

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.858-08:602.9]-036.8

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-68-78>

Поступила в редакцию 15.08.2023

Received 15.08.2023

В. А. Чижик, М. М. Селицкий, В. В. Пономарев¹

*Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРВИЧНОГО И ПОВТОРНОГО КУРСОВ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА АУТОЛОГИЧНЫМИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ В ДОЛГОСРОЧНОМ ПЕРИОДЕ

Аннотация. Болезнь Паркинсона (БП) – это хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание. Лечение БП в настоящее время носит симптоматический характер. Одним из перспективных направлений в разработке терапии, изменяющей течение БП, является использование аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК). Несмотря на обнадеживающие результаты различных доклинических и клинических испытаний в отношении эффективности клеточной терапии и ее доказанную безопасность, остаются открытыми такие вопросы клеточной терапии, как выбор оптимального пути введения, дозы и частоты курсов лечения.

В настоящем исследовании проведена оценка динамики моторных и немоторных проявлений БП после первого и второго курсов клеточной терапии с использованием ММСК системным и тандемным методами в долгосрочном периоде наблюдения. Выявлен положительный эффект клеточной терапии на динамику моторных и немоторных симптомов у пациентов с БП в течение в среднем 6 мес. после проведения одного курса лечения ММСК. Повторный курс лечения ММСК имеет схожую с первым курсом эффективность и безопасность и может быть применен для замедления прогрессирования БП на более длительный срок.

Ключевые слова: аутологичные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, болезнь Паркинсона, долгосрочный период клеточной терапии, повторные курсы клеточной терапии, моторные симптомы, немоторные симптомы

Для цитирования: Чижик, В. А. Эффективность и безопасность первичного и повторного курсов терапии болезни Паркинсона аутологичными мезенхимальными стромальными клетками в долгосрочном периоде / В. А. Чижик, М. М. Селицкий, В. В. Пономарев // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 68–78. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-68-78>

Veranika A. Chyzyk, Mikhail M. Sialitski, Vladimir V. Ponomarev

*Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution
“Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus*

EFFICACY AND SAFETY OF PRIMARY AND REPEATED THERAPY COURSES OF PARKINSON’S DISEASE WITH AUTOLOGOUS MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN THE LONG-TERM PERIOD

Abstract. Parkinson’s disease (PD) is a chronic progressive disease. Currently, PD treatment is symptomatic. One of the promising directions changing the PD therapy course is the use of autologous multipotent mesenchymal stromal cells (MMSCs). Despite the encouraging results in various preclinical and clinical trials and proven safety, the cell therapy questions remain open, such as the choice of an optimal route of administration, dose, and frequency of treatment courses.

In the present study, the dynamics of PD motor and non-motor symptoms was assessed after the first and second cell therapy courses using MMSC injections via systemic and tandem methods during a long-term period. A positive therapy effect on the dynamics of motor and non-motor symptoms in patients with PD was revealed for an average of 6 months after one MMSC treatment course. The repeated MMSC treatment course has similar efficacy and safety to the first course and can be used to slow down the PD progression for a longer period.

Keywords: autologous multipotent mesenchymal stromal cells, Parkinson’s disease, long-term period, repeated cell therapy courses, motor symptoms, non-motor symptoms

For citation: Chyzyk V. A., Sialitski M. M., Ponomarev V. V. Efficacy and safety of primary and repeated therapy courses of Parkinson’s disease with autologous mesenchymal stromal cells in the long-term period. *Vesti Natsyyanal’nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 1, pp. 68–78 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-68-78>

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – это хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание, которое приводит к тяжелым двигательным нарушениям, социальным ограничениям и снижению качества жизни пациента [1]. В основе патогенеза БП лежит формирование замкнутого патологического круга, в котором под воздействием различных этиологических факторов запускаются процессы нейродегенерации и нейровоспаления. Из поврежденных нейронов высвобождаются агрегаты α -синуклеина и нейромеланина, поддерживающие провоспалительную активацию микроглии, которая, в свою очередь, усиливает синтез нейротоксических факторов. Таким образом, этот процесс становится непрерывным, прогрессирующим и выходит за пределы ЦНС [2].

В классическом описании развития клинических проявлений БП главная роль отводится нарастанию двигательного дефицита и появлению характерных моторных симптомов: олигобрадикинезии, мышечной ригидности, тремора покоя, постуральной неустойчивости [3]. Однако для данного заболевания, помимо моторных проявлений, характерно наличие широкого круга немоторных симптомов: психических, вегетативных и сенсорных нарушений, расстройства сна [4].

Согласно современным данным, применяемая при БП заместительная или симптоматическая терапия не оказывает влияния на течение заболевания [5]. Одним из перспективных векторов в разработке терапии, изменяющей течение БП, является использование клеточных технологий. Применение аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток (ММСК) имеет ряд преимуществ перед другими клеточными продуктами, подробно изложенных в специализированных научных источниках, и является многообещающим направлением клеточной терапии БП. Многочисленные исследования на экспериментальных моделях синдрома паркинсонизма продемонстрировали положительный терапевтический эффект ММСК [6, 7]. Несмотря на обнадеживающие результаты в отношении эффективности клеточной терапии в различных доклинических и клинических испытаниях и ее доказанную безопасность, некоторые вопросы остаются открытыми. Путь введения, доза и частота курсов терапии широко варьируются между отдельными исследованиями. Предварительные результаты клинической фазы исследования, начатой в рамках выполнения НИОК(Т)Р по заданию 19.17 «Разработать и внедрить метод терапии болезни Паркинсона с использованием клеточных технологий» подпрограммы «Трансплантация клеток, органов и тканей» ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» (№ государственной регистрации 20171292) с ноября 2018 г. и продолжающейся по настоящее время на базе учреждения здравоохранения «5-я городская клиническая больница» (УЗ 5ГКБ), продемонстрировали снижение выраженности моторных и немоторных симптомов заболевания в краткосрочном периоде наблюдения и угасание терапевтического эффекта ММСК в долгосрочном периоде наблюдения [8].

В нескольких научных публикациях сообщается о позитивных результатах после многократных курсов ММСК у пациентов с различными заболеваниями нервной системы [9–12]. Пик клинического улучшения после введения клеточной суспензии у пациентов наступает через 1–3 мес. [9–11]. Поэтому повторные дозы, как сообщается в исследовании Vaquero с соавт., рекомендуются для достижения более благоприятного клинического эффекта [13]. Описанные результаты послужили теоретическим базисом для проведения повторного курса терапии ММСК пациентам с БП после угасания эффекта от первого курса. В настоящее время клеточная терапия повторно проведена 10 пациентам с БП.

Цель настоящего исследования – оценка динамики моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона после первого и второго курсов клеточной терапии с использованием аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток в долгосрочном периоде наблюдения.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 36 пациентов с БП, из них 22 мужчины и 14 женщин, медианный возраст составил 53,0 [47,0–63,0] года, продолжительность заболевания – 6,0 [5,0–7,0] года. Тяжесть заболевания пациентов по шкале Hoehn & Yahr – 2,0 [2,0–2,5] стадия. У 25 (69,4 %) пациентов имелась ригидно-дрожательная форма БП, у 10 (27,8 %) – акинетико-ригидная, у 1 (2,8 %) пациента – преимущественно дрожательная форма. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие до включения в исследование.

Оценку когнитивных функций и заполнение опросников проводили в первой половине дня после приема противопаркинсонических препаратов. Исследование выполнено на базе учреждения здравоохранения УЗ 5ГКБ г. Минска, было одобрено главным врачом учреждения и независимым этическим комитетом Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Распределение пациентов по группам осуществлялось методом рандомизации по полу, возрасту и длительности заболевания. В основную группу 1 (ОГ1) вошли 13 пациентов, которым был проведен один курс клеточной терапии. Соотношение по полу (М:Ж) в данной группе составило 7:6, медианный возраст – 53,0 [45,0–57,0] года, длительность заболевания – 6,0 [4,0–7,0] года, тяжесть заболевания по шкале Hoehn & Yahr – 2,0 [2,0–3,0] стадия. В основную группу 2 (ОГ2) было включено 10 пациентов, прошедших терапию ММСК повторно через 9–36 мес. после первого курса лечения. Соотношение М:Ж в этой группе составило 7:3, медианный возраст – 50,0 [45,0–62,0] года, длительность заболевания – 5,0 [5,0–7,5] года, тяжесть заболевания по шкале Hoehn & Yahr – 2,0 [2,0–2,0] стадия.

Группу сравнения (ГС) составили 13 пациентов (М:Ж – 8:5) с диагнозом БП. Медианный возраст – 58,0 [49,0–66,0] года, длительность заболевания – 6,0 [5,0–7,0] года, тяжесть заболевания по шкале Hoehn & Yahr – 2,0 [2,0–2,0] стадия.

Статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания между тремя группами не выявлено ($p > 0,05$ согласно U -критерию Mann–Whitney).

Клиническое обследование пациентов на этапе отбора как для первого, так и для второго курса терапии ММСК включало уточнение жалоб, сбор анамнеза, неврологический осмотр, нейровизуализацию (КТ и МРТ 1,5 Тл) и общеклинические исследования. Диагноз БП у всех участников исследования устанавливали в соответствии с всемирно признанными критериями диагностики, разработанными Банком головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании [14]. Тяжесть заболевания оценивалась по шкале Hoehn & Yahr в модификации Lindvall с соавт. (1989) [15].

Критерии включения: 1) диагноз БП, установленный в соответствии с общепринятыми критериями; 2) тяжесть заболевания по шкале Hoehn & Yahr: 1,5–3,0 стадия; 3) положительный ответ на лечение препаратами леводопы (дофаминовый тест – не менее 30 % разницы по сумме баллов в периоды выключения и включения III раздела шкалы UPDRS); 4) длительность заболевания – не более 10 лет; 5) возраст пациентов – до 69 лет.

Следует отметить, что у всех участников исследования до первого введения клеточной суспензии ММСК установлен быстрый либо умеренный темп прогрессирования заболевания, со сменой стадий не менее чем 1 раз в 5 лет.

Противопоказаниями к проведению клеточной терапии БП являлись: заболевания, протекающие с синдромом паркинсонизма или паркинсонизма-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.

Первый курс терапии ММСК проведен пациентам ОГ1 и ОГ2 двумя методами:

а) системный (внутривенный) метод введения: суммарную дозу клеток ($Me = 44,0 [28,9–55,3]$, что составило для обеих групп 0,5–1,0 млн/кг массы тела пациента) вводили в 10,0 мл приготовленного раствора внутривенно медленно в два-три этапа с интервалом 7 дней;

б) метод тандемного введения: суспензию аутологичных ММСК в дозе $Me_{ор1} = 11,3 [9,7–13,0] \cdot 10^6$ клеток, $Me_{ор2} = 10,0 [10,0–10,7] \cdot 10^6$ клеток в 5,0 мл приготовленного раствора вводили трансназально в подслизистый слой зоны обонятельного эпителия с обеих сторон. Через 7 дней производилась инъекция ММСК в дозе $Me_{ор1} = 44,1 [22,2–63,3] \cdot 10^6$ клеток, $Me_{ор2} = 41,0 [35,0–67,9] \cdot 10^6$ клеток

в 10,0 мл приготовленного раствора внутривенно медленно в один-два приема с интервалом в неделю. В ОГ1 у 5 участников исследования применен системный метод, у 8 – тандемный, в ОГ2 у 1 пациента использован системный метод, у 9 – тандемное введение. Выбор между системным и тандемным методом определялся индивидуально с учетом противопоказаний. Пациентам ГС тандемным методом осуществлялось введение 0,9%-ного физиологического раствора (плацебо). Статистически значимых различий по дозе ММСК на 1 кг массы тела между пациентами ОГ1 и ОГ2 не выявлено ($p > 0,05$ согласно U -критерию Mann–Whitney).

Второй курс клеточной терапии проведен пациентам ОГ2 через 9–36 мес. тандемным методом в дозе $Me_{2or2} = 10,0 [10,0–10,0] \cdot 10^6$ для интраназальной инъекции и $Me_{2or2} = 40,9 [35,5–64,9] \cdot 10^6$ клеток для внутривенного введения. Статистически значимые различия по дозам ММСК в сравнении с первым курсом лечения отсутствовали ($p > 0,05$ согласно U -критерию Mann–Whitney).

Мониторинг клинико-неврологического статуса участников исследования осуществляли до первой инъекции (День 0) и через 1, 3, 6, 9, 12 мес. (М1, М3, М6, М9, М12). Для ОГ2 проводились осмотры перед началом второго курса терапии (День 2-0) и через 1, 3, 6 мес. после ее осуществления (М2-1, М2-3, М2-6). Степень выраженности моторных проявлений БП оценивали по Разделу III Единой рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS) Международного общества двигательных расстройств (2008). Оценка двигательных функций проводилась в период выключения после 12–24-часового перерыва в приеме противопаркинсонических препаратов (off-период). Затем участников исследования повторно тестировали по данной шкале в периоде включения через 1 ч после приема противопаркинсонических средств (on-период). Выраженность немоторных симптомов устанавливали с помощью шкал HDRS (шкала оценки депрессии Гамильтона) и NMS (шкала немоторных симптомов).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью непараметрических методов статистики (использовали программы MS Excel и Statistica 8). Полученные результаты представлены в медианах (Me) с интерквартильным интервалом (25–75-й процентиля – Q25–Q75), их статистическая значимость подтверждалась при $p < 0,05$. Для сравнения трех групп и определения статистической значимости различий использовали непараметрические критерии Mann–Whitney и Wilcoxon.

Результаты исследования. При оценке моторных симптомов БП у пациентов ГС, получивших курс плацебо-терапии, через 3 мес. (М3) выявлено статистически значимое нарастание двигательных нарушений ($Me_{ГСМ3} = 33,0 [29,0–40,0]$) и увеличение медианы на 6 баллов (24 %) в off-периоде UPDRS по сравнению с исходными данными ($Me_{ГСМ0} = 28,0 [27,0–33,0]$) ($p_{0-3off} = 0,01$). Спустя 6, 9 мес. наблюдалось дальнейшее статистически значимое нарастание двигательного дефицита ($Me_{ГСМ6} = 33,0 [32,0–41,0]$; $Me_{ГСМ9} = 35,0 [32,0–41,0]$) ($p < 0,004$) в периоде выключения, достигшее максимальной выраженности к концу 12-го месяца наблюдения ($Me_{ГСМ12} = 37,0 [33,0–43,0]$). В периоде включения значимое ухудшение моторных функций у участников исследования ГС зафиксировано через 6, 9 и 12 мес. после введения плацебо ($p < 0,05$). Таким образом, в долгосрочном периоде наблюдения у пациентов ГС наблюдается постепенное снижение показателей моторной функции как в периоде выключения, так и в периоде включения, что является закономерным для естественного течения БП. Полученные данные схематично представлены в табл. 1.

У пациентов ОГ1 выявлено статистически значимое уменьшение степени выраженности моторных симптомов через 1, 3 и 6 мес. после введения ММСК по сравнению с исходными данными в День 0 ($p_{0-1off} = 0,005$, $p_{0-3off} = 0,008$, $p_{0-6off} = 0,04$) в периоде выключения и в точках М1 и М3 в периоде включения ($p_{0-1on} = 0,005$, $p_{0-3on} = 0,03$). Однако при оценке двигательных нарушений спустя 9 и 12 мес. после терапии ММСК статистически значимых изменений по сравнению с результатами, полученными в Д0, не обнаружено. Схожие изменения двигательных функций наблюдались и у участников исследования из группы ОГ2 после первого курса клеточной терапии. Таким образом, положительное влияние одного курса клеточной терапии на моторную активность пациента с БП длилось около 6 мес., затем происходило постепенное возвращение на уровень Д0. Однако следует отметить, что по прошествии 12 мес. в ОГ1 и ОГ2 не зафиксировано значимого прогрессирования моторного дефицита, в отличие от ГС. Полученные данные представлены в табл. 1.

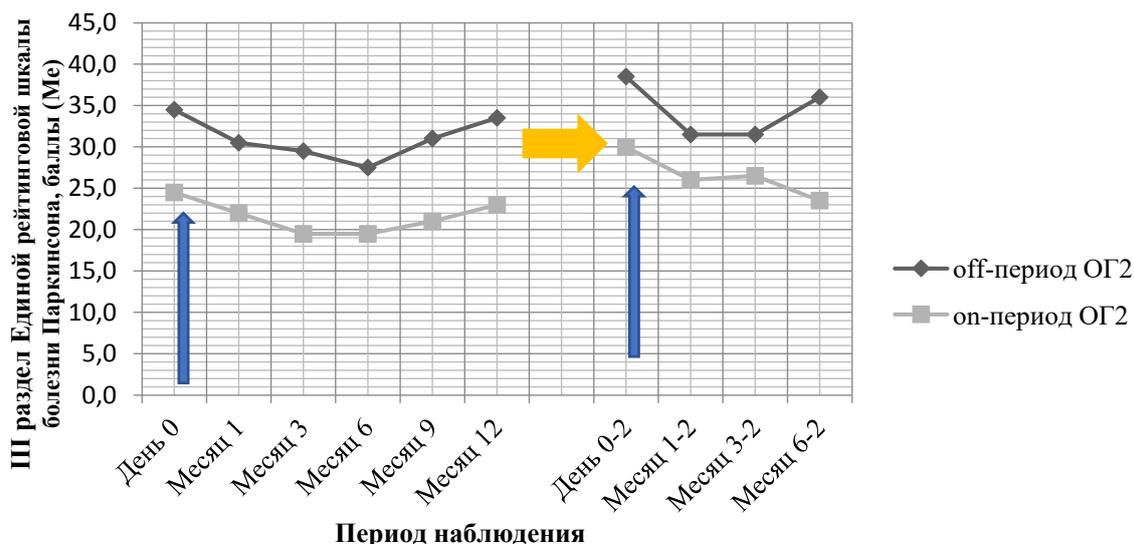
Таблица 1. Динамика моторных симптомов у пациентов до и после первого курса клеточной терапии ММСК/плацебо (согласно Разделу III Единой рейтинговой шкалы болезни Паркинсона), Ме (Q25–Q75)

Table 1. Dynamics of the motor symptoms before and after the first course of MMSC/placebo cell therapy (According to Section III of the Parkinson Disease Unified Rating Scale), Me (Q25–Q75)

Группа	Период наблюдения	День 0 (1)	Месяц 1 (2)	Месяц 3 (3)	Месяц 6 (4)	Месяц 9 (5)	Месяц 12 (6)	Статистическая значимость различий (Wilcoxon test)
ОГ1 (n = 13)	Период выключения	38,0 [27,0–57,0]	36,0 [27,0–52,0]	30,0 [27,0–44,0]	32,0 [26,0–42,0]	39,5 [27,0–50,0]	45,5 [37,0–58,0]	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{1-4} = 0,049$ $p_{1-5} = 0,675$ $p_{1-6} = 0,076$
	Период включения	24,0 [15,0–34,0]	22,0 [13,0–30,0]	21,0 [14,0–30,0]	21,0 [15,0–29,0]	25,5 [20,0–37,0]	26,5 [20,0–37,0]	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,03$ $p_{1-4} = 0,18$ $p_{1-5} = 0,68$ $p_{1-6} = 0,44$
ОГ2 (n = 10)	Период выключения	34,5 [26,0–40,0]	30,5 [23,0–31,0]	29,5 [25,0–32,0]	27,5 [25,0–37,0]	31,0 [28,0–37,0]	33,5 [26,0–40,0]	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{1-4} = 0,0046$ $p_{1-5} = 0,09$ $p_{1-6} = 0,44$
	Период включения	24,5 [21,0–33,0]	22,0 [12,0–30,0]	19,5 [12,0–30,0]	19,5 [12,0–27,0]	21,0 [13,0–28,0]	23,0 [22,0–29,0]	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{1-4} = 0,01$ $p_{1-5} = 0,02$ $p_{1-6} = 0,37$
ГС (n = 13)	Период выключения	28,0 [27,0–33,0]	29,0 [27,0–36,0]	33,0 [29,0–40,0]	33,0 [32,0–41,0]	35,0 [31,5–41,0]	37,0 [33,0–43,0]	$p_{1-2} = 0,11$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{1-4} = 0,003$ $p_{1-5} = 0,003$ $p_{1-6} = 0,003$
	Период включения	25,0 [17,0–29,0]	25,0 [22,0–34,0]	25,0 [24,0–36,0]	31,0 [24,0–36,0]	30,0 [23,5–34,5]	30,0 [24,0–35,0]	$p_{1-2} = 0,08$ $p_{1-3} = 0,08$ $p_{1-4} = 0,02$ $p_{1-5} = 0,01$ $p_{1-6} = 0,003$

После второго курса терапии ММСК в ОГ2 зафиксировано статистически значимое снижение суммы баллов (согласно Разделу III UPDRS) в точках М1, М3, М6 по сравнению с Д0 в off- и on-периодах (см. рисунок). Таким образом, терапевтический эффект повторного применения ММСК на моторные проявления БП по выраженности и длительности не уступал таковому после первого курса ММСК. Следует особо отметить, что, несмотря на длительный временной промежуток между курсами терапии, достигавший в некоторых случаях 24–36 мес., не выявлено статистически значимых различий при сравнении выраженности моторных симптомов на Д0 перед первым и вторым курсами лечения ($p = 0,32$). Этот факт может указывать на замедление прогрессирования заболевания за пределами рассматриваемого нами временного промежутка наблюдения длиной в 12 мес.

При анализе влияния первого курса терапии ММСК на эмоциональное состояние пациентов ОГ1 и ОГ2 выявлено статистически значимое уменьшение депрессивного фона уже через 1 мес. после лечения. Через 3 мес. в группе ОГ1 и через 6 мес. в группе ОГ2 уменьшение общего балла по шкале депрессии также достигало значимых величин, однако спустя 9 и 12 мес. после первого введения ММСК улучшение настроения носило индивидуальный характер у некоторых пациентов и не достигало значимых величин в ОГ1 и ОГ2. У пациентов ГС по шкале депрессии Гамильтона выявлена отрицательная динамика через 6 мес. после введения плацебо, в остальных точках наблюдения статистически значимых изменений не зарегистрировано (табл. 2).



(синей стрелкой указано проведение терапии ММСК)

Динамика моторных симптомов у пациентов ОГ2 до и после клеточной терапии ММСК/плацебо (согласно Разделу III Единой рейтинговой шкалы болезни Паркинсона)

Dynamics of the motor symptoms in MG2 before and after MMSC/placebo cell therapy (According to Section III of the Parkinson Disease Unified Rating Scale)

Т а б л и ц а 2. Оценка эмоциональных нарушений по шкале депрессии Гамильтона у пациентов до и после первого курса клеточной терапии ММСК/плацебо, Ме (Q25–Q75)

Table 2. Assessing emotional disturbances according to the Hamilton Depression Scale before and after the first course of MMSC/placebo cell therapy, Me (Q25–Q75)

Группа	День 0 (1)	Месяц 1 (2)	Месяц 3 (3)	Месяц 6 (4)	Месяц 9 (5)	Месяц 12 (6)	Статистическая значимость различий (Wilcoxon test)
ОГ1 (n = 13)	13,0 [9,0–16,0]	8,0 [6,0–11,0]	8,0 [6,0–11,0]	11,0 [8,0–13,0]	10,5 [7,0–13,0]	12,0 [9,0–16,0]	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{1-4} = 0,07$ $p_{1-5} = 0,20$ $p_{1-6} = 0,63$
ОГ2 (n = 10)	7,5 [4,0–11,0]	4,0 [1,0–7,0]	5,5 [3,0–7,0]	4,0 [2,0–9,0]	4,5 [3,0–9,0]	6,0 [5,0–10,0]	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,19$ $p_{1-4} = 0,035$ $p_{1-5} = 0,17$ $p_{1-6} = 0,72$
ГС (n = 13)	8,0 [4,0–12,0]	8,0 [4,0–13,0]	11,0 [5,0–12,0]	11,0 [6,0–15,0]	8,0 [4,0–15,0]	11,0 [6,0–15,0]	$p_{1-2} = 0,93$ $p_{1-3} = 0,07$ $p_{1-4} = 0,04$ $p_{1-5} = 0,11$ $p_{1-6} = 0,14$

Результаты оценки воздействия терапии ММСК на немоторные симптомы БП у пациентов ОГ1 и ОГ2 выявили статистически значимое уменьшение общего балла по шкале NMS через 1 и 3 мес. после курса лечения. Однако через 6, 9, 12 мес. выраженность немоторных симптомов вновь увеличилась, к 12 мес. после первой инъекции медиана достигала значения, полученного в Д0. У пациентов ГС через 9 мес. после проведения клеточной терапии установлено статистически значимое нарастание немоторных проявлений БП, в остальных точках наблюдения за указанный период статистически значимых изменений не выявлено (табл. 3).

После второго курса терапии ММСК в ОГ2 значимое снижение депрессии наблюдалось через 3 мес. ($p_{0,3} = 0,01$), статистически значимое уменьшение немоторных проявлений – через 6 мес. ($p_{0,3} = 0,04$) от момента начала лечения (табл. 4).

Таблица 3. Оценка немоторных проявлений болезни Паркинсона у пациентов с болезнью Паркинсона до и после первого курса клеточной терапии ММСК/плацебо, Ме (Q25–Q75)

Table 3. Assessment of non-motor manifestations of Parkinson's disease in patients with Parkinson's disease before and after the first course of cell therapy MMSC/placebo, Me (Q25–Q75)

Группа	День 0 (1)	Месяц 1 (2)	Месяц 3 (3)	Месяц 6 (4)	Месяц 9 (5)	Месяц 12 (6)	Статистическая значимость различий (Wilcoxon test)
ОГ1 (n = 13)	12,0 [10,0–14,0]	10,0 [7,0–14,0]	9,0 [6,0–13,0]	11,0 [7,0–13,0]	12,0 [10,0–14,0]	12,0 [10,0–14,0]	$p_{1-2} = 0,025$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{1-4} = 0,09$ $p_{1-5} = 0,81$ $p_{1-6} = 1,0$
ОГ2 (n = 10)	7,0 [4,0–13,0]	5,0 [3,0–8,0]	5,0 [3,0–6,0]	6,0 [4,0–7,0]	6,0 [4,0–9,0]	7,0 [5,0–9,0]	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{1-4} = 0,20$ $p_{1-5} = 0,10$ $p_{1-6} = 0,10$
Группа сравнения (n = 13)	7,0 [6,0–12,0]	8,0 [6,0–9,0]	9,0 [6,0–14,0]	9,0 [8,0–14,0]	9,0 [7,0–14,0]	10,0 [5,0–15,0]	$p_{1-2} = 0,7$ $p_{1-3} = 0,2$ $p_{1-4} = 0,1$ $p_{1-5} = 0,02$ $p_{1-6} = 0,3$

Таблица 4. Оценка эмоциональных нарушений по шкале депрессии Гамильтона и шкале немоторных проявлений болезни Паркинсона у пациентов ОГ2 (n = 10) в динамике до и после второго курса клеточной терапии ММСК, Ме (Q25–Q75)

Table 4. Assessing emotional disturbances using Hamilton's Depression Scale and the scale of non-motor manifestations of Parkinson's disease in patients OG2 (n = 10) in dynamics before and after the second course of MMSC cell therapy, Me (Q25–Q75)

Исследуемая шкала	День 0-2 (1)	Месяц 1-2 (2)	Месяц 3-2 (3)	Месяц 6-2 (4)	Статистическая значимость различий (Wilcoxon test)
Шкала депрессии Гамильтона	7,5 [5,0–11,0]	5,0 [4,0–8,0]	4,0 [3,0–6,0]	6,5 [3,0–10,0]	$p_{1-2} = 0,11$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{1-4} = 0,16$
Шкала немоторных симптомов	6,0 [1,0–12,0]	5,0 [4,0–11,0]	5,5 [2,0–10,0]	5,5 [2,0–10,0]	$p_{1-2} = 0,029$ $p_{1-3} = 0,18$ $p_{1-4} = 0,04$

Обсуждение. В нашем исследовании зафиксирован положительный эффект клеточной терапии на динамику моторных и немоторных симптомов у пациентов с БП в течение в среднем 6 мес. после проведения одного курса лечения ММСК. В это время у пациентов ОГ1 и ОГ2 зарегистрированы статистически значимые позитивные изменения в динамике по всем исследуемым шкалам, а медиана суммы баллов (согласно Разделу III UPDRS) в точках М3 и М6 опускалась на 4 балла и более по сравнению с Д0, что, по данным различных исследований, считается достоверным клиническим улучшением [16]. Такая длительность клинического эффекта обусловлена механизмом действия ММСК и, вероятно, молекулярными особенностями патогенеза БП.

В настоящее время результаты большого числа научных работ свидетельствуют о том, что основным свойством ММСК, обуславливающим их терапевтический потенциал, является паракринная активность, а именно выделение различных растворимых факторов для оказания иммуномодулирующего, ангиогенного, антиапоптотического и антиоксидантного эффектов [17]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что иммуномодулирующая функция играет значимую роль в развитии терапевтического эффекта ММСК. Она реализуется посредством регуляции пролиферации и активности лимфоцитов и макрофагов [18]. Иммуномодулирующие свойства ММСК способны к саморегуляции в соответствии с выраженностью воспаления в микроокружении. Антиапоптотический эффект ММСК заключается в выделении различных факторов

роста и ингибиторов апоптоза [19]. Антиоксидантное действие ММСК заключается в модуляции окислительно-восстановительных процессов и снижении выработки активных форм кислорода [20, 21]. Важным свойством ММСК является донорство митохондрий для поврежденных клеток [22]. Функции митохондрий как производителей энергии заключаются в их способности сохранять поляризацию внутренней мембраны. «Датчик» окислительного стресса в клетках находится внутри митохондрий; следовательно, участие этой органеллы имеет решающее значение в патогенезе БП. Важным свойством ММСК является экспрессия множества рецепторов и молекул клеточной адгезии, участвующих в хоуминге и миграции к участкам поражения при различных путях введения [23].

Однако на сегодняшний день установлено, что ММСК в организме человека уже спустя сутки после введения начинают подвергаться апоптозу и фагоцитозу [24]. Также доказанным является тот факт, что фагоцитоз ММСК способствует превращению классических моноцитов в подтип с противовоспалительными свойствами и повышенной экспрессией ИЛ-10 [25]. Таким образом, формируется альтернативный путь иммуномодуляции, не зависящий от жизнеспособности ММСК. Этот путь еще недостаточно изучен, однако предполагается, что для оказания наиболее эффективного терапевтического эффекта важны не только характеристики ММСК, но и молекулярная, и клеточная среда целевого заболевания, а возможно, и молекулярные различия на разных стадиях заболевания и с учетом индивидуальных особенностей пациентов [24].

Повторный курс терапии ММСК имеет схожий с первым курсом лечения клинический эффект по выраженности и длительности. У пациентов ГС, напротив, наблюдается прогрессирование заболевания через 6 мес. и более от начала наблюдения.

В долгосрочном периоде наблюдения после первого курса клеточной терапии у пациентов ОГ1 и ОГ2 не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, связанных с ММСК. Второй курс лечения также имел высокую безопасность, в краткосрочном периоде наблюдения зарегистрировано два нежелательных явления (до точки М1), не связанных непосредственно с введением клеточной суспензии: 1) боль в месте забора костного мозга в течение 14 дней у 1 пациента; 2) острая респираторная инфекция, развившаяся в течение 7 дней после выписки из стационара у 2 пациентов. Высокая безопасность повторных курсов терапии ММСК при различных заболеваниях нервной системы подтверждена и в зарубежных исследованиях [12].

В ГС спустя 12–16 мес. наблюдения после введения плацебо выявлены серьезные нежелательные явления: 1) смерть пациента с частыми акинетическими кризами в анамнезе во время пандемии COVID-19 (официальная причина смерти – болезнь Паркинсона); 2) два случая онкологического заболевания, выявленные на ранней стадии: рак простаты и злокачественный невус. Случаи онкопатологии у пациентов ГС могут быть расценены как случайное явление либо же косвенно указывать на онкопротективные свойства терапии ММСК у пациентов с БП, связанные с их иммуномодулирующим и антиоксидантным действием этих клеток, что требует дальнейших исследований.

Важно отметить, что исследование проводилось на фоне пандемии COVID-19. Поэтому некоторым пациентам в каждой из групп не удалось избежать заражения. Все заразившиеся пациенты перенесли заболевание в легкой форме или бессимптомно. Однако в связи с наличием у SARS-CoV-2 нейротропных свойств увеличение степени выраженности моторных и немоторных симптомов после перенесенной коронавирусной инфекции, наблюдавшееся у 4 пациентов (подтверждено с помощью соответствующих шкал), как предполагается, связано с вирусной активацией нейровоспаления. У 3 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию до получения клеточной терапии, динамика симптомов после ее проведения соответствовала общей тенденции к временному уменьшению двигательных и немоторных нарушений либо их стабилизации.

Заключение. Лечение БП с использованием терапии аутологичных ММСК показало клиническую эффективность в долгосрочном периоде наблюдения и постепенное угасание положительного эффекта спустя 6–12 мес. Повторный курс лечения ММСК, также показавший эффективность и высокую безопасность, может быть применен на более длительный срок для замедления прогрессирования БП. Результаты исследования подтверждают влияние ММСК на различные

звенья патогенеза БП, на возможность контроля над двигательными и немоторными симптомами заболевания. В дальнейшем предстоит выяснить наличие особенностей терапевтического эффекта лечения ММСК на разных стадиях БП и с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

- Schrag, A. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population / A. Schrag, M. Jahanshahi, N. Quinn // *Mov. Disord.* – 2000. – Vol. 15, N 6. – P. 1112–1118. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200011\)15:6<1112::aid-mds1008>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200011)15:6<1112::aid-mds1008>3.0.co;2-a)
- Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease / W. Zhang [et al.] // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19, N 6. – P. 533–542. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2751com>
- Левин, О. С. Болезнь Паркинсона / О. С. Левин, Н. В. Федорова. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 352 с.
- Chaudhuri, K. R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management / K. R. Chaudhuri, D. G. Healy, A. H. Schapira // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5, N 3. – P. 235–245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)
- The acute brain response to levodopa heralds dyskinesias in Parkinson disease / D. M. Herz [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2014. – Vol. 75, N 6. – P. 829–836. <https://doi.org/10.1002/ana.24138>
- Effect of intranasal stem cell administration on the nigrostriatal system in a mouse model of Parkinson's disease / M. Salama [et al.] // *Exp. Therapeut. Med.* – 2017. – Vol. 13, N 3. – P. 976–982. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4073>
- Therapeutic effects of intranigral transplantation of mesenchymal stem cells in rat models of Parkinson's disease / D. Chen [et al.] // *J. Neurosci. Res.* – 2017. – Vol. 95, N 3. – P. 907–917. <https://doi.org/10.1002/jnr.23879>
- Chyzhyk, V. Assessment of non-motor symptoms of Parkinson's disease in the long-term follow-up after the cell therapy [Electronic resource] / V. Chyzhyk, A. Boika, V. Ponomarev. – Mode of access: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/assessment-of-non-motor-symptoms-of-parkinsons-disease-in-the-long-term-follow-up-after-the-cell-therapy>. – Date of access: 06.07.2023.
- Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: Analysis of phase 1 and 2 trials / J. D. Glass [et al.] // *Neurology.* – 2016. – Vol. 87, N 4. – P. 392–400. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002889>
- 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 [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2016. – Vol. 73, N 3. – P. 337–344. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4321>
- NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS / J. D. Berry [et al.] // *Neurology.* – 2019. – Vol. 93, N 24. – P. e2294–e2305. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008620>
- Long-term clinical and immunological effects of repeated mesenchymal stem cell injections in patients with progressive forms of multiple sclerosis / P. Petrou [et al.] // *Front. Neurol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 639315. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.639315>
- Intrathecal administration of autologous mesenchymal stromal cells for spinal cord injury: Safety and efficacy of the 100/3 guideline / J. Vaquero [et al.] // *Cytotherapy.* – 2018. – Vol. 20, N 6. – P. 806–819. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.03.032>
- Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases / A. J. Hughes [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 55, N 3. – P. 181–184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- Hoehn, M. M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality / M. M. Hoehn, M. Yahr // *Neurology.* – 1967. – Vol. 17, N 5. – P. 427–442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
- Thuy, C. Vu. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment / C. Vu Thuy, J. G. Nutt, N. H. G. Holford // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 74, N 2. – P. 267–283. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04192.x>
- Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives / X. Liang [et al.] // *Cell Transplant.* – 2014. – Vol. 23, N 9. – P. 1045–1059. <https://doi.org/10.3727/096368913X667709>
- Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells activate quiescent T cells and elevate regulatory T cell response via NF- κ B in allergic rhinitis patients / X.-L. Fan [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2018. – Vol. 9, N 1. – Art. 170. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0896-z>
- Green, D. R. Mitochondria and apoptosis / D. R. Green, J. C. Reed // *Science.* – 1998. – Vol. 281, N 5381. – P. 1309–1312. <https://doi.org/10.1126/science.281.5381.1309>
- Human bone marrow mesenchymal stem cells protect catecholaminergic and serotonergic neuronal perikarya and transporter function from oxidative stress by the secretion of glial-derived neurotrophic factor / A. L. Whone [et al.] // *Brain Res.* – 2012. – Vol. 1431. – P. 86–96. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.10.038>
- Metesing Mesenchymal stromal cells protect cancer cells from ROS-induced apoptosis and enhance the Warburg effect by secreting STC1 / S. Ohkouchi [et al.] // *Mol. Ther.* – 2012. – Vol. 20, N 2. – P. 417–423. <https://doi.org/10.1038/mt.2011.259>
- Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury / M. N. Islam [et al.] // *J. Nat. Med.* – 2012. – Vol. 18, N 5. – P. 759–765. <https://doi.org/10.1038/nm.2736>
- de Becker, A. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: How to improve the efficacy of cell therapy? / A. de Becker, I. V. Riet // *World J. Stem Cells.* – 2016. – Vol. 8, N 3. – P. 73–87. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v8.i3.73>

24. The critical role of apoptosis in mesenchymal stromal cell therapeutics and implications in homeostasis and normal tissue repair / Ch. Giacomini [et al.] // *Cell Mol. Immunol.* – 2023. – Vol. 20, N 6. – P. 570–582. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01018-9>

25. Immunomodulation by therapeutic mesenchymal stromal cells (MSC) is triggered through phagocytosis of MSC by monocytic cells / S. F. H. de Witte [et al.] // *Stem Cells.* – 2018. – Vol. 36, N 4. – P. 602–615. <https://doi.org/10.1002/stem.2779>

References

1. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Movement Disorders*, 2000, vol. 15, pp. 1112–1118. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200011\)15:6<1112::aid-mds1008>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200011)15:6<1112::aid-mds1008>3.0.co;2-a)

2. Zhang W., Wang T., Pei Zh., D. Miller S., Wu X., Block M. [et al.]. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB Journal*, 2005, vol. 19, no. 6, pp. 533–542. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2751com>

3. Levin O. S., Fedorova N. V. *Parkinson's disease. 5th ed.* Moscow, MEDpress-inform Publ., 2012. 352 p. (in Russian).

4. Chaudhuri K. R., Healy D. G., Schapira A. H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 2006, vol. 5, no. 3, pp. 235–245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)

5. Herz D. M., Haagensen B. N., Christensen M. S., Madsen K. H., Rowe J. B., Løkkegaard A., Siebner H. R. The acute brain response to levodopa heralds dyskinesias in Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 2014, vol. 75, no. 6, pp. 829–836. <https://doi.org/10.1002/ana.24138>

6. Salama M., Sobh M., Emam M., Abdalla A., Sabry D., El-Gamal M. [et al.]. Effect of intranasal stem cell administration on the nigrostriatal system in a mouse model of Parkinson's disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, vol. 13, no. 3, pp. 976–982. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4073>

7. Chen D., Fu W., Zhuang W., Lv C., Li F., Wang X. J. Therapeutic effects of intranigral transplantation of mesenchymal stem cells in rat models of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 907–917. <https://doi.org/10.1002/jnr.23879>

8. Chyzyk V., Boika A., Ponomarev V. *Assessment of non-motor symptoms of Parkinson's disease in the long-term follow-up after the cell therapy.* Available at: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/assessment-of-non-motor-symptoms-of-parkinsons-disease-in-the-long-term-follow-up-after-the-cell-therapy> (accessed 06.07.2023).

9. Glass J. D., Hertzberg V. S., Boulis N. M., Riley J., Federici T., Polak M. [et al.]. Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: Analysis of phase 1 and 2 trials. *Neurology*, 2016, vol. 87, no. 4, pp. 392–400. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002889>

10. Petrou P., Gothelf Y., Argov Z., Gotkine M., Levy Y. S., Kassis I. [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 Neurology*, 2016, vol. 73, no. 3, pp. 337–344. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4321>

11. Berry J. D., Cudkovic M. E., Windebank A. J., Staff N. P., Owegi M., Nicholson K. [et al.]. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS. *Neurology*, 2019, vol. 93, no. 24, pp. e2294–e2305. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008620>

12. Petrou P., Kassis I., Ginzberg A., Halimi M., Yaghmour N., Abramsky O., Karussis D. Long-term clinical and immunological effects of repeated mesenchymal stem cell injections in patients with progressive forms of multiple sclerosis. *Frontiers of Neurology*, 2021, vol. 12, art. 639315. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.639315>

13. Vaquero J., Zurita M., Rico M. A., Aguayo C., Bonilla C., Marin E. [et al.]. Intrathecal administration of autologous mesenchymal stromal cells for spinal cord injury: Safety and efficacy of the 100/3 guideline. *Cytotherapy*, 2018, vol. 20, no. 6, pp. 806–819. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.03.032>

14. Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L., Lees A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1992, vol. 55, no. 3, pp. 181–184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>

15. Hoehn M. M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 1967, vol. 17, no. 5, pp. 427–442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>

16. Thuy C. Vu, Nutt J. G., Holford N. H. G. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2012, vol. 74, no. 2, pp. 267–283. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04192.x>

17. Liang X., Ding Y., Zhang Y., Tse H. F., Lian Q. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplantation*, 2014, vol. 23, no. 9, pp. 1045–1059. <https://doi.org/10.3727/096368913X667709>

18. Fan X.-L., Zeng Q.-X., Li X., Li C.-L., Xu Z.-B., Deng X.-Q., Shi J., Chen D., Zheng S. G., Fu Q.-L. Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells activate quiescent T cells and elevate regulatory T cell response via NF- κ B in allergic rhinitis patients. *Stem Cell Research & Therapy*, 2018, vol. 9, no. 1, art. 170. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0896-z>

19. Green D. R., Reed J. C. Mitochondria and apoptosis. *Science*, 1998, vol. 281, no. 5381, pp. 1309–1312. <https://doi.org/10.1126/science.281.5381.1309>

20. Whone A. L., Kemp K., Sun M., Wilkins A., Scolding N. J. Human bone marrow mesenchymal stem cells protect catecholaminergic and serotonergic neuronal perikarya and transporter function from oxidative stress by the secretion of glial-derived neurotrophic factor. *Brain Research*, 2012, vol. 1431, pp. 86–96. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.10.038>

21. Ohkouchi S., Block G. J., Katsha A. M., Kanehira M., Ebina M., Kikuchi T., Saijo Y., Nukiwa T., Prockop D. J. Mesenchymal stromal cells protect cancer cells from ROS-induced apoptosis and enhance the Warburg effect by secreting STC. *Molecular Therapy*, 2012, vol. 20, no. 2, pp. 417–423. <https://doi.org/10.1038/mt.2011.259>

22. Islam M. N., Das S. R., Emin M. T., Wei M., Sun L., Westphalen K., Rowlands D. J., Quadri S. K., Bhattacharya S., Bhattacharya J. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Journal of Natural Medicines*, 2012, vol. 18, no. 5, pp. 759–765. <https://doi.org/10.1038/nm.2736>

23. De Becker A., Riet I. V. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: How to improve the efficacy of cell therapy? *World Journal of Stem Cells*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 73–87. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v8.i3.73>

24. Giacomini Ch., Granéli C., Hicks R., Dazzi F. The critical role of apoptosis in mesenchymal stromal cell therapeutics and implications in homeostasis and normal tissue repair. *Cellular and Molecular Immunology*, 2023, vol. 20, no. 6, pp. 570–582. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01018-9>

25. de Witte S. F. H., Luk F., Sierra Parraga J. M., Gargasha M., Merino A., Korevaar S. S. [et al.]. Immunomodulation by therapeutic mesenchymal stromal cells (MSC) is triggered through phagocytosis of MSC by monocytic cells. *Stem Cells*, 2018, vol. 36, no. 4, pp. 602–615. <https://doi.org/10.1002/stem.2779>

Информация об авторах

Чижик Вероника Александровна – ассистент. Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: chyzhykva@gmail.com

Селицкий Михаил Михайлович – канд. мед. наук, доцент. Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: m_sialitski@tut.by

Пономарев Владимир Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: professor.ponomarev@gmail.com

Information about the authors

Veranika A. Chyzhyk – Assistant. Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution “Belarusian State Medical University” (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: chyzhykva@gmail.com

Mikhail M. Sialitski – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution “Belarusian State Medical University” (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: m_sialitski@tut.by

Vladimir V. Ponomarev – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution “Belarusian State Medical University” (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: professor.ponomarev@gmail.com