выборку больных и их лечение, принимали участие в разработке плана статьи, редактировании текста и утверждении окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов: Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Сведения о публикации: результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других журналах и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Батукаева Л.А. Динамика двигательных и когнитивных расстройств при болезни Паркинсона: Автореф. дис. канд.мед.наук. Москва. 2011: 113.

2. Зафранская М.М., Нижегородова Д.Б., Алейникова Н.Е. и др. Миграция мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при системном и местном введении на экспериментальной модели болезни Паркинсона // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019;13(2): 32-40. DOI:<http://dx.doi.org/10.25692/ACEN.2019.2.4>

3. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. Москва: Янус-К, 2002.

4. Иллариошкин С.Н. Нейротрансплантация: настало ли время? // *Анналы клин и эксперимент Неврологии*. 2018; Спецвыпуск: 16–24. DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.2

5. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 2-е издание. Москва: Медпресс-информ, 2012: 351.

6. Пономарев В.В., Бойко А.В., Зафранская М.М. и др. Оценка эффективности проведения клеточной терапии пациентам с болезнью Паркинсона с использованием различных путей трансплантации клеток // В сб.: БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. Минск 2019; 9: 132-136.

7. Пономарев В.В., Бойко А.В., Зафранская М.М. и др. Первые результаты применения клеточной терапии болезни Паркинсона в Республике Беларусь // *Здравоохранение* 2020;2 :64 - 70.

8. Стукач Ю. П., Шанько Ю.Г., Пархач Л.П. и др. Технология доставки мезенхимальных стволовых клеток к различным отделам головного мозга в передней или задней черепных ямках // Из сб.: *Медэлектроника – 2016. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : сборник научных статей IX Международная научно-техническая конференция (Минск, 8–9 декабря 2016 г.)*. – Минск: БГУИР; 2016: 121 – 124

9. Шанько Ю.Г., Кульчицкий В.А., Новицкая В.В. и др. Стволовые клетки в лечении инфаркта головного мозга: аналитический обзор литературы // *Медицинские новости* 2019; 1: 3-11.

10. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Москва: Медпресс-информ, 2002г. 180с.

11. Яхно Н.Н. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона // *Клин. фармакол. и тер.* 1994; 3-4: 92-97.

12. Alves G., Wentzel-Larsen T., Aarsland D., Larsen J.P. Progression of motor impairment and disability in Parkinson's disease: a population-based study // *Neurology* 2005; 65:1436–1441. PMID: 16275832 DOI:10.1212/01.wnl.0000183359.50822.f2

13. Battistella V., de Freitas G.R., da Fonseca L.M., et al. Safety of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with nonacute ischemic stroke // *Regen Med.* 2011; 6(1):45–52. PMID: 21175286 DOI: 10.2217/rme.10.97

14. Blandini F., Cova L., Armentero M.T., et al. Transplantation of undifferentiated human mesenchymal stem cells protects against 6-hydroxydopamine neurotoxicity in the rat // *Cell Transplant.* 2010; 19: 203–217. PMID: 19906332 DOI: 10.3727/1096368909X479839

15. Boika A., Aleinikava N., Chyzhyk V., et al. Mesenchymal stem cells in Parkinson's disease: Motor and non-motor symptoms in the early posttransplant period // *Surg Neurol Int.* 2020;11: 380. PMID: 33408914 DOI: 10.25259/SNI_233_2020

16. Fahn S. Parkinson's Disease: 10 Years of Progress, 1997–2007 // *Mov Disord* 2010; 25, Suppl. 1: S2–S14. PMID: 20187239 DOI: 10.1002/mds.22796

17. Fan X.L., Zeng Q.X., Li X. Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells activate quiescent T cells and elevate regulatory T cell response via NF-kappaB in allergic rhinitis patients // *Stem Cell Res Ther* 2018; 9(1):170. PMID: 29921316 DOI: 10.1186/s13287-018-0896-z

18. Friedrich M.A., Martins M.P., Araújo M.D., et al. Intra-arterial infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with moderate to severe middle cerebral artery acute ischemic stroke // *Cell Transplant.* 2012;21(Suppl 1):S13–S21. PMID: 22507676 DOI: 10.3727/096368912x612512

19. Gao F., Chiu S.M., Motan D.A.L., et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects // *Cell Death Dis.* 2016; 21; 7(1):e2062. PMID: 26794657 DOI: 10.1038/cddis.2015.327

20. Halliday G., Hely M., Reid W., Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease // *Acta Neuropathol* 2008;115:409–415 PMID: 18231798 DOI: 10.1007/s00401-008-0344-8

21. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // *Neurology-Wolters Kluwer*, 1967;17: 427-442.

22. Huang H., Young W., Chen L. et al. Clinical Cell Therapy Guidelines for Neurorestoration (IANR/CANR 2017) // *Cell Transplant.* 2018; 27(2): 310–324. PMID: 29637817 DOI: 10.1177/0963689717746999

23. Islam M.N., Das S.R., Emin M.T., et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury // *J. Nat Med* 2012; 18(5):759–765. PMID: 22504485 DOI: 10.1038/nm.2736

24. Karussis D., Karageorgiou C., Vaknin-Dembinsky A. 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):1187–1194. PMID: 20937945 DOI: 10.1001/archneurol.2010.248

25. Koniusz S., Andrzejewska A., Muraca M. et al. Extracellular Vesicles in Physiology, Pathology, and Therapy of the Immune and Central Nervous System, with Focus on Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stem Cells as Therapeutic Tools // *Front Cell Neurosci.* 2016; 10: 109. PMID: 27199663 DOI: 10.3389/fncel.2016.00109

26. Lee J.S., Hong J.M., Moon G.J., et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke // *Stem cells.* 2010; 28(6):1099–1106. PMID: 20506226 DOI: 10.1002/stem.430

27. Liang X., Ding Y., Zhang Y. et al. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives // *Cell Transplant* 2014; 23(9):1045–1059. PMID: 23676629 DOI: 10.3727/096368913X667709

28. Liao G.P., Harting M.T., Hetz R.A. et al. Autologous bone marrow mononuclear cells reduce therapeutic intensity for severe traumatic brain injury in children // *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(3):245–255 PMID: 25581630 DOI:10.1097/PCC.0000000000000324

29. Nathan P., Jones D. T., Singer W. Mesenchymal Stromal Cell Therapies for Neurodegenerative Diseases // *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(5): 892–905. PMID: 31054608 DOI:10.1016/j.mayocp.2019.01.001

30. Poewe W. Clinical Measures of Progression in Parkinson's Disease // *Mov Disord* 2009; 24, Suppl. 2: S671–S676. PMID: 19877235 DOI: 10.1002/mds.22600

31. Politis M., Wu K., Loane C. et al. Serotonergic neurons mediate dyskinesia side effects in Parkinson's patients with neural transplants // *Sci Transl Med.* 2010; 30;2(38):38ra46. PMID: 20592420 DOI:10.1126/scitranslmed.3000976

32. Ruiping Xia, Zhi-Hong Mao – USA. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease // *Neurosci Bull.* 2012; 28 (1):39 PMID: 22233888 DOI: 10.1007/s12264-012-1050-z

33. Schrag A., Dodel R., Spottke A. et al. Rate of Clinical Progression in Parkinson's Disease. A Prospective Study // *Mov Disord.* 2007; 22(7): 938–945. PMID: 17415791 DOI: 10.1002/mds.21429

34. Shanko Y., Navitskaya V., Zamaro A. et al. Somatotopic principle of perineural implantation of stem cells in patients with brain injuries // *JNSK* 2018; 8(5): 259–251. DOI: 10.15406/jnsk.2018.08.00321

35. Shen Y., Huang J., Liu L., et al. Compendium of Preparation and Application of Stem Cells in Parkinson's Disease: Current Status and Future Prospects // *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 117. PMID: 27303288 DOI: 10.3389/fnagi.2016.00117

36. Thuy C.Vu., John G. Nutt. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment // *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 74 (2):267–283 PMID: 22283961 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04192.x

37. Venkataramana N.K., Pal R., Rao S.A. et al. Bilateral transplantation of allogenic adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells into the subventricular zone of Parkinson's disease: a pilot clinical study // *Stem Cells Int.* 2012. PMID: 22550521 DOI: 10.1155/2012/931902

38. Venkeataramana N.K., Kumar S.K., Balaraju S. et al. Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in Parkinson's disease // *Transl Res.* 2010; 155: 62–70. PMID: 20129486 DOI: 10.1016/j.trsl.2009.07.006

39. Zhao Y.J., Hwee Lin Wee, Yiong-Huak Chan et al. Progression of Parkinson's Disease as Evaluated by Hoehn and Yahr Stage Transition Times // *Mov Disord.* 2010;25(6):710-6. PMID: 20213822 DOI: 10.1002/mds.22875

References:

1. Batukaeva L.A. *Dinamika dvigatel'nykh i kognitivnykh rasstroistv pri bolezni Parkinsona*: Avtoref. dis. kand.med.nauk. [Dynamics of movement and cognitive disorders in Parkinson's disease: Abstract of thesis. dis. Candidate of Medical Sciences]. Moscow. 2011: 113. [in Russian]

2. Zafranskaya M M, Nizheharodava D B, Aleinikava N E, et al. Migratsiya mult'potentnykh mezenkhimal'nykh stromal'nykh kletok pri sistemnom i mestnom vvedenii na eksperimental'noi modeli bolezni Parkinsona [The migration of multipotent mesenchymal stromal cells after systemic and local administration in an experimental model of Parkinson's disease]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* [Annals of Clinical and Experimental Neurology]. 2019;13(2): 32-40. DOI:http://dx.doi.org/10.25692/ACEN.2019.2.4 [in Russian]

3. Illarionov S.N. *Konformatsionnye bolezni mozga* [Conformational diseases of the brain]. Moscow: Yanus-K, 2002. [in Russian]

4. Illarionov S.N. Neurotransplantatsiya: nastalo li vremya? [Neuroplasticity: is it the time?] *Annaly klin i eksperiment'noy nevrologii* [Annals of clinical and experimental neurology] 2018; Spetsvypusk: 16–24. DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.2[in Russian]

5. Levin O.S., Fedorova N.V. *Bolezn' Parkinsona. 2-e izdanie* [Parkinson's disease. 2nd edition]. Moscow: Medpress-inform, 2012: 351 [in Russian]

6. Ponomarev V.V., Boyko A.V., Zafranskaya M.M., et al. *Otsenka effektivnosti provedeniya kletochnoi terapii patsientam s boleznyu Parkinsona s ispol'zovaniem razlichnykh putei transplantatsii kletok*. BSMU at the forefront of medical science and practice [Assessment of cell therapy effectiveness in patients with Parkinson's disease using different cell transplantation routs. In.: BGMU v avangarde meditsinskoy nauki i praktiki. Minsk 2019; 9: 132-136. [in Russian]

7. Ponomarev V.V., Boyko A.V., Zafranskaya M.M., et al. Pervye rezultaty primeneniya kletochnoi terapii bolezni Parkinsona v Respublike Belarus [The first results of cell therapy for Parkinson's disease in the Republic of Belarus]. *Zdravookhranenie* [Health care] 2020. 2. pp. 64 - 70. [in Russian]

8. Stukach YP, Shanko, YG, Parkhach, LP, et al. Tekhnologiya dostavki mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok k razlichnym otdelam golovnoy mozga v perednei ili zadnei cherepnykh yamkakh [The technology of delivery mesenchymal stem cells to different parts of the brain in the anterior or posterior cranial fossa]. In: *Medelektronika – 2016. Sredstva meditsinskoy elektroniki i novye meditsinskie tekhnologii: sbornik nauchnykh statey IX*

Mezhdunarodnaya nauchno-tehnicheskaya konferentsiya [Medelectronics - 2016. Medical electronics and new medical technologies: a collection of scientific articles IX International Scientific and Technical Conference]. Minsk: BSUIR; 2016: 121 – 124[in Russian]

9. Shanko Y.G., Kulchitskiy V.A., Novitskaya V.V., et al. Stvolovye kletki v lechenii infarkta golovnogo mozga: analiticheskii obzor literatury [Stem cells in the treatment of cerebral infarction: an analytical review of the literature]. *Meditsinskie novosti* [Meditsinskie novosti]. 2019; 1: 3-11. [in Russian]

10. Shtok V.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Levin O.S. *Ekstrapiramidnye rasstroistva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Extrapyramidal disorders. Diagnostic and Treatment]. Guidelines. Moscow: Medpress-inform, 2002r. [in Russian]

11. Yakhno N.N. Sovremennye podkhody k lekarstvennomu lecheniyu bolezni Parkinsona [Modern approaches to the drug treatment of Parkinson's disease]. [Klin. farmakol. i ter.] *Klin. farmakol i terapiya* [Clin pharmacol and ther] 1994; 3-4: 92-97. [in Russian]

12. Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Progression of motor impairment and disability in Parkinson's disease: a population-based study. *Neurology* 2005; 65:1436–1441. PMID: 16275832 DOI:10.1212/01.wnl.0000183359.50822.f2

13. Battistella V, de Freitas GR, da Fonseca LM, et al. Safety of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with nonacute ischemic stroke. *Regen Med.* 2011; 6(1):45–52. PMID: 21175286 DOI: 10.2217/rme.10.97

14. Blandini F., Cova L., Armentero M.T., et al. Transplantation of undifferentiated human mesenchymal stem cells protects against 6-hydroxydopamine neurotoxicity in the rat. *Cell Transplant.* 2010; 19: 203–217. PMID: 19906332 DOI: 10.3727 / 096368909X479839

15. Boika A, Aleinikava N, Chyzyk V, et al. Mesenchymal stem cells in Parkinson's disease: Motor and non-motor symptoms in the early posttransplant period. *Surg Neurol Int.* 2020;11: 380. PMID: 33408914 DOI: 10.25259/SNI_233_2020

16. Fahn S. Parkinson's Disease: 10 Years of Progress, 1997–2007. *Mov Disord* 2010; 25, Suppl. 1: S2–S14. PMID: 20187239 DOI: 10.1002/mds.22796

17. Fan X.L., Zeng Q.X., Li X. Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells activate quiescent T cells and elevate regulatory T cell response via NF-kappaB in allergic rhinitis patients. *Stem Cell Res Ther* 2018; 9(1):170. PMID: 29921316 DOI: 10.1186/s13287-018-0896-z

18. Friedrich MA, Martins MP, Araújo MD, et al. Intra-arterial infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with moderate to severe middle cerebral artery acute ischemic stroke. *Cell Transplant.* 2012;21(Suppl 1):S13–S21. PMID: 22507676 DOI: 10.3727/096368912x612512

19. Gao F., Chiu S.M., Motan D.A.L., et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell Death Dis.* 2016; 21; 7(1):e2062. PMID: 26794657 DOI: 10.1038/cddis.2015.327

20. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients

with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:409–415 PMID: 18231798 DOI: 10.1007/s00401-008-0344-8

21. Hoehn M. M., Yahr M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology-Wolters Kluwer*, 1967;17: 427-442.

22. Huang H, Young W, Chen L, et al. Clinical Cell Therapy Guidelines for Neurorestoration (IANR/CANR 2017) *Cell Transplant.* 2018; 27(2): 310–324. PMID: 29637817 DOI: 10.1177/0963689717746999

23. Islam M.N., Das S.R., Emin M.T., et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *J. Nat Med.* 2012; 18(5):759–765. PMID: 22504485 DOI: 10.1038/nm.2736

24. Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, 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):1187–1194. PMID: 20937945 DOI: 10.1001/archneurol.2010.248

25. Koniusz S., Andrzejewska A., Muraca M., et al. Extracellular Vesicles in Physiology, Pathology, and Therapy of the Immune and Central Nervous System, with Focus on Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stem Cells as Therapeutic Tools. *Front Cell Neurosci.* 2016; 10: 109. PMID: 27199663 DOI: 10.3389/fncel.2016.00109

26. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem cells.* 2010; 28(6):1099–1106. PMID: 20506226 DOI: 10.1002/stem.430

27. Liang X, Ding Y, Zhang Y, et al. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplant* 2014; 23(9):1045–1059. PMID: 23676629 DOI: 10.3727/096368913X667709

28. Liao GP, Harting MT, Hetz RA, et al. Autologous bone marrow mononuclear cells reduce therapeutic intensity for severe traumatic brain injury in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(3):245–255 PMID: 25581630 DOI:10.1097/PCC.0000000000000324

29. Nathan P., Jones D. T., Singer W. Mesenchymal Stromal Cell Therapies for Neurodegenerative Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(5): 892–905. PMID: 31054608 DOI:10.1016/j.mayocp.2019.01.001

30. Poewe W. Clinical Measures of Progression in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2009; 24, Suppl. 2: S671–S676. PMID: 19877235 DOI: 10.1002/mds.22600

31. Politis M, Wu K, Loane C et al. Serotonergic neurons mediate dyskinesia side effects in Parkinson's patients with neural transplants. *Sci Transl Med.* 2010; 30;2(38):38ra46. PMID: 20592420 DOI:10.1126/scitranslmed.3000976

32. Ruiping Xia, Zhi-Hong Mao –USA. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurosci Bull.* 2012; 28 (1):39 PMID: 22233888 DOI: 10.1007/s12264-012-1050-z

33. Schrag A., Dodel R., Spottke A., et al. Rate of Clinical Progression in Parkinson's Disease. *A Prospective Study. Mov Disord.* 2007; 22(7): 938–945. PMID: 17415791 DOI: 10.1002/mds.21429

34. Shanko Y, Navitskaya V, Zamaro A, et al. Somatotopic principle of perineural implantation of stem cells in patients with brain injuries. *JNSK* 2018; 8(5): 259–251. DOI: 10.15406/jnsk.2018.08.00321
35. Shen Y., Huang J., Liu L., et al. Compendium of Preparation and Application of Stem Cells in Parkinson's Disease: Current Status and Future Prospects. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 117. PMID: 27303288 DOI: 10.3389/fnagi.2016.00117
36. Thuy C. Vu1, John G. Nutt. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 74 (2):267–283 PMID: 22283961 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04192.x
37. Venkataramana N.K., Pal R., Rao S.A, et al. Bilateral transplantation of allogenic adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells into the subventricular zone of Parkinson's disease: a pilot clinical study. *Stem Cells Int.* 2012. PMID: 22550521 DOI: 10.1155/2012/931902
38. Venkeataramana N.K., Kumar S.K., Balaraju S., et al. Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in Parkinson's disease. *Transl Res.* 2010; 155: 62–70. PMID: 20129486 DOI: 10.1016/j.trsl.2009.07.006
39. Zhao Y.J., Hwee Lin Wee, Yiong-Huak Chan, et al. Progression of Parkinson's Disease as Evaluated by Hoehn and Yahr Stage Transition Times. *Mov Disord.* 2010;25(6):710-6. PMID: 20213822 DOI: 10.1002/mds.22875

Контактная информация:

Чижик Вероника Александровна – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии Белорусской медицинской академии последипломного образования, Минск, Республика Беларусь.

Почтовый адрес: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки 3/3.

E-mail: chyzhykva@gmail.com

Телефон: +375296087062