



¹Д. В. ОСТРОУШКО, ²Л. В. ШАЛЬКЕВИЧ

НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА: ОТ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДО КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

¹РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь,

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Рассмотрены современные возможности нейропротекции в лечении детского церебрального паралича. К наиболее перспективным отнесена клеточная терапия, оказывающая многокомпонентное и разнонаправленное воздействие на многие патогенетические звенья заболевания. Описано текущее состояние проблемы по литературным данным. Отражены преимущества и недостатки различных клеточных линий, способов и кратности их введения, нежелательные явления, выявленные при проведении трансплантации стволовых клеток.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, стволовые клетки, нейропротекция.

The modern possibilities of neuroprotection in treatment of the childish cerebral palsy are being considered in the article. The cellular therapy is referred to the most perspective ones as causing multicomponent and multidirectional impacts on many pathogenetic links of the disease. The current state of this problem according to literature data is described. The advantages and shortcomings of various cellular lines, ways, and frequency rates of their introduction, the undesirable phenomena revealed when performing transplantation of stem cells are reflected.

Key words: childish cerebral palsy, stem cells, neuroprotection.

HEALTHCARE. 2018; 7: 66—71.

NEUROPROTECTION THERAPY OF CEREBRAL PALSY: FROM PHARMACOLOGICAL METHODS TO CELLULAR TECHNOLOGIES

D. V. Ostroushko, L. V. Shalkevich

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой гетерогенное непрогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), проявляющееся преимущественно нарушением мышечного тонуса, постуральными и локомоторными расстройствами, в основе которых лежит реализация компенсаторных биомеханических процессов и нарушенных двигательных стереотипов. Кроме этого, для данного заболевания характерно наличие сопутствующей патологии в виде речевых, познавательных и поведенческих нарушений, эпилепсии, а также болевого синдрома [1]. В экономически развитых странах распространенность ДЦП составляет 2,2—2,9 на 1000 детей [2, 3]. В Республике Беларусь, по данным Министерства здравоохранения, в 2017 г. заболеваемость данной патологией составила 2,5 случая на 1000 детей в возрасте до 17 лет. Социальная значимость заболевания очевидна, поскольку оно сопряжено с инвалидизацией ребенка и ограничением трудовой активности лиц, осуществляющих уход за ним.

Пренатальные гипоксия и ишемия на фоне воспалительных изменений тканей головного мозга являются основными триггерами как повреждения белого вещества головного мозга, нейронов, олигодендроцитов, так и формирования аномального церебрального васкулогенеза, что в совокупности ведет к по-

следующему развитию перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) — наиболее часто встречающегося морфологического субстрата ДЦП [4, 5]. В процессе изучения патофизиологии формирования ПВЛ была определена ключевая роль цитокинов, образующихся при воспалении и трансплацентарным путем проникающих в ткани головного мозга плода. Провоспалительные цитокины, напрямую воздействующие на прогениторные формы олигодендроцитов посредством вторичного рецептор-медиаторного процесса, вызывают деструкцию белого вещества головного мозга [6]. Повреждение прогениторных форм приводит к дефициту более зрелых форм олигодендроцитов, участвующих в миелинизации. Совокупность вышеперечисленных механизмов служит патоморфологическим субстратом для нейрональной дисфункции и формирования у ребенка ДЦП. Таким образом, к наиболее эффективным способам лечения относятся методики, оказывающие нейропротективное и нейровосстановительное действие на поврежденные нейроны и олигодендроциты.

Для медикаментозного лечения ДЦП применяются лекарственные средства различных фармакологических групп. Наиболее широко используются препараты с ноотропным действием, такие как пирацетам и оксирацетам, воздействующие главным образом

на когнитивные функции за счет селективного влияния на нейрональные клетки коры и гиппокампа и улучшающие их функциональное состояние [7, 8]. Данные лекарственные средства не обладают способностью восстанавливать поврежденные структуры головного мозга, однако оказывают нейропротективное воздействие. Эффективность оксиацетама была доказана при проведении рандомизированного двойного слепого клинического исследования по оценке безопасности и эффективности его применения у детей с ДЦП. По результатам исследования была отмечена положительная динамика интеллектуальных характеристик пациентов [9]. Церебролизин, ганглиозиды и лизин, эритропоэтин также оказывают нейропротективное действие и могут использоваться в качестве симптоматического лечения у пациентов с ДЦП в различные возрастные периоды [10–16]. Несмотря на огромные усилия, направленные на улучшение качества жизни детей с ДЦП, результативность проводимого лечения может быть низкой, а ее эффективность кратковременной. Поиск новых методов лечения является актуальным и социально значимым направлением современной детской неврологии. Использование клеточных биотехнологий в комплексном лечении ДЦП может способствовать решению этой проблемы. Именно в возможности восстановления анатомической целостности и функционирования структур головного мозга при применении стволовых клеток (СК) видится перспектива успеха борьбы с этим тяжелым инвалидизирующим заболеванием [17].

В настоящее время клеточные технологии активно внедряются во многих областях медицины для лечения заболеваний как у взрослых пациентов, так и у детей. В неврологической практике СК используются в терапии нейродегенеративных заболеваний, в основе патофизиологических изменений которых лежат демиелинизация, нейрональная дисфункция и апоптоз нейрональных клеток. Это болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона, мозжечковая атаксия, рассеянный склероз, а также аутоиммунные энцефалиты [18–23]. Кроме этого, СК повышают терапевтическую эффективность базовой терапии инсультов, аутистических расстройств, шизофрении, травматических повреждений спинного и головного мозга [24–28]. В Республике Беларусь СК включены в клинические протоколы лечения стероидорезистентной формы реакции трансплантата против хозяина [29]. В детской неврологии трансплантация СК применяется для лечения метахроматической лейкоцистозии, глобально-клеточной лейкоцистозии (болезнь Краббе), адренолейкоцистозии, гипоксически-ишемической энцефалопатии [30]. Широко используются клеточные технологии и в лечении ДЦП, благодаря способности СК восстанавливать нервную ткань, что клинически проявляется снижением степени выраженности центральных парезов и улучшением мелкой моторики. Это приводит к повышению ка-

чества жизни пациентов с ДЦП за счет улучшения навыков самообслуживания, положительной динамики в психоэмоциональной сфере, повышения внимания и зрительных функций [31, 32].

Стволовая терапия воздействует на ведущие патологические процессы, приводящие к повреждению нервных клеток. СК способны мигрировать в очаг повреждения мозговой ткани [33], что приводит к росту нейронов и процессам миелинизации нервных волокон, причем их действие продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев [34]. СК продуцируют паракринный нейротрофический фактор роста соединительной ткани, стимулирующий клеточную пролиферацию и способствующий цитопротекции [35]. Кроме этого, СК заменяют поврежденный миелин, продуцируя его для новых олигодендроцитов и их клеток-предшественников. Противовоспалительный эффект проявляется снижением уровня IL-1 β , α -фактора некроза опухолей, интерлейкина IL-6, IL-1 α и увеличением уровня IL-10 в крови. Активации неангиогенеза способствуют трофические факторы роста: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF). Вышеперечисленные процессы улучшают оксигенацию мозговой ткани, повышая ее репаративный потенциал и препятствуя прогрессированию деструкции мозговой ткани [36].

Для лечения ДЦП используются различные клеточные линии, каждая из которых демонстрирует специфические регенеративные способности. В терапии ДЦП применяются эмбриональные СК [31]; мезенхимальные или так называемые негемопозитические СК (CD34 $-$), выделенные из пуповинной крови, плаценты, костного мозга, жировой ткани [37]; мезенхимальные гемопозитические и эндотелиальные СК, источником которых является костный мозг и клетки крови (CD34 $+$) [38]; индуцированные плюрипотентные СК, полученные из соматических клеток; нейрональные СК, полученные из ольфакторного нейроэпителия и глиальных прогениторных клеток [39]. СК могут иметь как аллогенное, так и аутогенное происхождение. При решении вопроса о выборе клеточной линии для пациентов раннего возраста целесообразно применение аутогенных СК с учетом незрелости иммунных механизмов у данной категории пациентов и минимизации возможных нежелательных аутоиммунных реакций со стороны реципиента [40, 41].

Пуповинная кровь является источником мононуклеарных клеток с высоким уровнем мультипотентных и прогениторных клеток, а также мезенхимальных СК и эндотелиальных прекурсорных клеток [42]. Мононуклеарные СК способны к дифференцировке в другие фенотипы клеток, в том числе нейрональные [43]. Однако следует учитывать, что количество СК в пуповинной крови может уменьшаться в зависимости от гестационного срока младенца, особенностей течения родов, состояния маточно-плацентарного кровотока [44]. Данные факторы могут оказывать

влияние на последующую эффективность проводимой стволовой терапии, требующей определенной терапевтической клеточной концентрации трансплантата [45]. Аутогенные пуповинные СК обладают низкой иммуногенностью и отсутствием реакции отторжения трансплантата [46], что является важным условием при выборе клеточной линии [47]. Однако применение пуповинных СК имеет свои ограничения, поскольку забор пуповинной крови осуществляется не у всех детей при рождении, имеющих факторы риска отклонений неврологического развития. С другой стороны, клиническое исследование по применению алло- и аутогенных СК показало более высокие результаты динамики моторных и психических функций и более низкие концентрации провоспалительных цитокинов в крови пациентов с ДЦП после назначения им аллогенных, или чужеродных, пуповинных СК [48].

Применение индуцированных плюрипотентных СК может быть эффективно при некоторых заболеваниях нервной системы, особенно ферментопатиях [49]. Плюрипотентные СК образуют только один тип клеток после нескольких недель индуцированной дифференцировки, что в контексте лечения ДЦП не так перспективно, учитывая разнообразие механизмов повреждения нервных клеток при данном заболевании.

Нейрональные стволовые клетки (НСК) в условиях *in vitro* способны давать начало нескольким популяциям нервных клеток, однако сложность их применения в детской неврологической практике обусловлена как этическими аспектами, так и технической сложностью получения клеточного трансплантата. Фенотипически различные источники НСК дают разные варианты терапевтической эффективности и глиальной дифференцировки. НСК без предварительной обработки *in vitro* дифференцируются преимущественно в глиальные клетки и в значительно меньшей степени — в нейроны [50]. В контексте терапии ДЦП, в патогенезе которого преобладает демиелинизация, дополнительное нейронообразование нежелательно в связи с возможностью формирования аномальных проводящих путей, что может сопровождаться усилением болевого синдрома, постуральных и локомоторных нарушений, судорожных припадков. Исследования на животных показали наибольшую эффективность комбинированных подходов для восстановления поврежденной нервной ткани и улучшения процессов миелинизации, сочетающих в себе использование как эндогенных, так и экзогенных НСК. С точки зрения использования в неврологической практике НСК теоретически могут быть наилучшим вариантом клеточного трансплантата, хотя безопасность и область их применения для человека в настоящее время является предметом изучения.

В терапии ДЦП используются также мононуклеарные СК, источником которых является костный мозг. Эффективность данного клеточного субстрата была подтверждена улучшением моторных функций у па-

циентов после двухэтапной интратекальной трансплантации СК [51]. Xuebin Liu и соавт. изучали влияние мононуклеарных СК и мезенхимальных СК на моторные функции пациентов с ДЦП через 3, 6 и 12 мес после трансплантации, были выявлены статистически значимое улучшение моторики и более высокая результативность у пациентов после трансплантации мезенхимальных СК, что может служить предпосылкой для выбора данной клеточной линии в лечении ДЦП [52].

Основным источником негемопоэтических мезенхимальных стволовых клеток (МСК) является костный мозг. Именно данные СК чаще всего используются в клинической педиатрической практике, что обусловлено их доказанной безопасностью [53]. Источником МСК также могут служить жировая, мышечная и хрящевая ткань, миокард и кровеносные сосуды [37]. Все МСК, независимо от их происхождения, конституционно дифференцируются *in vitro* в адипоциты, остеобласты, хондробласты, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, гепатоциты и нейрональные клетки. Установлено, что трансплантированные МСК оказывают паракринное действие, связанное с выработкой ими нейротрофических и нейрорегуляторных молекул, таких как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и фактор роста нервов (β -NGF), оказывающих протективное действие на нервные клетки и способствующих их регенерации [54]. Кроме того, МСК секретируют широкий спектр ростовых факторов и хемокинов, обладающих антиапоптотическим эффектом. Индукция пролиферации и дифференцировки эндогенных нейрональных клеток-предшественников, стимуляция ангиогенеза и ангиопротективное действие, поддержка роста аксонов происходят в поврежденной мозговой ткани при участии экзогенных МСК [55]. Противовоспалительное и иммунокорректирующее действие связано с выработкой МСК IL-10 и IL-6, простагландинов, эндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста β_1 . После трансплантации МСК отсутствуют иммунные реакции со стороны реципиента СК, что важно в контексте основных механизмов формирования ДЦП [56]. Это позволяет считать МСК наилучшим клеточным субстратом в лечении ДЦП и других неврологических заболеваний у детей вследствие оптимального баланса эффективности и безопасности.

По данным интернет-сайта www.clinicaltrials.gov на апрель 2018 г., проходит 19 клинических испытаний по оценке безопасности и эффективности использования СК в терапии ДЦП. На долю МСК приходится 2 исследования, мононуклеарных СК — 11 исследований, пуповинных — 5 исследований, нейрональных — 1 исследование [57].

Определение оптимального способа введения СК в организм является одним из ключевых вопросов, решение которого во многом определяет результативность стволовой терапии. В настоящее время существует

нескольк
ям относ
(в спинс
щечное в
внутриве
оправдан
мунолог
дения пр
ЦНС [58]
точки зр
гематоэн
ствия на

Други
дения С
мого тра
взаимос
повинны
с моторн
результ
явил бол
са в осно
плантата
рой кле
в 2 раза
сионной
что такой
СК на не
ных СК в

Бол
СК на па
бора кле
ти тран
эффект
ет своей
сти СК у
мент без
пии док
пациент
авторы
галовир
судорог
отторже
ную нед
боль в гр
летно-м
невропа

В Ре
научно-
примен
ДЦП» со
лорусск
образов
канского
логии, ге
кого ц
невроло
логии ле

несколько способов введения. К локальным инъекциям относятся: интравентрикулярное, интратекальное (в спинномозговой канал), интраназальное и внутримышечное введение. Системное введение возможно при внутривенных и внутриартериальных инфузиях. Оно оправданно с точки зрения воздействия на общие иммунологические реакции организма, но такой путь введения приводит к элиминации СК до достижения ими ЦНС [58]. Локальные инъекции СК более оправданы с точки зрения возможности их проникновения через гематоэнцефалический барьер и оказания прямого действия на поврежденные ткани головного мозга.

Другие ученые, помимо изучения способов введения СК, исследовали влияние клеточности вводимого трансплантата. В 2015 г. А. Drobyshevsky, изучая взаимосвязь между клеточностью трансплантата пуловинных СК и эффективностью лечения у кроликов с моторными нарушениями, оценивая краткосрочные результаты (спустя 11 сут после трансплантации), выявил более выраженное снижение мышечного тонуса в основной группе с большей клеточностью трансплантата по отношению к контрольной группе, в которой клеточность вводимого трансплантата была в 2 раза меньше. Использование позитронно-эмиссионной томографии позволило сделать вывод о том, что такой эффект обусловлен паракринным влиянием СК на нейроны, но не прямой интеграцией экзогенных СК в поврежденные очаги нервной ткани [59].

Большинство исследований по изучению влияния СК на пациентов с ДЦП подчеркивают важность выбора клеточного субстрата, пути введения и кратности трансплантаций, способа последующей оценки эффективности проводимой терапии. Однако не теряет своей актуальности вопрос изучения безопасности СК у педиатрических пациентов. В настоящий момент безопасность и эффективность стволовой терапии доказана в многочисленных исследованиях у пациентов с ДЦП [60—62]. Тем не менее некоторые авторы отмечают развитие герпетической и цитомегаловирусной инфекции после трансплантации СК, судорог, тромбоцитопеническую пурпуру, реакцию отторжения трансплантата против хозяина, полиорганную недостаточность, энцефалит, лихорадку и рвоту, боль в груди, субфебрилитет, фурункул на бедре, скелетно-мышечную боль, болезненность шеи и плеча, невропатическую и головную боль [63—67].

В Республике Беларусь в рамках выполнения научно-исследовательской работы «Разработать метод применения МСК для комплексного лечения детей с ДЦП» сотрудниками кафедры детской неврологии Белорусской медицинской академии последипломного образования совместно со специалистами Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии и Минского городского центра реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями разработаны технологии лечения и реабилитации детей с ДЦП, включаю-

щие использование МСК. Полученные результаты были объективизированы методами компьютерного видеонализа походки и стабилотрии. Отмечена безопасность применения МСК и относительно более высокая эффективность лечения у пациентов со спастическим характером нарушения походки [68, 69, 17].

СК оказывают выраженное нейропротективное воздействие на поврежденные нейроны и олигодендроциты тканей головного мозга у детей с ДЦП, однако остаются открытыми вопросы о выборе оптимального источника стволовых клеток, кратности и сроках введения трансплантата, объективизации полученных результатов лечения. Сочетание различных стратегий нейропротекции с клеточными технологиями позволяет достигнуть клинических эффектов, превосходящих фармакологическое нейропротективное направление. Сравнение результатов клинических испытаний одинаковых клеточных линий, но с различными дизайнами, а также различных клеточных линий, но с тождественными дизайнами исследований, позволяет расширить наши знания в понимании процессов нейропротекции. Важным является изучение безопасности и эффективности клеточной терапии с последующей разработкой жестких клинических протоколов для применения СК у пациентов с ДЦП.

Контактная информация:

Шалькевич Леонид Валентинович — к. м. н., доцент, зав. кафедрой детской неврологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. Орловская, 66, корп. 1, 220053, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 233-55-22.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. В. О., Л. В. Ш.

Сбор и обработка материала: Д. В. О., Л. В. Ш.

Статистическая обработка данных: Д. В. О., Л. В. Ш.

Написание текста: Д. В. О., Л. В. Ш.

Редактирование: Д. В. О.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Novak I., Hines M., Goldsmith S., et al. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics*. 2012; 130: e1285—1312.
2. Durkin M. S., Benedict R. E., Christensen D., et al. Prevalence of cerebral palsy among 8-year-old children in 2010 and preliminary evidence of trends in its relationship to low birth weight. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2016; 30: 496—510.
3. Hollung S. J., Vik T., Wiik R., et al. Completeness and correctness of cerebral palsy diagnoses in two health registers: implications for estimating prevalence. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2017; 59: 402—6.
4. Ankeny D. P., McTigue D. M., Jakeman L. B. Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *Exp. Neurol.* 2004; 190: 17—31.
5. Burd I., Balakrishnan B., Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012; 67: 287—94.

6. Zupan V., Gonzalez P., Lacaze-Masmonteil T., et al. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1996; 38: 1061—7.
7. Malykh A. G., Sadaie M. R. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs.* 2010; 70(3): 287—312.
8. Wischer S., Paulus W., Sommer M., et al. Piracetam affects facilitatory I—wave interaction in the human motor cortex. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112(2): 275—9.
9. Wang Y., Gao B., Yang W. Clinical effect of oxiracetam capsules in the children suffering from cerebral palsy. *Chin. J. Neuromed.* 2007; 4: 409—11.
10. Izhbul'dina G. I. Changes in the hemostasis system and free-radical lipid oxidation in the acute stage of ischemic stroke in patients on neuroprotection treatment. *Zh. nevrolog. psikiatri. im. S. S. Korsakova.* 2012; 112(3 Pt 2): 31—7. (in Russian)
11. Zhang C., Chopp M., Cui Y., et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J. Neurosci. Res.* 2010; 88: 3275—81.
12. Hassanein S. M., Deifalla S. M., El-Houssinie M., et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in infants with communication defects due to severe perinatal brain insult: a randomized controlled clinical trial. *J. Clin. Neurol.* 2016; 12(1): 79—84.
13. Xiaoming L. Point injection of cerebrolysin in treatment of child cerebral palsy. *Acta Acad. Medicin. Bengbu.* 2004; 29(4): 331—2.
14. Rong X., Zhou W., Chen X.W., et al. Ganglioside GM1 reduces white matter damage in neonatal rats. *Acta Neurobiol. Exp.* 2013; 73: 379—86.
15. Lee H. S., Song J., Min K., et al. Short-term effects of erythropoietin on neurodevelopment in infants with cerebral palsy: a pilot study. *Brain Dev.* 2014; 36(9): 764—9.
16. Ohls R. K., Kamath-Rayne B. D., Christensen R. D., et al. Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics.* 2014; 133(6): 1023—30.
17. Shalkevich L. V., Aleynikova O. V., Isaykina Ya. I., et al. Prospects of stem cell transplantation in treatment of cerebral palsy. *Meditzinskie novosti.* 2016; 10: 4—8. (in Russian)
18. Motuzova Ya. M., Fedulov A. S., Zafranskaya M. M., et al. Efficiency and safety of transplantation of stem cells on model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Vesci Nac. Akad. Navuk Belarusi. Ser. med. navuk.* 2010; 4: 38—45. (in Russian)
19. Ende N., Chen R. Parkinson's disease mice and human umbilical cord blood. *J. Med.* 2002; 33: 173—80.
20. McNeish J., Gardner J. P., Wainger B. J., et al. From dish to bedside: lessons learned while translating findings from a stem cell model of disease to a clinical trial. *Cell Stem Cell.* 2015; 17: 8—10.
21. Blanquer M., Moraleda J. M., Iniesta F., et al. Neurotrophic bone marrow cellular nests prevent spinal motoneuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis patients: a pilot safety study. *Stem Cells.* 2012; 30(6): 1277—85.
22. Glass J. D., Boulis N. M., Johe K., et al. Lumbar intraspinal injection of neural stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a phase I trial in 12 patients. *Stem Cells.* 2012; 30(6): 1144—51.
23. Zafranskaya M. M., Fedulov A. S., Nuzhegorodova D. B., et al. Influence of mesenchymal stem cells on proliferation of T- cells of memory at patients with multiple sclerosis. *Vesci Nac. Akad. Navuk Belarusi. Ser. med. navuk.* 2010; 3: 24—31. (in Russian)
24. Guzman R., Bliss T., De Los Angeles A., et al. Neural progenitor cells transplanted into the uninjured brain undergo targeted migration after stroke onset. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86: 873—82.
25. Sharma A., Gokulchandran N., Sane H., et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: an open label proof of concept study. *Stem Cells Int.* 2013; 2013: 1—13.
26. Chiang C. H., Su Y., Wen Z., et al. Integrationfree induced pluripotent stem cells derived from schizophrenia patients with a DISC1 mutation. *Mol. Psychiatr.* 2011; 16: 358—60.
27. Sharma A., Gokulchandran N., Sane H., Badhe P., et al. Detailed analysis of the clinical effects of cell therapy for thoracolumbar spinal cord injury: an original study. *J. Neurorestorol.* 2013; 1: 13—22.
28. Wang T., Tang W., Sun S., et al. Intravenous infusion of bone marrow mesenchymal stem cells improves brain function after resuscitation from cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2008; 36(Suppl. 11): S486—91.
29. Isaykina Ya. I., Minakovskaya N. V., Aleynikova O. V. The first experience of application of mesenchymal stem cells for treatment of a steroid-resistant form of reaction of a transplant against the owner. *Dostizheniya meditsinskoy nauki Belarusi.* 2010. (in Russian)
30. Daadi M. M., Davis A. S., Arac A., et al. Human neural stem cell grafts modify microglial response and enhance axonal sprouting in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Stroke.* 2010; 41: 516—23.
31. Shroff G., Gupta A., Barthakur J. K. Therapeutic potential of human embryonic stem cell transplantation in patients with cerebral palsy. *J. Transl. Med.* 2014; 312: 318.
32. Shroff G. Clinical effect of human embryonic stem cells therapy in two cases of cerebral palsy. *J. Neurol. Res.* 2015; 5(3): 230—2.
33. Alvarez P., Carrillo E., Vülezc C., et al. Regulatory systems in bone marrow for hematopoietic stem/progenitor cells mobilization and homing. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 312656.
34. Thompson L. H., Bjorklund A. Reconstruction of brain circuitry by neural transplants generated from pluripotent stem cells. *Neurobiol. Dis.* 2015; 79: 28—40.
35. Gneccchi M., Zhang Z., Ni A., Dzau V. J. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ. Res.* 2008; 103(11): 1204—19.
36. Brenneman M., Sharma S., Harting M., et al. Autologous bone marrow mononuclear cells enhance recovery after acute ischemic stroke in young and middle-aged rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010; 30(1): 140—9.
37. Hass R., Kasper C., Bohm S., et al. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): a comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun. Signal.* 2011; 9: 12—5.
38. Erices A., Conget P., Minguell J. J. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br. J. Haematol.* 2000; 109: 235—42.
39. Ra J. C., Shin I. S., Kim S. H., et al. Safety of intravenous infusion of human adipose tissue-derived

mesenu
Dev. 21
40.
differe
charac
methoc
7: 467;
41
of MSC
56(4):
42.
proger
Haema
43.
Transp
spinal
44.
among
produc
Transf
45.
M., et
palsy:
46.
Stem
enceph
47.
paracr
neoco
Transp
48.
pro-in
cerebr
blood
49.
oligode
a mou
Cell. 2
50.
and fu
instrum
Gutting
88: 56
51.
Vu, et
cells f
trial. B
52.
Wang,
marro
monor
J. Tran
53.
therap
system
ONE.
54.
D., F
subpo
molec
neuro

mesenchymal stem cells in animals and humans. *Stem Cells Dev.* 2011; 20: 1297–308.

40. Liu S., Castro L. F., Jin P., et al. Manufacturing differences affect human bone marrow stromal cell characteristics and function: comparison of production methods and products from multiple centers. *Sci. Rep.* 2017; 7: 46731.
41. McKenna D. Challenges in the cGMP manufacturing of MSCs for multicenter academia trials. *Transfusion.* 2016; 56(4): 18S–9S.
42. Erices A., Conget P., Minguell J. J. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br. J. Haematol.* 2000; 109: 235–42.
43. Park D. H., Lee J. H., Borlongan C. V., et al. Transplantation of umbilical cord blood stem cells for treating spinal cord injury. *Stem Cell Rev.* 2011; 7: 181–94.
44. Wen S. H., Zhao W. L., Lin P. Y., et al. Associations among birth weight, placental weight, gestational period and product quality indicators of umbilical cord blood units. *Transfus. Apher. Sci.* 2012; 46: 39–45.
45. Kiasatdolatabadi A., Lotfibakhshaiesh N., Yazdankhah M., et al. The role of stem cells in the treatment of cerebral palsy: a review. *Mol. Neurobiol.* 2016; 54: 4963–72.
46. Gonzales-Portillo G. S., Reyes S., Aguirre D., et al. Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front. Neurol.* 2014; 5: 147–50.
47. Bae S. H., Kong T. H., Lee H. S., et al. Long-lasting paracrine effects of human cord blood cells on damaged neocortex in an animal model of cerebral palsy. *Cell Transplant.* 2012; 21: 2497–515.
48. Bae S. H., Lee H. S., Kang M. S., et al. The levels of pro-inflammatory factors are significantly decreased in cerebral palsy patients following an allogeneic umbilical cord blood cell transplant. *Int. J. Stem Cells.* 2012; 5: 31–8.
49. Wang S., Bates J., Li X., et al. Human iPSC-derived oligodendrocyte progenitor cells can myelinate and rescue a mouse model of congenital hypomyelination. *Cell Stem Cell.* 2013; 12: 252–64.
50. Bjarkam C. R., Glud A. N., Margolin L., et al. Safety and function of a new clinical intracerebral microinjection instrument for stem cells and therapeutics examined in the Göttingen Minipig et al. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2010; 88: 56–63.
51. Liem Thanh Nguyen, Anh Tuan Nguyen, Chinh Duy Vu, et al. Outcomes of autologous bone marrow mononuclear cells for cerebral palsy: an open label uncontrolled clinical trial. *BMC Pediatrics.* 2017; 17: 104–8.
52. Xuebin Liu, Xiaojun Fu, Guanghui Dai, Xiaodong Wang, et al. Comparative analysis of curative effect of bone marrow mesenchymal stem cell and bone marrow mononuclear cell transplantation for spastic cerebral palsy. *J. Transl. Med.* 2017; 15: 48–52.
53. Lalu M. M., McIntyre L., Pugliese C., et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS ONE.* 2012; 7: e47559.
54. Crigler L., Robey R. C., Asawachaicharn A., Gaupp D., Phinney DG. Human mesenchymal stem cell subpopulations express a variety of neuroregulatory molecules and promote neuronal cell survival and neurogenesis. *Exp. Neurol.* 2006; 198: 54–64.
55. Kranz A., Wagner D. C., Kamprad M., et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stromal cells upon experimental stroke in rats. *Brain.* 2010. 1315: 128–36.
56. Ikehara S. Bone marrow transplantation: a new strategy for intractable diseases. *Drugs Today.* 2002; 38: 103–11.
57. *ClinicalTrials.gov.* (2017) Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=cerebral+palsy+stem+cell&rank=20#rowId19> (accessed 12 April 2018).
58. Obenaus A., Dilmac N., Tone B., et al. Long-term magnetic resonance imaging of stem cells in neonatal ischemic injury. *Ann. Neurol.* 2011; 69(2): 282–91.
59. Drobyshevsky A., Cotten C. M., Shi Z., et al. Human umbilical cord blood cells ameliorate motor deficits in rabbits in a cerebral palsy model. *Dev. Neurosci.* 2015; 37: 349–62.
60. Sharma A., Sane H., Gokulchandran N., et al. A clinical study of autologous bone marrow mononuclear cells for cerebral palsy patients: a new frontier. *Stem Cells Int.* 2015; 2015: 905874.
61. He S., Luan Z., Qu S., et al. Ultrasound guided neural stem cell transplantation through the lateral ventricle for treatment of cerebral palsy in children. *Neural. Regen. Res.* 2012; 7: 2529–35.
62. Jensen A., Hamelmann E. First autologous cell therapy of cerebral palsy caused by hypoxic-ischemic brain damage in a child after cardiac arrest individual treatment with cord blood. *Case Rep. Transplant.* 2013; 2013: 951827.
63. Rubin J., Wide K., Rermerberger M., et al. Acute neurological complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr. Transplant.* 2005; 9: 62–7.
64. Woodward P., Helton K., McDaniel H., et al. Encephalopathy in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a poor prognosis. *Bone Marrow Transplantation.* 2004; 33: 1151–7.
65. Chik K. W., Chan P. K., Li C. K., et al. Human herpesvirus-6 encephalitis after unrelated umbilical cord blood transplant in children. *Bone Marrow Transplantation.* 2002; 99: 991–4.
66. Liem T. N., Anh T. N., Chinh D. V., et al. Outcomes of autologous bone marrow mononuclear cells for cerebral palsy: an open label uncontrolled clinical trial. *BMC Pediatrics.* 2017; 17: 104–6.
67. Ra J. C., Shin I. S., Kim S. H., et al. Safety of intravenous infusion of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in animals and humans. *Stem Cells Dev.* 2011; 20: 1297–1308.
68. Shalkevich L. V., Aleynikova O. V., Isaykina Ya. I., et al. Methods of treatment and medical rehabilitation of children with cerebral palsy. Instruction for application 103-1116, RB; 2016. (in Russian)
69. Shalkevich L. V., Ostroushko D. V., Aleynikova O. V., et al. Dynamics of static and kinetic parameters of gait in child with spastic cerebral palsy after applying mesenchymal stem cells. *Innovatsionnye tekhnologii v meditsine.* 2018; 1: 59–65. (in Russian)

Поступила 17.05.18.