



М.М. Одинак, Г.Н. Бисага, А.В. Новицкий*, В.В. Тыренко*, Д.Г. Полынцев**, П.В. Кругляков**, А.А. Билибина**, М.С. Фоминых*

* кафедра факультетской терапии Военно-медицинской академии

** ООО «Транстехнологии»

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ БОКОВОМ АМИОТРОФИЧЕСКОМ СКЛЕРОЗЕ И РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Резюме

Трансплантация стволовых клеток признана наиболее перспективным направлением терапии прогрессирующих и дегенеративных заболеваний центральной нервной системы. С целью оценки безопасности и переносимости терапии аутологичными мультипотентными мезенхимальными стволовыми клетками у 10 пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) и 3 пациентов с рассеянным склерозом (РС) из красного костного мозга были получены аутологичные мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (ММСК). Их рост, иммунофенотип и кариотип, стерильность, отсутствие примеси гемопоэтических клеток, хромосомных aberrаций и признаков старения контролировали в процессе выращивания. Обратное введение ММСК проводили в соответствии с разработанным протоколом путем короткой внутривенной инфузии в дозе $2,0 \times 10^6$ /кг массы тела, кратностью 1 раз в 30 дней. Длительность терапии составляла от 1 до 22 месяцев. Все больные повторные внутривенные инфузии ММСК перенесли хорошо, какие-либо значимые побочные эффекты как в раннем, так и в отдаленном периоде терапии не выявлены. Легкий побочный эффект в виде невысокой транзиторной гипертермии в течение 10 часов наблюдался у 2 пациентов после одного из введений. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности разработанного протокола лечения и умеренной клинической эффективности терапии (в 50% у больных БАС и 100% у больных РС) у некурабельных или труднокурабельных больных с БАС и РС, что позволяет рассчитывать на продолжение исследования и включение в него новых пациентов.

Ключевые слова

Трансплантация стволовых клеток, аутологичные мезенхимальные стволовые клетки, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз.



M.M. Odinak, G.N. Bisaga, A.V. Novitsky, V.V. Tyrenko, D.G. Polintsev, P.V. Krugljakov, A.A. Bilibina, M.S. Fominykh

AUTOLOGOUS MULTIPOTENT MESENCHYMAL STEM CELLS TRANSPLANTATION IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS AND MULTIPLE SCLEROSIS

Abstract

Stem cell transplantation represents a most promising therapeutic strategy for degenerative and progressive diseases of the central nervous system. In this study autologous mesenchymal stem cells were isolated from the bone marrow of 10 patients with amyotrophic lateral sclerosis and 3 patients with multiple sclerosis. Growth kinetics, immunophenotype and karyotype were evaluated during *in vitro* expansion. The *in vitro* expanded mesenchymal stem cells did not show any bacterial or fungal contamination, hemopoietic cell contamination, chromosomal alterations and early cellular senescence. The patients received monthly intravenous injections of autologous mesenchymal stem cells in a dose of $2 \times 10^6/\text{kg}$ for 1–22 months. No significant acute or late side effects were evidenced. A minor adverse event was transient hyperthermia after infusion of mesenchymal stem cells, reversible after 10 hours in 2 patients. No signs of abnormal cell proliferation were observed. Our results seem to demonstrate that mesenchymal stem cells represent a good chance for stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis (with slowing of disease progression in 50% of patients) and multiple sclerosis (positive effect in all cases) and that mesenchymal stem cell therapy is safe for the treatment period. The clinical results seem to be encouraging for going on the study with enrollment of additional patients.

Key words

stem cell transplantation, autologous mesenchymal stem cells, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis.



Введение. Боковой амиотрофический склероз (БАС) является хроническим дегенеративным быстро прогрессирующим заболеванием, при котором поражаются мотонейроны спинного и головного мозга, вследствие чего постепенно развивается и распространяется слабость и атрофия мышц. Это приводит к инвалидизации, нарушению самообслуживания и, в конечном итоге, к смерти, или постоянной зависимости от вспомогательных средств дыхания, что наступает в среднем через 3 года после того, как впервые диагностирована слабость мышц. Ни один способ лечения в настоящее время не может существенно задержать или обратить развитие БАС. Единственно доказанный в плане эффективности метод лечения рилузолем может добавить 2–3 месяца к средней продолжительности жизни больного БАС. Тщательное соблюдение диеты и своевременное применение неинвазивной поддержки дыхания может расширить временные рамки жизни больного еще на 6–12 месяцев.

Рассеянный склероз (РС) – демиелинизирующее заболевание нервной системы, поражающее преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста и быстро приводящее к их инвалидизации. По распространенности среди лиц молодого возраста РС прочно занимает второе место после эпилепсии. Применяемые при обострении РС кортикостероиды и иммуносупрессанты – потенциально опасны и недостаточно эффективны, что обуславливает необходимость поиска более эффективных методов терапии. Широко используемые для модификации течения РС иммуномодуляторы (бетаферон, копаксон, ребиф, авонекс) отличаются очень высокой стоимостью (до 20 000 долларов США в год), необходимостью постоянного применения и невысокой эффективностью (не выше 40%). Важную роль в восстановлении поврежденных моторных нейронов или даже в создании новых при БАС и РС могли бы сыграть стволовые клетки с их способностью дифференцироваться во множество клеточных линий.

Стволовые клетки, известные также как прогениторные клетки, являются клетками, которые не прошли дифференцировку и не приобрели специфических функций. Они обладают потенциалом самовосстановления, делятся и дифференцируются в различные специфические типы клеток [14]. Поэтому их также называют "плюрипотентными" или "недифференцированными" клетками.

Предполагается, что стволовые клетки могут помочь пациентам с БАС и РС несколькими способами [5]. Во-первых, имеется теоретическая вероятность дифференцировки мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) в нижние моторные нейроны, чтобы они заместили погибшие нейроны в результате прогрессирования



БАС и РС. Во-вторых, стволовые клетки могли бы спасти погибающие моторные нейроны, восстановив связи этих нейронов с частично денервированной мышцей до того, как она окончательно атрофируется. В-третьих, наиболее оптимально, если бы удалось вызвать дифференцировку стволовых клеток в верхние моторные нейроны в коре головного мозга и установить их связь с нижними моторными нейронами.

К сожалению, надежды на такую регенеративно-заместительную роль стволовых клеток у пациентов с БАС и РС не совсем реалистичны из-за наличия труднопреодолимых барьеров на пути к передним рогам, ядрам в стволе и коре головного мозга. Более обоснованно ожидать от стволовых клеток, что они смогут поддерживать жизнедеятельность или улучшать выживаемость моторных нейронов. Возможно, удастся индуцировать дифференцировку стволовых клеток в поддерживающие клетки, глию или вставочные нейроны, которые способны вырабатывать трофические факторы, поддерживающие моторные нейроны. Также реально рассчитывать на то, что стволовые клетки сами могут вырабатывать такие факторы.

Клеточная нейротрансплантация считается новым и одним из самых привлекательных методов лечения нейродегенеративных заболеваний. В течение нескольких лет в двух центрах (Италии и Ливана) проводятся пилотные испытания эффективности аутологичных мезенхимальных клеток при БАС и РС [8]. Предварительные результаты лечения 20 больных показали стабилизацию состояния пациентов не менее, чем в 50% случаев БАС и почти во всех случаях РС, что рассматривается практически как сенсация в области медицины.

Цель исследования. Оценка безопасности и переносимости применения ММСК костного мозга у больных с БАС и РС.

Материалы и методы. В исследование включены 10 пациентов с БАС и 3 с РС (степень тяжести и индекс прогрессирования представлены на момент начала терапии) (таблица 1). Степень тяжести заболевания больных с БАС оценивали по шкале инвалидизации ALSSS [7], больных с РС – по шкале инвалидизации EDSS [8].



Таблица 1

Общая характеристика больных БАС и РС с указанием степени тяжести заболевания и индекса прогрессирования

№	Пол	Возраст	Длительность заболевания	Диагноз	Степень тяжести (ALSSS, EDSS), баллы	Индекс прогрессирования *
1К	М	57	48 мес.	БАС	32	0,16
2В	Ж	59	18 мес.	БАС	24	0,89
3Ф	Ж	63	19 мес.	БАС	30	0,53
4Б	М	40	42 мес.	БАС	29	0,26
5Г	М	49	48 мес.	БАС	24	0,33
6Г	Ж	30	18 лет.	РС	6	0,33
7К	М	41	36 мес.	БАС	27	0,36
8Т	Ж	54	36 мес.	БАС	23	0,47
9М	Ж	46	12 мес.	БАС	30	0,83
10К	М	37	11 лет	РС	6,5	0,59
11Г	М	41	48 мес.	БАС	33	0,15
12К	Ж	58	57 мес.	БАС	26	0,25
13В	М	37	5 лет	РС	3,5	0,7

Примечание: * для БАС: отношение разницы между максимально возможным количеством баллов шкалы ALSSS и количеством баллов у данного больного к длительности его заболевания (мес.); для РС: отношение количества баллов EDSS к длительности заболевания (год).

Критерии включения в исследование.

1. Подписанное информированное согласие.
2. Установленный по критериям McDonald [10] диагноз РС, или по критериям El Escorial [4] диагноз БАС.
3. Прогрессирующее за последние 1–3 года течение заболевания.
4. Наличие стойкого неврологического дефицита, возникшего в результате прогрессирующего течения РС (по шкале EDSS) или БАС (по шкале ALSSS).



5. Резистентность к традиционным методам терапии, в том числе применявшимся в условиях стационара в период последних 6–12 месяцев.

Критерии исключения из исследования.

1. Отказ больного от проведения терапии на любом этапе;
2. Возникновение нежелательных побочных реакций или осложнений;
3. Возникновение интеркуррентных заболеваний, не связанных с проводимой или проведенной терапией, но влияющих на состояние больного, в том числе, при воздействии внешних факторов (заболевания травматического генеза).

В работе использовали культуру аутологичных ММСК костного мозга. В мл костного мозга взрослого человека в среднем содержится 200–300 тыс. мезенхимных стволовых клеток. Аспират костного мозга получали в стерильных условиях путем пункции крыла подвздошной кости под местной анестезией 0,5% раствором новокаина и затем в количестве 60–80 мл помещали в пробирку с транспортной средой RPMI–1640. Полученный костный мозг фракционировали с помощью центрифугирования в градиенте плотности Перколя (63%). Образовавшееся интерфазное кольцо ядродержащих клеток костного мозга промывали в растворе Хенкса без Ca^{2+} , Mg^{2+} и осаждали центрифугированием. Осадок суспендировали в среде α MEM и использовали для дальнейшего культивирования. Жизнеспособность стволовых клеток определяли в камере Горяева с помощью окраски трепановым синим. Клетки культивировали в среде α MEM с 10% аутологичной сывороткой. Фенотипически МСК идентифицировали по отсутствию маркеров, характерных для гемопоэтических клеток ($CD34^-$, $CD45^-$, glycophorin A^- , $CD14^-$, HLA-DR, антигенов CD80, CD86 и по наличию $CD105$, $CD129$, $CD166$, $CD90(Thy1)$, $CD44$, $CD29$, $CD13$, $CD106$ (VCAM–1), ICAM–2, LFA–3.

Клетки наращивали до количества 700–1000 млн клеток *in vitro* и криоконсервировали. Срок выделения, культивирования и криоконсервации МСК составлял от 20 до 30 дней. Культивирование проводилось в стерильных условиях в питательной среде на основе фетальной сыворотки с добавлением колониестимулирующих факторов в количестве 3–4 пассажей, но не более 5. Количество наработанного материала составляло от 1 до 2×10^6 /кг веса. Проводилось тестирование полученного клеточного материала на стерильность (бактериальную и грибковую флору), вирусы гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра. За двое суток до трансплантации размораживали клеточный материал в количестве 2 млн. клеток на 1 кг веса



пациента. Непосредственно в день трансплантации готовили трансплантат, содержащий суспензию аутологичных МСК в физиологическом растворе на аутосыворотке.

Обратное введение ММСК проводилось в соответствии с оригинальным разработанным протоколом путем короткой внутривенной инфузии в дозе $2,0 \times 10^6$ /кг массы тела, кратностью 1 раз в 30 дней.

Результаты и их обсуждение. Все больные повторные внутривенные инфузии аутологичных ММСК перенесли хорошо, какие-либо значимые побочные эффекты как в раннем, так и в отдаленном периоде терапии не выявлены. Легкий побочный эффект в виде невысокой транзиторной гипертермии в течение 10 часов наблюдался у 2 пациентов после одного из введений. У 5 больных с БАС положительный эффект отсутствовал с самого начала терапии, лечение не оказало какого-либо влияния на течение заболевания. У 5 больных с БАС отмечена стабилизация, длившаяся от 4 до 10 месяцев, с регрессом отдельных симптомов заболевания, с последующим продолжением прогрессирования заболевания. В дальнейшем, при наблюдении в течение 2 лет за всеми больными с БАС, 5 погибли (4 вследствие тромбоэмболии легочной артерии, обусловленной малоподвижностью, длительным нахождением в положении лежа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, 1 – вследствие суицида). У всех 3 больных с РС зафиксирован положительный результат от лечения в виде умеренного регресса симптомов заболевания с уменьшением степени тяжести по шкале EDSS на 1 балл у 2 пациентов и на 0,5 балла – у 1 (таблица 2).

Таблица 2

Клинические результаты проведенного лечения

№	Пол	Возраст	Длительность заболевания	Диагноз	Длительность лечения	Побочные эффекты	Клинический результат
1К	М	57	48 мес.	БАС	22 мес.	нет	незначительное улучшение отдельных симптомов, стабилизация на 10 мес.
2В	Ж	59	18 мес.	БАС	6 мес.	Транзиторная гипертермия	незначительное улучшение отдельных симптомов, стабилизация на 7 мес., смерть (ТЭЛА)



№	Пол	Возраст	Длительность заболевания	Диагноз	Длительность лечения	Побочные эффекты	Клинический результат
3Ф	Ж	63	19 мес.	БАС	4 мес.	нет	незначительное улучшение отдельных симптомов, стабилизация на 4 мес., смерть (ТЭЛА)
4Б	М	40	42 мес.	БАС	2 мес.	нет	без изменения, смерть (суицид)
5Г	М	49	48 мес.	БАС	11 мес.	Транзиторная гипертермия	стабилизация в течение 9 мес. с регрессом отдельных симптомов, затем прогрессирование и смерть (ТЭЛА)
6Г	Ж	30	18 лет	РС	7 мес.	нет	умеренный регресс синдромов заболевания, улучшение по шкале на 1 балл
7К	М	41	36 мес.	БАС	4 мес.	нет	продолжение прогрессирования
8Т	Ж	54	36 мес.	БАС	8 мес.	нет	стабилизация в течение 6 мес., затем прогрессирование и смерть (ТЭЛА)
9М	Ж	46	12 мес.	БАС	4 мес.	нет	продолжение прогрессирования
10К	М	37	11 лет	РС	3 мес.	нет	умеренный регресс синдромов заболевания, улучшение по шкале на 1 балл
11Г	М	41	48 мес.	БАС	4 мес.	нет	продолжение прогрессирования
12К	Ж	58	57 мес.	БАС	4 мес.	нет	продолжение прогрессирования
13В	М	37	5 лет	РС	4 мес.	нет	умеренный регресс синдромов заболевания, улучшение по шкале на 0,5 балла



Таким образом, предварительные результаты исследования свидетельствуют о хорошей переносимости терапии ММСК с отсутствием значимых побочных эффектов. Положительный эффект в виде временной стабилизации (на 4–10 мес.) наблюдался у 5 (50%) больных с БАС. В дальнейшем у всех пациентов продолжилось прогрессирование заболевания. Удлинение продолжительности жизни, таким образом, может составить от 4 до 10 мес., что превосходит результаты всех известных ранее методов лечения БАС. У 2 больных с РС отмечена отчетливая положительная динамика в виде уменьшения степени тяжести по шкале EDSS на 1 балл. У 1 пациента с РС зафиксировано улучшение отдельных симптомов заболевания и неврологического статуса на 0,5 баллов по шкале EDSS. При этом у 2 больных РС все предыдущие методы лечения, включая иммуномодулирующую терапию (бетаферон), внутривенное введение иммуноглобулинов, аутологичную трансплантацию стволовых клеток с высокодозной иммунодепрессивной терапией (у 1 больного), введение митоксантрона, либо не оказывали положительного эффекта, либо оказывали незначительный кратковременный положительный эффект.

Доступность клеточного материала, возможность трансплантации аутогенных клеток, отсутствие признаков образования тератомы, а также снятия множества этических вопросов открывают широкие перспективы в применении собственных мезенхимных стволовых клеток костного мозга в клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний. После нейротрансплантации дофаминергических нейронов, дифференцированных из ММСК животным с моделью болезни Паркинсона был обнаружен выраженный положительный терапевтический эффект, что и явилось отправной точкой для клинических испытаний лечения болезни Паркинсона [15]. Другим, не менее важным свойством ММСК является их способность к миграции. Так, после внутривенной трансфузии ММСК выселяются не только в органы гемопоэза, но и мигрируют в область ишемии головного мозга при моделировании инсульта у крыс [16]. Таким образом, ММСК красного костного мозга, инъецированные в кровь, целенаправленно мигрируют к месту нейродегенерации и способны дифференцироваться в нейроны и глиальные клетки. Отметим, что из 20–100 мл аспирата красного костного мозга через две недели после экспансии из клеточной культуры можно получить 10×10^6 ММСК, что достаточно для нейротрансплантации человеку [17].

Доступность ММСК обусловлена тем, что в костном мозге взрослого человека, помимо гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) содержится немногочисленная (0,01–0,001%) популяция негемопоэтических ММСК. ММСК продуцируют гемопоэтические и негемопоэтические ростовые факторы, рецепторы к ростовым факторам, интерлейкины и



хемокины [10]. Альтернативой получения ММСК рассматривают жировую ткань и периферическую кровь [3].

Важным свойством ММСК является то, что эти клетки технически просто могут быть изолированы из костного мозга и *in vitro* способны проявлять значительную пролиферативную способность. Выделенные из костного мозга, эти стромальные клетки способны к 10^4 -кратному увеличению без потери их мультилинейного дифференцировочного потенциала (за 2–3 пассажа удается нарастить от 50 до 300 млн незрелых клеток, сохраняющих маркеры CD44, CD90, CD105, CD106) [17].

Выделенные и культивированные ММСК способны дифференцироваться в костную, хрящевую, мышечную, жировую, нервную ткани и стромальные клетки костного мозга, как *in vitro*, так и *in vivo* [5,10]. Благодаря этому ММСК обладают высоким терапевтическим потенциалом, основанным на их способности к самоподдержанию, самообновлению и дифференцировке в различные ткани. ММСК не отторгаются при алло- и ксенотрансплантации. При введении реципиенту ММСК не вызывают иммунного ответа, не лизируются цитотоксическими Т-лимфоцитами. Еще одним свойством ММСК является их иммуномодулирующее действие [2]. Экспериментальные ксеногенные и аллогенные трансплантации на модели инфаркта миокарда у крыс, иммунокомпетентных состояний различных животных, а также при несовершенном остеогенезе и различных лейкозах у людей показали отсутствие и возможность подавления реакции трансплантата против хозяина после применения ММСК [1]. Такие иммунорегуляторные свойства ММСК выгодно отличают их от других видов СК [18]. Феномен селективной супрессии иммунной системы реципиента под действием ММСК может найти применение при аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка и рассеянный склероз.

Эксперименты, проведенные на лабораторных животных с применением сингенных ММСК на модели ишемического инсульта показали, что при трансплантации ММСК очаг поражения головного мозга существенно уменьшается (в 1,5–2 раза), у экспериментальных животных восстанавливаются когнитивные функции. В настоящее время отрабатываются условия и технологическое обеспечение для применения ММСК *in vivo* для восстановления поврежденной нервной ткани [12].

Установлено, что ММСК эффективны у мышей с экспериментальной моделью РС. Внутривенное введение ММСК в остром периоде заболевания уменьшало тяжесть неврологических проявлений, размеры очагов демиелинизации и воспалительных инфильтратов в нервной ткани [11].



Указанные ценные свойства ММСК позволяют все шире применять их в клинических исследованиях в травматологии, кардиологии и неврологии. При этом терапевтический эффект трансплантации ММСК, доказанный во многих доклинических и клинических исследованиях, определяется также регуляторной и трофической функцией этих клеток, что имеет особое значение при аутоиммунных заболеваниях.

Заключение. Полученные предварительные позитивные результаты пилотного клинического исследования ММСК при тяжелых прогрессирующих заболеваниях нервной системы, к которым относятся БАС и РС, могут открыть новые возможности для лечения этих некурабельных заболеваний и позволяют планировать дальнейшее расширение контингента больных с целью продолжения испытаний. Доказана хорошая переносимость и безопасность, разработанного нами протокола трансплантации ММСК. Следующим этапом оценки эффективности, безопасности и использования ММСК будет модификация доз и путей введения.



Литература

1. Григорян, А.С. Трансплантация мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток для лечения реакции «трансплантат против хозяина». / А.С. Григорян // Клет. транспл. – 2007. – № 1 (3). – С. 31–32.
2. Кругляков, П.В. Мезенхимальные стволовые клетки и иммунопатологические состояния организма. / П.В. Кругляков, Е.А. Лохматова, В.Б. Климович, А.Ю. Зарицкий // Клет. транспл. – 2007. – № 1 (3). – С. 36–41.
3. Мусина, Р.А. Сравнительная характеристика мезенхимальных стволовых клеток, полученных из разных тканей человека. / Р.А. Мусина, Е.С. Бекчанова, Г.Т. Сухих // Клеточные технологии в биологии и медицине – 2005 – № 2. – С. 89–94.
4. Brooks, B.R. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. / B.R. Brooks // J. Neurol. sci. – 1994 – Vol. 124. – P. 96–107.
5. Giordano, A. From the laboratory bench to the patient's bedside: An update on clinical trials with mesenchymal stem cells. / A. Giordano, U. Galderisi, I.R. Marino // J. Cell. physiol. – 2007 – № 211 (1). – P. 27–35.
6. Hillel, A.D. Amyotrophic lateral sclerosis severity scale. / A.D. Hillel et al. // Neuroepidemiol. – 1989 – № 8. – P. 142–150.
7. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). / J.F. Kurtzke // Neurology – 1983 – № 33 (11). – P. 1444–52.
8. Mazzini, L. Autologous mesenchymal stem cells: clinical applications in amyotrophic lateral sclerosis. / L. Mazzini et al. // Neurol. Res. – 2006 – № 28 (5). – P. 5–6.
9. McDonald, W.I. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. / W.I. McDonald et al. // Ann. Neurol. – 2001 – № 50. – P. 121–127.
10. Pittenger, M.F. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. / M.F. Pittenger et al. // Science – 1999 – № 284 (5411). – P. 143–7.
11. Zappia, E. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. / E. Zappia et al. // Blood. – 2005 – № 106 (5). – P. 1755–61.
12. Zin'kova, N.N. Mesenchymal stem cells-based therapy of brain ischemic stroke in rat. / N.N. Zin'kova et al. // Tsitologiya. – 2007 – № 49 (7). – P. 566–75.
13. Mazzini, L. Stem cell treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. / L. Mazzini et al. // J. Neurol. sci. – 2008 – № 265 (1-2). – P. 78-83.



14. Jiang, Y. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. / Y. Jiang et al. // Nature – 2002 – № 418 (6893). – P. 41–9.
15. Schwarz, E.J. Multipotential marrow stromal cells transduced to produce L-DOPA: engraftment in a rat model of Parkinson disease. / E.J. Schwarz et al. // Hum. Gene Ther. – 1999 – № 10 (15). – P. 2539–49.
16. Lu, L. Therapeutic benefit of TH-engineered mesenchymal stem cells for Parkinson.s disease. / L. Lu et al. // Brain Res. Protoc. – 2005 – № 15(1). – P. 46-51.
17. Dezawa, M. Insights into autotransplantation: the unexpected discovery of specific induction systems in bone marrow stromal cells. / M. Dezawa // Cell Mol. Life Sci. – 2006 – № 63(23). – P. 2764–72.
18. Cizkova, D. Transplants of Human Mesenchymal Stem Cells Improve Functional Recovery After Spinal Cord Injury in the Rat. / D. Cizkova et al. // Cell. Mol. Neurobiol. – 2006 – № 26(7-8). – P. 1167-80.



Полный текст статьи:

Одинак М.М., Бисага Г.Н., Новицкий А.В., Тыренко В.В., Польшцев Д.Г., Кругляков П.В., Билибина А.А., Фоминых М.С. Аутологичная трансплантация мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток при боковом амиотрофическом склерозе и рассеянном склерозе // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2009. – №3. – С. 38-42.