

Э.В. Бойко, Г.Н. Бисага, А.В. Коваленко,  
Г.Е. Исаева, И.Ю. Коваленко,  
А.В. Новицкий, С.А. Букин

## Частичная атрофия зрительных нервов на фоне рассеянного склероза: первый опыт системного и местного лечения мезенхимальными стволовыми клетками

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлены результаты введения аутологичных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток двум пациентам с достоверным диагнозом рецидивирующе-ремитирующего рассеянного склероза с атрофией зрительных нервов (двухсторонним ретробульбарным невритом в анамнезе). Мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки были получены при помощи аспирационной биопсии костного мозга с последующим их выделением, культивированием и криохранением. Обратное введение мезенхимальных стволовых клеток проводили в соответствии с разработанным протоколом, путем короткой внутривенной инфузии в ресуспендирующем растворе 5% глюкозы с добавлением 10% аутосыворотки в количестве  $2,0 \times 10^6$ /кг массы тела в сочетании с локальным парабульбарным введением мезенхимальных стволовых клеток в количестве  $10 \times 10^6$ , частотой 1 раз в месяц. Общая длительность курсового лечения составила 4 месяца. Контрольная группа: 2 пациента с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом одной возрастной группы и тяжести заболевания, получала стандартную терапию (сосудорасширяющую, метаболическую, глюкокортикостероидную). Полное неврологическое и нейроофтальмологическое обследование проведено до и спустя 6 месяцев после лечения. Выявлена безопасность разработанного протокола лечения мезенхимальными стволовыми клетками и умеренная, но отчетливо клиническая эффективность терапии у некурабельных или труднокурабельных больных рассеянным склерозом с атрофией зрительных нервов, что позволяет рассчитывать на продолжение исследования и включение в него новых пациентов.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, зрительный нерв, атрофия, мезенхимальные стволовые клетки, трансплантация, клеточная терапия, демиелинизация, дегенеративное повреждение.

**Введение.** Рассеянный склероз (РС) – воспалительно-демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание, поражающее преимущественно лиц в возрасте 20–40 лет и приводящее к постепенной инвалидизации. Частота встречаемости РС составляет 30–70 случаев на 100 тыс. населения в Северо-Западном регионе России. Таким образом, помимо медицинской, заболевание создает существенную социально-экономическую проблему [1, 8, 11]. Одной из наиболее важных причин инвалидизации при РС является нарушение зрения и атрофия зрительных нервов (АЗН), которые возникают вследствие воспалительной демиелинизации и дегенеративного повреждения аксонов, обусловленного действием комплекса различных факторов [4, 6, 8, 9, 11].

Известно большое количество лекарственных средств для лечения воспалительного процесса, однако препаратов, обладающих доказанной эффективностью для торможения повреждения аксонов и их восстановления, в настоящее время не существует. Одним из перспективных и патогенетически направленных методов лечения нейродегенеративных заболеваний, включая РС, является трансплантация ауто-

логичных полипотентных мезенхимальных стволовых клеток (МСК), обладающих доказанным трофическим и репаративным потенциалом [20]. Данные об эффективности и целесообразности сочетанного локального и системного применения МСК при малокурабельном осложнении РС, а именно АЗН, отсутствуют.

Патогенез РС складывается из комплекса аутоиммунных реакций, при этом наиболее значимыми являются нарушения в системе клеточного звена иммунной системы, что приводит к инициации воспалительного ответа, направленного против миелина и других компонентов центральной нервной системы (ЦНС). Обострение РС является результатом активного воспаления, тогда как в основе прогрессирования заболевания нередко лежат процессы нейродегенерации [19]. При РС имеют место два патологических процесса: многоочаговое воспаление с образованием периваскулярных инфильтратов в головном и спинном мозге и нейродегенерация, проявляющаяся диффузной аксонопатией. Традиционно нейродегенерацию считали вторичной по отношению к воспалению и демиелинизации, однако в настоящее время, очевидно, что утрата нейронов и их отростков опосредуется

многими механизмами, возникает и продолжается даже при отсутствии активного воспаления [21, 22].

Современные методики томографии и тонкие патоморфологические исследования показали, что как очаговые, так и диффузные повреждения ЦНС при РС отмечаются уже на ранних этапах болезни, что приводит к повреждению большого числа аксонов, включая аксоны зрительного нерва, даже при отсутствии ретробульбарного неврита [2, 3, 5, 11]. Поэтому терапия РС должна не только остановить воспалительный процесс, но также затем увеличить регенераторную способность клеток или полностью заменить поврежденные клетки [17, 22]. Большинство современных методов лечения ограничиваются первым механизмом, хотя именно процессы регенерации являются самым желаемым результатом лечения РС [18].

Одним из перспективных, патогенетически обоснованных современных биотехнологических методов лечения нейродегенеративных заболеваний, в том числе и РС, является аутологичная трансплантация МСК [7]. Преимуществом терапии аутологичными МСК является доступность получения клеточного материала, возможность их многократного рекультивирования в условиях *in vitro* без потери биологических свойств, отсутствие риска онкогенеза, упразднение множества этических ограничений [15]. У истоков формирования учения, подтверждающего теорию гистогенеза, основанную на принципе последовательной дифференцировки клеточных элементов от исходной – стволовой клетки к дефинитивным клеточным формам, стоял выдающийся русский ученый профессор А.А. Максимов со своей унитарной теорией кроветворения (1906–1908 гг.). В 60-е годы XX века в России биологи А. Фриденштейн и И. Чертков открыли МСК в костном мозге, обладающие уникальной регенерационной способностью [10]. МСК могут способствовать восстановлению поврежденной ЦНС как посредством гуморального влияния за счет высвобождения множества трофических факторов и биологически активных веществ, так и за счет способности к трансдифференцировке в клетки с характеристиками нейронов и нейроглии. Трансплантированные клетки могут мигрировать непосредственно в очаг повреждения за счет так называемого «эффекта хоуминга», где они пролиферируют и модифицируются в соответствующие клетки нервной ткани, заново воссоздавая архитектуру поврежденной ткани. Кроме того, МСК обладают также селективным иммуносупрессивным эффектом, подавляя активность аутореактивных Т-лимфоцитов, сенсibilизированных против собственного миелина. Таким образом, МСК обладают целым спектром иммуномодулирующих, нейропротекторных и нейрорегенеративных воздействий, что в совокупности обуславливает прочный теоретический фундамент для их использования в лечении нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний ЦНС.

У 70% больных РС выявляются симптомы нарушения зрительных функций: снижение остроты зрения

одного или обоих глаз, изменение полей зрения, появление скотом, нечёткость изображения предметов, потеря яркости видения, искажение цветов, нарушение контрастности [11]. Аксоны ганглиозных клеток сетчатки проходят в зрительном нерве, в хиазме и в зрительном тракте. При РС на любом уровне зрительного пути могут возникнуть воспалительный отек и демиелинизация с нарушением проведения нервных импульсов, что приводит к быстрому снижению остроты зрения. Наряду с воспалением с самого начала РС, еще со стадии дебюта (или т.н. клинически изолированного синдрома) наблюдается постепенное дегенеративное повреждение аксонов вне связи с воспалением, что способствует развитию нарастающей атрофии зрительного нерва с необратимым нарушением зрительных функций.

МСК находятся на острие разработки применения принципиально нового подхода нанобиотехнологий в лечении труднокурабельных нейродегенеративных заболеваний, и в настоящее время МСК исследуются при РС во II фазе Европейского многоцентрового плацебо-контролируемого исследования с введением клеток внутривенно с целью получения системного клинического эффекта. Однако локальное введение МСК в ткани, прилежащие к зрительному нерву в этом исследовании не предусмотрено, так же как и применение современных высокочувствительных средств мониторинга состояния зрительной системы, таких как оптическая когерентная томография, зрительные вызванные потенциалы.

**Цель исследования.** Оценить эффективность, безопасность и переносимость терапии аутологичными МСК при их сочетанном введении больным с АЗН, обусловленной нейродегенеративным процессом при РС.

**Материалы и методы.** Обследовали двух пациентов основной группы (ОГ) с диагнозом рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (РРС) с некурабельной АЗН в стадии ремиссии и двухсторонним ретробульбарным невритом (РБН) в анамнезе: 1) женщину, 27 лет, с тяжестью заболевания по шкале инвалидизации J. Kurtzke [16] *expanded disability status scale* (EDSS) 4,0 балла и длительностью РС 14 лет. Терапия МСК была проведена дважды с интервалом в 2,5 года; 2) мужчину, 32 лет (EDSS 3,5 баллов и длительность РС 5 лет).

Контрольная группа (КГ) состояла также из 2-х пациентов (1 женщина, 24 года и 1 мужчина, 34 года), страдающие РРС длительностью 8 и 15 лет соответственно, степенью тяжести по шкале EDSS 3,5 и 5,0 баллов, с некурабельной АЗН и двусторонним РБН в анамнезе). В КГ применялась стандартная терапия (сосудорасширяющая, метаболическая, антиоксидантная и глюкокортикостероидная).

Основанием для включения в исследование пациентов ОГ и КГ была низкая курабельность с отсутствием эффекта от использования других методов лечения (кортикостероидные препараты, внутривенные

иммуноглобулины, митоксантрон, бетаферон, ребиф, копаксон) на протяжении более 1 года.

Протокол исследования одобрен и утвержден этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Аутологичные МСК получены при помощи аспирационной биопсии костного мозга в количестве 80–100 мл. В условиях сертифицированной лаборатории «Транстехнологии» было произведено их выделение, культивирование и криохранение. Обратное введение МСК проводили в соответствии с разработанным протоколом путем короткой внутривенной инфузии МСК в ресуспендирующем растворе 5% глюкозы с добавлением 10% аутосыворотки в количестве  $2,0 \times 10^6$ /кг массы тела в сочетании с локальным парабульбарным введением МСК в количестве  $10 \times 10^6$  с частотой 1 раз в месяц. Общая длительность курсового лечения составила 4 месяца.

Полное нейроофтальмологическое обследование всех пациентов включало: визометрию, периметрию, оценку контрастной чувствительности (КЧ) с помощью визоконтрастометрии (ВКМ) по компьютерной программе и низкоконтрастной бинокулярной пробы Слоан [12] с использованием Е-таблиц с уровнем контраста 100, 2,5 и 1,25%; офтальмоскопию, зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) на шахматный паттерн, оценку толщины слоя нервных волокон сетчатки диска зрительного нерва (СНВС ДЗН), используя оптическую когерентную томографию (ОКТ) на приборе «ОКТ RTVue 100-2» (программы EMM-5 и RNFL 3,45), неврологическое обследование с оценкой тяжести заболевания по шкале EDSS. МРТ головного мозга проводили до и после окончания терапии МСК (через 6 месяцев).

**Результаты и их обсуждение.** Внутривенные инфузии и парабульбарные инъекции аутологичных МСК переносились пациентами удовлетворительно без побочных эффектов как в раннем, так и в отдаленном периоде терапии. По результатам динамического нейроофтальмологического обследования в течение 1,5 лет определена стабилизация процесса с умеренными положительными изменениями и отсутствием отрицательной динамики, характерной для типичного течения РС.

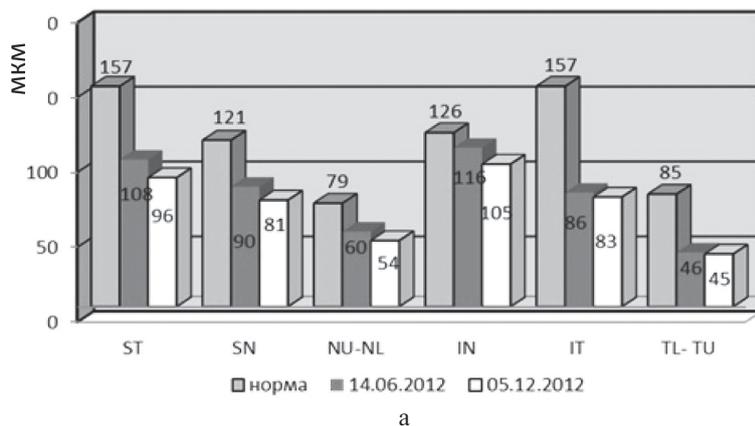
У пациентки ОГ при первичном осмотре в 2008 г.: острота зрения (ОЗ) – 1; периферические поля зрения (ППЗ) на белый объект – норма, на цвета (красный, зеленый) концентрически сужены на обоих глазах (oculus uterque – OU). Офтальмоскопия: побледнение височных половин ДЗН (OU). ОКТ: средняя толщина СНВС – 64 на правом глазу (oculus dextra – OD) и 65 микрон на левом глазу (oculus sinistra – OS), макулярный объем 5,8 мм<sup>3</sup> и 5,6 мм<sup>3</sup> соответственно. ВКМ: снижение КЧ в диапазоне низких пространственных частот на 15% при ВКМ, проба Слоан 57–7–0 (кол. знаков). Проводимое пациентке лечение не оказало отчетливого (внутривенные иммуноглобулины, лаквинемод) и стойкого эффекта (митоксантрон). В 2009 г. она перенесла двухсторонний РБН: ОЗ снизилась до 0,3 (OD)

и 0,5 (OS). Стандартная терапия (повторные курсы с интервалом в 2–3 месяца метилпреднизолона по 1 г внутривенно капельно в сочетании с метаболическими и сосудорасширяющими средствами (церебролизин, цитофлавин, витамины группы В, трентал) в течение года не привели к изменению ОЗ. Через 6 месяцев после курса терапии МСК ОЗ повысилась до 0,8 (OU), средняя толщина СНВС до 69 микрон на OD (что на 5 микрон больше, чем при исследовании до терапии МСК) и 74 микрон на OS (увеличение на 9 микрон), макулярный объем также увеличился до 5,79 (OD) и 6,68 мм<sup>3</sup> (OS). ВКМ: повышение КЧ во всех диапазонах пространственных частот на 10%. Проба Слоан: 60–21–0 (кол. знаков). В дальнейшем в течение 2 лет положительные сдвиги исследуемых параметров сохранялись, несмотря на кратковременное снижение ОЗ до 0,5 в течение 3 недель во время обострения заболевания, которое было купировано введением метилпреднизолона в общей дозе 3,0 г.

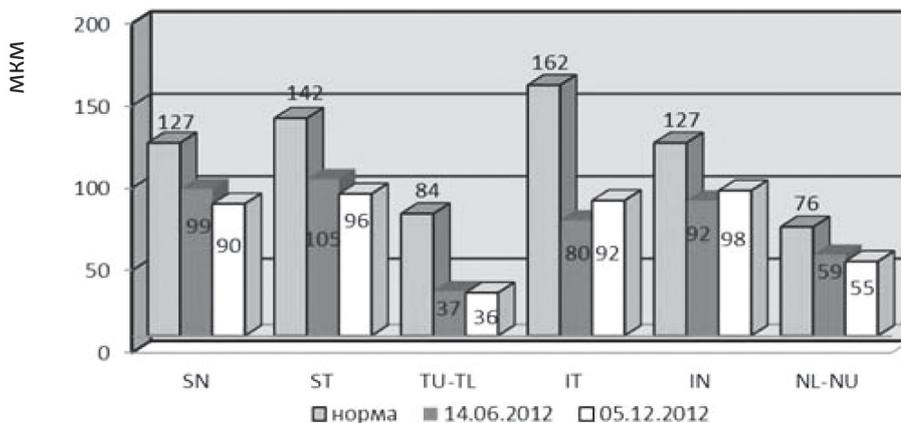
Повторный курс терапии МСК пациентке был проведен в 2012 г. До терапии ОЗ: 0,8 (OU), после курса – 0,9; КЧ умеренно снижена в диапазоне низких пространственных частот на 20%, проба Слоан 55–20–10 кол. знаков (до терапии МСК) и 59–25–11 кол. знаков (через 6 месяцев после курса МСК). ППЗ – в норме, оценка центральных полей зрения по программе Humphrey 24-2 выявила некоторую положительную динамику: до терапии МСК MD(–) 6,96 дБ на OD, (–) 6,34 дБ на OS, а после: MD(–) 5,29 дБ и MD(–) 3,81 дБ соответственно. ЗВП на шахматный паттерн также выявили некоторое улучшение проведения зрительной афферентации в кору по III нейрону слева (в среднем на 9%): латентность пика P100 163 (OD) и 165 мс (OS), амплитудные показатели в норме, изменение формы комплекса по W-типу, а через 6 месяцев: латентности пика P100 161 (OD) и 145 мс (OS).

Средняя толщина СНВС ДЗН, измеренная ОКТ, существенно не изменилась (рис. 1), отражая стабилизацию заболевания. По результатам неврологического осмотра степень тяжести РС уменьшилась на 0,5 балла.

Пациент ОГ в 2007–2008 гг. перенес повторные РБН (OU). В 2008 г. установлен диагноз РППС, проходил неоднократно курсы стандартной терапии без эффекта. ОЗ при первичном осмотре в 2013 г. до начала терапии МСК – 0,1 (OD) и 0,2 (OS). После терапии МСК пациент отмечал субъективное увеличение четкости и контрастности зрения, стал лучше различать цвета, появилась возможность пользоваться сотовым телефоном, хотя ОЗ существенно не изменилась: 0,1 (OD) и 0,2 (OS). ППЗ на белый объект – концентрически сужены с наличием центральной скотомы. Тем не менее, отмечено повышение КЧ в диапазоне высоких пространственных частот на 20–25%, уменьшение размеров центральной скотомы, ППЗ на цвета – расширение поля зрения на красный цвет (OU). ЗВП на реверсивный шахматный паттерн (РШП) на стимулы 24' и 52' выявили увеличение латентности пика P100 до 156 (OD) и 127 мс (OS), снижение амплитуды и изме-



а



б

Рис. 1. Толщина СНВС ДЗН по программе «RNFL thickness 3,45» на правом (а) и левом (б) глазах до и после повторной трансплантации аутологичных МСК

нение формы комплекса по W-типу без достоверных различий при повторном обследовании (OU). ОКТ: средняя толщина СНВС практически не изменилась (рис. 2); По результатам неврологического обследования степень тяжести по шкале EDSS уменьшилась на 0,5 балла.

Пациентка КГ в 2007 г. перенесла РБН правого глаза. В 2013 г. острота зрения (ОЗ): 0,02 (OD) и 1,0 (OS); ППЗ на белый объект – центральная скотома с сужением в носовом квадранте на 30° (OD) и норма (OS). Офтальмоскопия: признаки частичной АЗН (побледнение ДЗН на OD). ОКТ: средняя толщина СНВС 54 (OD) и 83 микрон (OS) (при норме более 90 микрон), макулярный объем 5,97 мм<sup>3</sup> и 7,08 мм<sup>3</sup> соответственно (при норме более 6,9 мм<sup>3</sup>). ВКМ: снижение КЧ во всем диапазоне пространственных частот на OD (в диапазоне средних и низких пространственных частот снижение на 40–50%, в диапазоне высоких частот на 20%), на OS только в диапазоне низких пространственных частот на 10%. В 2008 г. установлен диагноз PPPC, проходила курс стандартной терапии (метипред, авонекс, синовекс). Через год данные неврологического обследования (степень тяжести по шкале EDSS 3,5 балла) и нейроофтальмологические

показатели существенно не изменились: (ОЗ, КЧ, ППЗ без динамики), средняя толщина СНВС – 55 (OD) и 84 микрон (OS), макулярный объем 5,97 мм<sup>3</sup> и 7,08 мм<sup>3</sup> соответственно (рис. 3).

Пациент КГ в 2011 г. перенес РБН (OD) и установлен диагноз PPPC, получал стандартную терапию (метипред, сосудорасширяющую, антиоксидантную и метаболическую). Обследован в 2012 г.: ОЗ 0,1 (OD) и 1,0 (OS), ППЗ на белый объект – центральные, парацентральные скотомы (OD) и норма (OS). Офтальмоскопия: изменений на глазном дне не выявлено. ОКТ: средняя толщина СНВС – 97 (OD) и 92 микрон (OS), макулярный объем 6,67 мм<sup>3</sup> и 6,58 мм<sup>3</sup> соответственно. ВКМ: снижение КЧ во всем диапазоне пространственных частот на OD (в диапазоне низких пространственных частот на 45%, в диапазоне средних и высоких пространственных частот на 20%) и в диапазоне низких пространственных частот на 45% (OS). Через 6 месяцев показатели неврологического осмотра (EDSS 5,0 баллов) и нейроофтальмологические показатели не изменились (ОЗ, КЧ, ППЗ), средняя толщина СНВС – 103 (OD) и 95 микрон (OS), макулярный объем 6,71 мм<sup>3</sup> и 6,76 мм<sup>3</sup> соответственно (рис. 4).

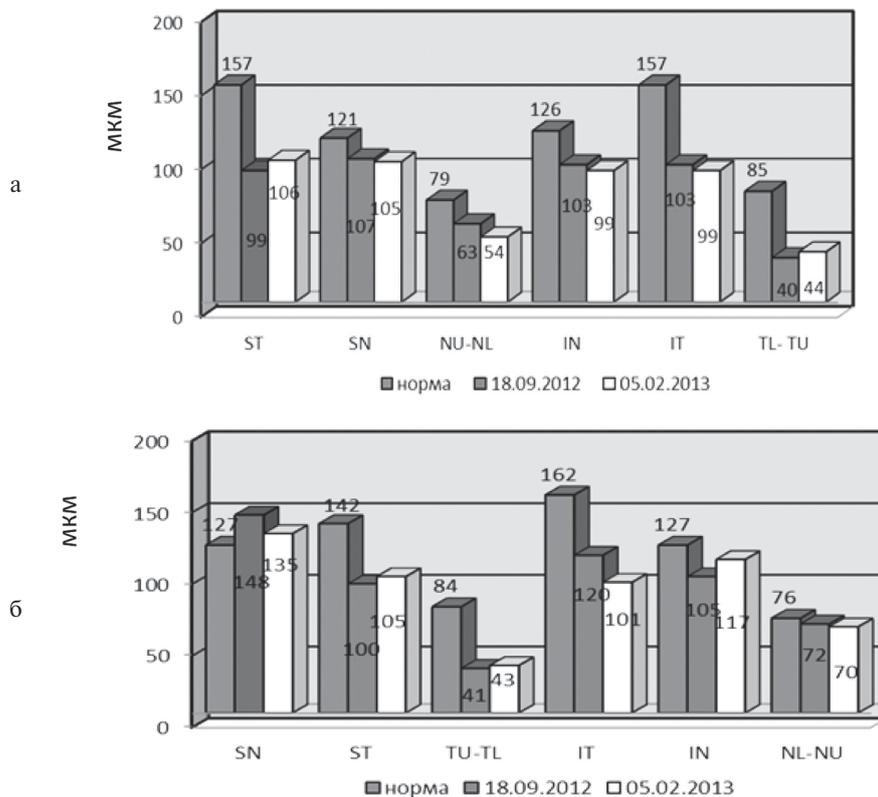


Рис. 2. Толщина СНВС ДЗН по программе «RNFL thickness 3,45» на правом (а) и левом (б) глазу до и после трансплантации аутологических МСК

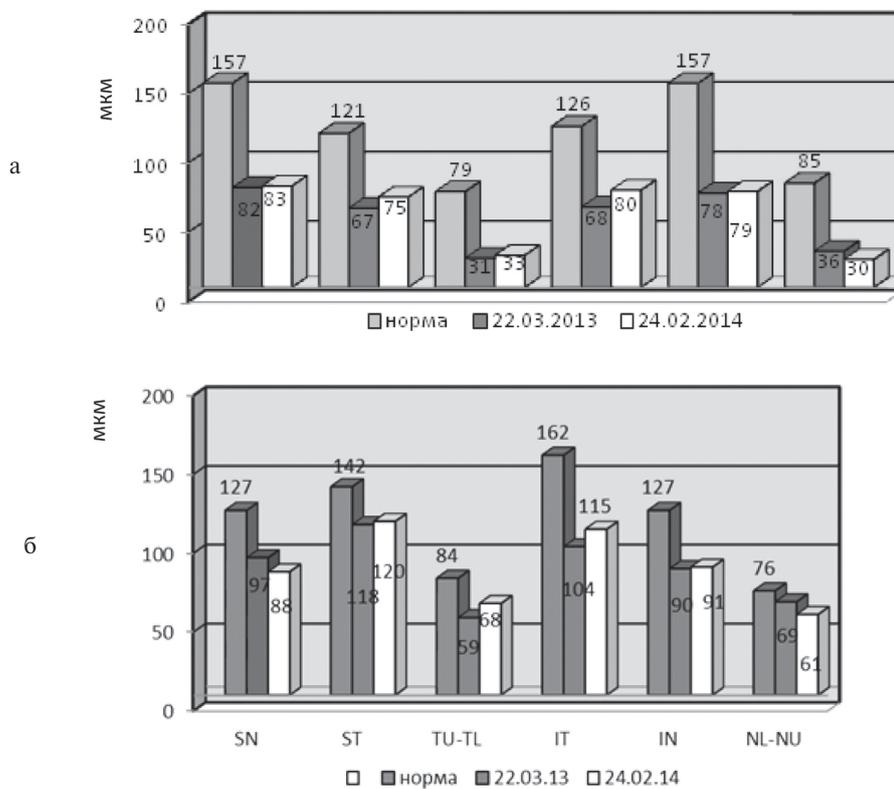


Рис. 3. Толщина СНВС ДЗН по программе «RNFL thickness 3,45» на правом (а) и левом (б) глазах до и после лечения стандартной терапией

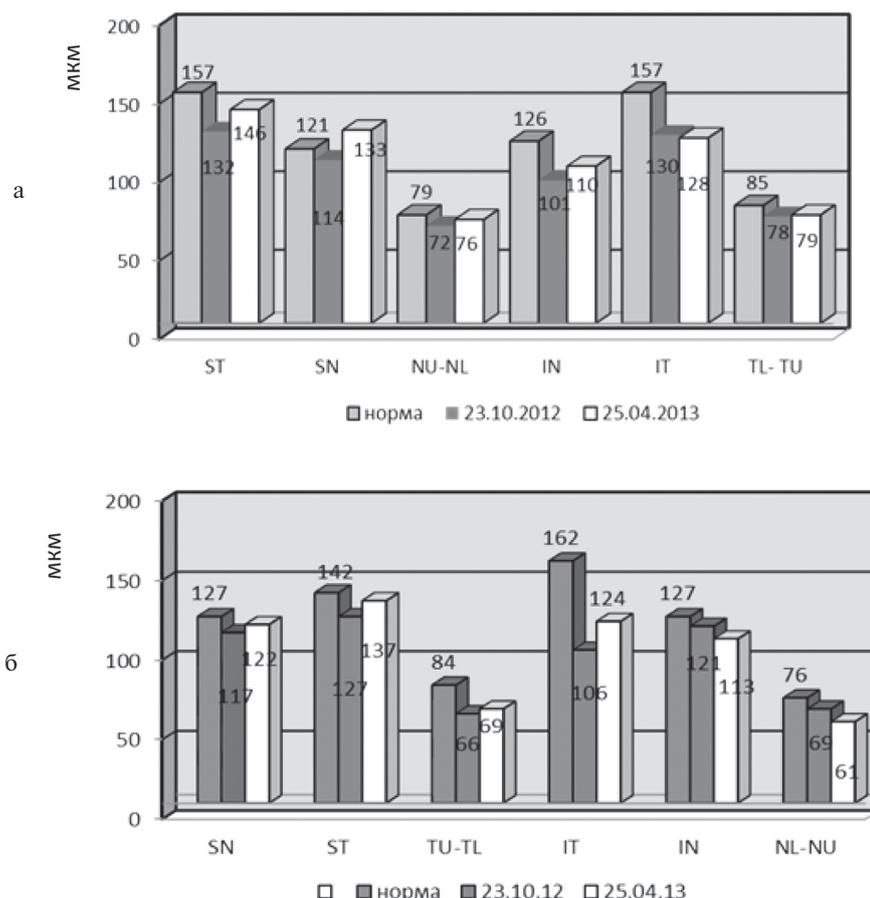


Рис. 4. Анализ толщины СНВС ДЗН по программе «RNFL thickness 3,45» на правом (а) и левом (б) глазах до и после стандартной терапии

Таким образом, лечение РС системным и местным введением МСК пациентам ОГ улучшило зрительные функции (по объективным данным) и снизило выраженность неврологической симптоматики и степени инвалидизации на 0,5 балла (по шкале EDSS). В то же время показатели ОКТ свидетельствуют о снижении толщины СНВ ДЗН во всех секторах по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ). Заметим, что результаты ориентировочны ввиду ограниченной выборки пациентов (по 2 человека в группе).

**Заключение.** Сочетанное локальное и системное применения МСК пациентам с рецидивирующе-ремиттирующим РС с двухсторонним РБН в анамнезе и АЗН свидетельствует об эффективности, безопасности и хорошей переносимости данной методики лечения. Побочные эффекты отсутствовали как непосредственно в ближайший период после введения клеточного материала, так и после завершения всего курса лечения.

Установлена умеренная, но значимая клиническая эффективность проведенной клеточной терапии осложнения РС в виде АЗН, ранее считавшегося некурабельным. Наиболее вероятный механизм, лежащий в основе положительного клинического эффекта, – нейропротективный. Действие данного

механизма может проявляться восстановлением функций частично поврежденных аксонов за счет выделяемых МСК трофических факторов. Однако не исключено репаративное действие МСК на аксоны зрительного нерва с их ремиелинизацией и на этой основе частичным восстановлением зрительных функций. В связи с малым количеством пациентов более детальное и аргументированное представление об оптимально эффективной дозе МСК, кратности и общей длительности терапии МСК требует дальнейших исследований.

#### Литература

1. Бисага, Г.Н. Рассеянный склероз. Современные представления, диагностика и лечение / Г.Н. Бисага. – СПб.: Аспет-плюс, 2001. – 88 с.
2. Бисага, Г.Н. Рассеянный склероз: диагностика и патогенетическая терапия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г.Н. Бисага. – СПб., 2004. – 48 с.
3. Бисага, Г.Н. Морфологические особенности очагов демиелинизации в коре головного мозга при рассеянном склерозе / Г.Н. Бисага, О.Н. Гайкова, Л.С. Онищенко // Неврол. вестн. – 2010. – Т. 42. – Вып. 1 – С. 127–128.
4. Калашникова, А.А. Про- и противовоспалительные цитокины в периферической крови больных рассеянным склерозом / А.А. Калашникова, Н.И. Давыдова, Н.М. Калинина // Иммуноопосредованный ремиттирующий рассеянный склероз. – СПб.: Роза мира, 2003. – С. 65–80.

5. Коваленко, А.В. Патоморфологические изменения зрительного нерва и хиазмы при рассеянном склерозе / А.В. Коваленко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 3 (35). – С. 126–132.
6. Курлович, Н.А. Цитокиновый профиль у больных рассеянным склерозом / Н.А. Курлович, С.А. Сиверцева, М.Н. Журавлев // Нейроиммунология. – 2007. – Т. 5. – Вып. 2. – С. 69.
7. Одинак, М.М. Предварительные результаты пилотного исследования безопасности и переносимости аутологичной трансплантации мультимипотентных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга при боковом амиотрофическом склерозе и рассеянном склерозе / М.М. Одинак // Мат. Всеросс. юбил. научн.-практ. конф. «Актуальные вопр. неврологии и психиатрии». – СПб., 2007. – С. 23.
8. Суслина, З.А. Рассеянный склероз: от представлений о патогенезе к лечению / З.А. Суслина, И.А. Завалишин // Неврол. вестн. – 2010. – Т. 42. – Вып. 1. – С. 6–8.
9. Хайбуллин, Т.И. Патогенетическая гетерогенность рассеянного склероза: ключ к пониманию клинического полиморфизма заболевания и разработке индивидуализированной терапии / Т.И. Хайбуллин [и др.] // Неврол. вестн. – 2010. – Т. 42. – Вып. 1. – С. 54–65.
10. Фриденштейн, А.Я. Клеточные основы кроветворного микроокружения / А.Я. Фриденштейн, Е.А. Лурия – М.: Медицина, 1980. – 216с.
11. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: МЕД пресс-информ, 2010. – 272 с.
12. Balcer, L.J. New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis / L.J. Balcer [et al.] // Mult. scler. – 2000. – Vol. 6, № 3. – P. 163–171.
13. Clerici, M. Single-cell analysis of cytokine production shows different immune profiles in multiple sclerosis patients with active or quiescent disease / M. Clerici, [et al.] // J. Neuroimmunol. – 2001. – Vol. 121, № 1/2. – P. 88–101.
14. Dutta, R. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis R. Dutta, B.D. Trapp // Neurology. – 2007. – Vol. 68 (22 Suppl 3). – S 22 – 31; discussion. – S. 43–54.
15. Karussis, D. The potential use of stem cells in multiple sclerosis: an overview of the preclinical experience / D. Karussis, I. Kassiss // Clin. neurol. neurosurg. – 2008. – Vol. 110. – P. 889–896.
16. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // Neurology. – 1983. – Vol. 33 (11). P. 1444–1452.
17. Martino, G. Stem cell transplantation in multiple sclerosis: current status and future prospects / G. Martino [et al.] // Nat. rev. neurol. – 2010. – Vol. 6. – P. 247–255.
18. Pluchino, S. Regeneration and repair in multiple sclerosis: the role of cell transplantation / S. Pluchino [et al.] // Neurosci. lett. – 2009. – Vol. 456. – P. 101–106.
19. Racke, M.K. Immunopathogenesis of multiple sclerosis / M.K. Racke // Ann Indian acad neurol. – 2009. – Vol. 12, № 4. – P. 215–220.
20. Trapp, B.D. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? / B.D. Trapp, K.A. Nave // Annu. rev. neurosci. – 2008. – Vol. 31. – P. 247–269.
21. Ucelli, A. Stem cell transplantation in multiple sclerosis / A. Ucelli, G. Mancardi // Curr. opin. neurol. – 2010. – Vol. 23. – P. 218–225.
22. Yang, J. Cellular remyelinating therapy in multiple sclerosis / J. Yang, A. Rostami, G.X. Zhang // J. neurol. sci. – 2009. – Vol. 276. – P. 1–5.

E.V. Boiko, G.N. Bisaga, A.V. Kovalenko, G.E. Isaeva, I.Yu. Kovalenko, A.V. Novitsky, S.A. Bukin

### Partial atrophy of optic nerves on background of multiple sclerosis: first experience of treatment with mesenchymal stem cells

**Abstract.** The first results of autologous multipotent mesenchymal stem cells therapy in two patients with definite relapsing-remitting multiple sclerosis combined with bilateral retrobulbar neuritis consequences (atrophy of the optic nerves) are presented. Mesenchymal stem cells were obtained by aspiration biopsy of patient's bone marrow with their subsequent separation, cultivation and cryostorage. The mesenchymal stem cells were injected by short intravenous infusions in 5% glucose solution with addition of 10% autoserum in amount of  $2,0 \times 10^6$  cells/kg of body weight monthly in combination with monthly local parabolbar introduction of mesenchymal stem cells for 4 months. The control group consisted of 2 relapsing-remitting multiple sclerosis patients similar in age and Expanded Disability Status Scale to main group which were treated by standard therapy. Detailed neurological and neuroophthalmological survey was conducted before and 6 months after transplantation. The results indicate that the proposed transplantation protocol is well tolerated, self and has moderate but evident efficacy for incurable multiple sclerosis patients with optic nerves atrophy and encourage to recruit new patients for the study.

**Key words:** multiple sclerosis, optic nerve, atrophy, mesenchymal stem cells, transplantation, cell therapy, demyelination, degenerative damage.

Контактный телефон: 8-911-987-06-91; e-mail: kovalenko.angel@yandex.ru