

Лечение эпилепсии мезенхимальными стволовыми клетками: обзор литературы

Р.Г. Гамирова¹, А.А. Шаймарданова¹, А.Ю. Барков², А.А. Ризванов¹, Д.С. Чулпанова¹, А.И. Муллагулова¹, В.В. Соловьева¹

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; Россия, 119034 Москва, Кропоткинский переулок, 23

Контакты: Римма Габдулбаровна Гамирова r-gamirov@mail.ru

В последние несколько лет результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что воспаление может быть как следствием, так и причиной эпилепсии. Отличительными особенностями мезенхимальных стволовых клеток (МСК) являются их иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства, что свидетельствует о перспективах использования МСК в области лечения эпилепсии.

В статье представлен обзор литературы по доклиническому и клиническому применению МСК в лечении эпилепсии, изложен механизм лечебного действия МСК при данном заболевании. Авторы сделали акцент на анализе всех имеющихся в литературе клинических случаев применения МСК в лечении эпилепсии, а также на эффективности и нежелательных эффектах проведенной терапии. Использование МСК действительно обладает значительным эффектом в уменьшении количества приступов, положительно влияет на психические функции, однако в настоящее время данный метод терапии недостаточно готов к широкому клиническому применению в связи с коротким периодом наблюдения за пациентами в проведенных клинических испытаниях и повышенными рисками развития иммунологических и онкологических осложнений у пациентов.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, эпилепсия, фармакорезистентность, клинические исследования

Для цитирования: Гамирова Р.Г., Шаймарданова А.А., Барков А.Ю. и др. Лечение эпилепсии мезенхимальными стволовыми клетками: обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2023;18(1):36–43. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-1-38-45

Treatment of epilepsy with mesenchymal stem cells: literature review

R.G. Gamirova¹, A.A. Shaymardanova¹, A.Yu. Barkov², A.A. Rizvanov¹, D.S. Chulpanova¹, A.I. Mullagulova¹, V.V. Solovyeva¹

¹Kazan (Volga Region) Federal University; 18 Kremlyovskaya St., Kazan 420008, Russia;

²Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia; 23 Kropotkinskiy Pereulok, Moscow 119034, Russia

Contacts: Rimma Gabdulbarovna Gamirova r-gamirov@mail.ru

In the past few years, results from experimental and clinical studies have shown that inflammation can be both a consequence and a cause of epilepsy. Distinctive features of mesenchymal stem cells (MSCs) are their immunomodulatory and anti-inflammatory properties, which indicate promise in the field of epilepsy treatment.

The article presents a review on the preclinical and clinical use of MSCs in the treatment of epilepsy, and outlines the mechanism of MSCs therapeutic action of in this disease. The authors focused on the analysis of all available in the literature clinical cases of MSCs use in the treatment of epilepsy, as well as the effectiveness and undesirable effects of therapy. The use of MSCs indeed has a significant effect in reducing the number of seizures and has a positive effect on mental functions, however, at present, this method of therapy is not ready for widespread clinical use due to the short period of observation in clinical trials and increased risks of developing immunological and oncological complications in patients.

Keywords: mesenchymal stem cells, epilepsy, pharmacoresistance, clinical trials

For citation: Gamirova R.G., Shaymardanova A.A., Barkov A.Yu. et al. Treatment of epilepsy with mesenchymal stem cells: literature review. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(1):36–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-1-38-45

Введение

Эпилепсия — заболевание головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к возникновению эпилептических приступов, которое оказывает значительное неблагоприятное влияние на социальное, профессиональное, физическое и психологическое благополучие пациентов [22]. Несмотря на прогресс, достигнутый в фармакологии антиэпилептических препаратов (АЭП), 30 % больных эпилепсией остаются резистентными к фармакотерапии и страдают от частых приступов, снижающих качество их жизни и нередко сопряженных с риском внезапной смерти. АЭП не влияют на механизмы эпилептогенеза, обеспечивая в основном только симптоматическое лечение. Механизм действия известных АЭП преимущественно связан со снижением возбудимости нейронов путем либо ингибирования ионных каналов натрия, либо усиления активности рецепторов гамма-аминомасляной кислоты. Для фармакорезистентных пациентов продолжают поиски альтернативных методов лечения. Наряду с хирургическими методами, стимулирующей блуждающего нерва, глубокой стимуляцией мозга, применением кетогенной диеты в настоящее время рассматривается лечение на основе клеточной терапии, которое направлено на уменьшение гибели нейронов, снижение воспаления, повреждающего действия окислительных процессов, частоты и тяжести эпилептических приступов. Разрабатываемые новые подходы к лечению способны обеспечить нейропротекцию, повысить выживаемость нейронов, уменьшить эпилептогенез и в конечном итоге сохранить когнитивные функции пациента.

Лечение эпилепсии во многом зависит от ее причины. Известно, что в индивидуальную предрасположенность к этому заболеванию вносят вклад как генетические факторы, так и факторы внешней среды; тем не менее в большинстве случаев физиопатология эпилептогенеза до сих пор неизвестна [33]. В последние несколько лет результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что воспаление может быть как следствием, так и причиной эпилепсии [25]. Отличительные особенности мезенхимальных стволовых клеток (МСК), в частности их иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства, свидетельствуют о перспективах использования этих клеток в области лечения эпилепсии [24].

Мезенхимальные стволовые клетки в качестве агентов для клеточной терапии эпилепсии

Мезенхимальные стволовые клетки представляют собой мультипотентные взрослые стволовые клетки

со способностью к обновлению без утраты неизменного фенотипа клетки после деления. МСК могут дифференцироваться в различные варианты мезенхимальной ткани, включая хондроциты, остеобласты и адипоциты [37]. Как при физиологических условиях, так и в эксперименте МСК также могут дифференцироваться в нейроны [36]. МСК можно обнаружить почти во всех тканях, но наиболее известным их источником является костный мозг; а в последние годы пуповина и плацента также были признаны их полноценными источниками [3].

Мезенхимальные стволовые клетки считаются перспективными терапевтическими инструментами для регенеративной медицины в связи с их способностью к самообновлению [30, 31]. Исследования *in vitro* показали, что, помимо их способности дифференцироваться в отдельные типы клеток, МСК также способны оказывать лечебный эффект за счет улучшения состояния клеток посредством высвобождения противовоспалительных и трофических факторов, которые могут восстанавливать необходимую физиологическую среду. МСК также играют модулирующую роль в противовоспалительном и иммунном ответе. Основываясь на этих свойствах, их используют в качестве терапевтических агентов при различных клинических состояниях, включая воспалительные и аутоиммунные заболевания [16, 28].

Механизм действия мезенхимальных стволовых клеток при эпилепсии

В исследованиях *in vitro* было выявлено, что способность МСК снижать эпилептогенез частично сопряжена с их способностью защищать нейроны от эксайтотоксичности глутамата. По всей видимости, эта защита может быть связана со сниженной экспрессией рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) и индуцированной глутаматом реакцией кальциевых каналов [39].

В экспериментах L. Wang и соавт. (2021) показано, что МСК начинают секретировать нейротрофический фактор головного мозга, нейротрофины 3 и 4 после дифференцировки нейронов. Их трансплантация в гиппокамп каинатных эпилептических моделей крыс приводила к повышению уровня антиапоптотических цитоплазматических белков семейства В-клеточной лимфомы 2 и снижению уровня проапоптотического белка BAX в гиппокампе. Также отмечались подавление эпилептической активности и восстановление способности к обучению [40].

При повреждении тканей МСК могут активироваться воспалительными цитокинами, контролировать

регенеративный процесс, высвобождая множество факторов, ингибирующих воспалительные реакции [41], таких как интерлейкин 10, факторы роста (ФР), включая ФР 1, полученный из стромальных клеток, эпидермальный ФР, ФР кератиноцитов, ФР фибробластов, сосудистый эндотелиальный ФР, ФР тромбоцитов, ФР гепатоцитов, трансформирующий ФР и инсулиноподобный ФР 1 [32]. Известно, что большая часть вводимых периферически МСК достигает таких органов, как селезенка, лимфатические узлы, легкие, печень, и задерживается в них, что делает скорость приживления МСК довольно низкой [9]. Недавние исследования показали, что МСК способны высвобождать экзосомы и микровезикулы, которые могут иметь биологические свойства, сходные с таковыми цельных МСК. Это означает, что подобные внеклеточные везикулы, выделенные из МСК, могут использоваться в качестве альтернативного лечения с более высоким профилем безопасности [26]. МСК могут обладать иммуномодулирующим действием в противоположных направлениях в зависимости от выраженности сигналов, исходящих от окружающей среды. МСК способствуют воспалению, когда иммунная система недостаточно активна, и подавляют его, когда иммунная система чрезмерно активирована [15]. На ранних стадиях воспаления МСК воспринимают провоспалительные сигналы через рецепторы интерлейкина 1, интерферона, Толл-подобные рецепторы и рецепторы фактора некроза опухоли, усиливая воспаление [27]. На более поздних стадиях высокие уровни этих же провоспалительных факторов, таких как интерлейкин 1, интерферон и Толл-подобные рецепторы, стимулируют МСК к уменьшению воспаления и предотвращению аутоиммунных реакций [15, 20]. Более того, было показано, что МСК обеспечивают иммуносупрессивную активность *in vitro* в отношении активированных В-клеток [4, 18].

Известно, что МСК могут проникать через гематоэнцефалический барьер, мигрировать в поврежденную область. Например, после внутривенного введения МСК мигрируют в гиппокамп экспериментальных животных с эпилепсией и оказывают лечебный эффект [1]. Следовательно, МСК могут по-разному подавлять воспалительные процессы за счет усиления противовоспалительных факторов или подавления провоспалительных факторов. Кроме того, МСК могут также подавлять иммунные реакции посредством прямого контакта с клетками.

Применение мезенхимальных стволовых клеток в экспериментальных исследованиях на животных

Изначально МСК исследовали при терапии эпилепсии с целью восстановления и/или регенерации поврежденных тканей мозга. Так, было проведено несколько экспериментальных исследований для оценки

способности МСК снижать формирование эпилептогенеза — процесса, при котором нейрональная сеть мозга функционально изменяется за счет повышенной предрасположенности к эпилептическим приступам, что повышает вероятность возникновения последующих повторных спонтанных приступов [23].

В большинстве случаев рефрактерная к фармакотерапии височная эпилепсия связана со склерозом гиппокампа, aberrантным прорастанием мшистых волокон и утратой нейронов. В ряде исследований МСК использовали для лечения височной эпилепсии на различных эпилептических моделях животных [10].

В эксперименте S. Fukumura и соавт. (2018) было показано, что внутривенное введение МСК в литиевой и пилокарпиновой крысиной моделях височной эпилепсии сохраняет когнитивные функции, влияя на эпилептогенез через уменьшение количества aberrантных мшистых волокон гиппокампа и ингибируя гибель нейронов [10]. В другом эксперименте внутривенное введение стромальных клеток костного мозга крысам с пилокарпиновой или литий-пилокарпиновой моделями височной эпилепсии сокращало количество приступов [38]. Интрагиппокампальные инъекции МСК из пуповины человека также уменьшали частоту и продолжительность спонтанных рецидивирующих приступов в пилокарпиновой модели крыс с височной эпилепсией за счет уменьшения прорастания мшистых волокон, уменьшения гибели нейронов и интернейронов и редукции воспаления головного мозга, вызванного эпилептическим статусом [13]. В пилокарпиновой модели височной эпилепсии у крыс в исследовании K. Huicong и соавт. (2013) введение МСК в правый гиппокамп приводило к снижению индекса эпилептиформной активности, редуцированию амплитуды и частоты пик-волн на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [14].

В ходе исследований МСК вводили нескольким животным моделям эпилепсии либо внутривенно, либо непосредственно в гиппокамп. В целом результаты были сопоставимы, однако в некоторых исследованиях обнаружено, что МСК обладают лучшим лечебным эффектом при непосредственном введении в головной мозг [29].

В другом исследовании, проведенном Q. Long и соавт. (2017), интраназально вводили внеклеточные везикулы, полученные из МСК, что также уменьшало индуцированное при эпилептическом статусе воспаление, когнитивную дисфункцию и aberrантный эпилептогенез в пилокарпиновой мышинной модели эпилепсии [19].

Применение мезенхимальных стволовых клеток в клинических исследованиях у пациентов с эпилепсией

Ряд зарегистрированных клинических исследований, проведенных в выборке пациентов с эпилепсией, также подтверждают терапевтический эффект трансплантации МСК при этом заболевании (см. таблицу).

Опыт трансплантации стволовых клеток в лечении эпилепсии у пациентов по данным литературы
Experience of stem cell transplantation in epilepsy patients (literature data)

Автор исследования, год публикации, дизайн исследования Author, year, study design	Тип клеток Cell type	Число пациентов, форма эпилепсии, вид приступов Number of patients, form of epilepsy, type of seizures	Путь введения и доза Method of administration and dose	Терапевтический эффект Therapeutic effect	Длительность наблюдения, побочные эффекты Follow-up duration, side effects
F. Hlebokazov et al. (2017); рандомизированное открытое контролируемое пилотное исследование фазы I F. Hlebokazov et al. (2017); phase I randomized open-label controlled pilot study	Аутологичные МСК костного мозга Autologous bone marrow-derived MSCs	10 взрослых пациентов 10 adult patients	2 инъекции в течение 1 дня (из них 1 внутривенная и 1 интратекальная на уровне поясничного отдела позвоночника), в целом 2 инъекции: 1) $40-101 \times 10^6$ клеток (в среднем $68,2 \pm 8,48 \times 10^6$) внутривенно; 2) $2,7-8,0 \times 10^6$ клеток (в среднем $6,34 \pm 0,72 \times 10^6$) интратекально 2 injections in 1 day (of them, 1 intravenous and 1 intrathecal injection in the lumbar area); in total, 2 injections: 1) $40-101 \times 10^6$ cells (on average $68.2 \pm 8.48 \times 10^6$) in the intravenous injection; 2) $2.7-8.0 \times 10^6$ cells (on average $6.34 \pm 0.72 \times 10^6$) in the intrathecal injection	Уменьшение числа спонтанных приступов, снижение показателей тяжести приступов и снижение уровня тревожности по сравнению с контрольной группой Reduced frequency of spontaneous seizures, less severe seizures, reduced anxiety compared to the control group	1 из 10 пациентов сообщил о легкой головной боли 1 of 10 patients reported mild headache
O. Milczarek et al. (2018), нерандомизированное открытое пилотное исследование O. Milczarek et al. (2018); non-randomized open-label pilot study	Клетки CD271+ костного мозга и МСК костного мозга (в комбинации с АЭП) Bone marrow-derived CD271+ cells and MSCs (in combination with AED)	4 ребенка; фармакорезистентная эпилепсия, фокальные и генерализованные приступы 4 children; drug-resistant epilepsy; focal and generalized seizures	Комбинированная терапия, состоящая из однократных интратекальных ($0,5 \times 10^9$) и внутривенных ($0,38 \times 10^9 - 1,72 \times 10^9$) инъекций МСК костного мозга CD271+ и 4 интратекальных инъекций МСК костного мозга ($18,5 \times 10^9 - 40 \times 10^9$) каждые 3 мес Combination therapy that includes single intrathecal (0.5×10^9) and intravenous ($0.38 \times 10^9 - 1.72 \times 10^9$) injections of bone marrow-derived CD271+ MSCs and 4 intrathecal injections of bone marrow-derived MSCs ($18.5 \times 10^6 - 40 \times 10^6$) every 3 months	Уменьшение количества приступов более чем на 50 %, положительная динамика на электроэнцефалограмме More than 50 % reduction in seizure frequency, positive dynamics on the electroencephalogram	2 года; транзиторная фебрильная температура после введения МСК 2 years; transient febrile temperature after MSCs injection
H. Dong et al. (2018); описание клинического случая H. Dong et al. (2018); case report	Аллогенные МСК пуповины Allogeneic umbilical cord MSCs	1 пациент — 4-летний мальчик с детским церебральным параличом 1 patient: a 4-year-old boy with cerebral palsy	1-е введение — $7,0 \times 10^6$ (интратекально); $5,6 \times 10^6$ (внутривенно); 2-е введение — $1,625 \times 10^6$ (интратекально); $3,6 \times 10^6$ (внутривенно); 3-е введение — $2,05 \times 10^7$ (интратекально) 1 st administration: 7.0×10^6 (intrathecal injection); 5.6×10^6 (intravenous injection); 2 nd administration: 1.625×10^6 (intrathecal injection); 3.6×10^6 (intravenous injection); 3 rd administration: 2.05×10^7 (intrathecal injection)	Положительная динамика на электроэнцефалограмме, улучшение моторных и речевых функций без влияния на интеллект Positive dynamics on the electroencephalogram, improvement of motor functions and speech with no impact on intellectual development	Не наблюдались No follow-up

Окончание таблицы
End of table

Автор исследования, год публикации, дизайн исследования Author, year, study design	Тип клеток Cell type	Число пациентов, форма эпилепсии, вид приступов Number of patients, form of epilepsy, type of seizures	Путь введения и доза Method of administration and dose	Терапевтический эффект Therapeutic effect	Длительность наблюдения, побочные эффекты Follow-up duration, side effects
E. Szczepanik et al. (2020); исследование NCT03676569 E. Szczepanik et al. (2020), NCT03676569 study	Регенеративные аутологичные клетки жирового происхождения (после липосакции) в комбинации с АЭП, стероидами, иммуносупрессорами Adipose-derived regenerative autologous cells (after liposuction) in combination with AED, steroids, and immunosuppressors	6 детей; аутоиммунная фармакорезистентная эпилепсия, фокальные и генерализованные приступы 6 children; autoimmune drug-resistant epilepsy, focal and generalized seizures	Инtrateкальное введение 4 мл стромальной фракции 3 раза в 3 мес Intrathecal administration of 4 mL of stromal fraction 3 times in 3 months	Полное прекращение судорог у 1 пациента, уменьшение количества приступов более чем на 50 % у 2 пациентов, уменьшение количества приступов менее чем на 50 % у остальных пациентов Complete seizure relief in 1 patient; more than 50 % reduction in seizure frequency in 2 patients; less than 50 % reduction in seizure frequency in the rest of the patients	3 года; побочные эффекты не наблюдались 3 years; no side effects
F. Hlebokazov et al. (2021); рандомизированное контролируемое исследование NCT02497443 F. Hlebokazov et al. (2021); randomized controlled study NCT02497443	Недифференцированные аутологичные МСК костного мозга в комбинации с АЭП Autologous bone marrow-derived undifferentiated MSCs in combination with AED	34 пациента, дети и взрослые; фармакорезистентная эпилепсия, фокальные и генерализованные приступы 34 patients, including children and adults; drug-resistant epilepsy; focal and generalized seizures	1,0–1,5 × 10 ⁶ кл/кг внутривенно (1-я трансплантация) и 0,1 × 10 ⁶ кл/кг интратекально (2-я трансплантация) 1.0–1.5 × 10 ⁶ cells/kg intravenous injection (1 st transplantation) and 0.1 × 10 ⁶ cells/kg intrathecal injection (2 nd transplantation)	Уменьшение количества приступов более чем на 50 % у 77 % пациентов, улучшение эмоционального статуса, уменьшение тревоги, депрессии More than 50 % reduction in seizure frequency in 77 % of patients; improved emotional status; reduced anxiety, depression	1 год; побочные эффекты не наблюдались 1 year; no side effects

Примечание. АЭП – антиэпилептические препараты; МСК – мезенхимальные стволовые клетки.
Note. AED – antiepileptic drugs; MSCs – mesenchymal stem cells.

Например, клинические испытания фазы I/II [11, 12] показали, что введение АЭП вместе с 1 или 2 внутривенными и интратекальными введениями МСК было эффективным при лечении пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Согласно опубликованным данным, совместное применение МСК и левитирацетама привело к урежению приступов, а повторный курс

введения МСК способствовал дальнейшему улучшению состояния пациентов [11, 12].

Первым этапом в ходе терапии МСК являлось внутривенное введение аутологичных МСК, призванное уменьшить воспалительный процесс у пациентов с эпилепсией. Внутривенная инъекция МСК показала противовоспалительное действие за счет уменьшения

уровня провоспалительных цитокинов, в то время как уровень противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 был повышен. Вторым этапом было интратекальное введение аутологичных нейрально-индуцированных или неиндуцированных МСК, что показало усиление пролиферации, миграции и дифференцировки собственных нейральных стволовых клеток пациента [11, 12].

Исследователи вводили МСК 34 пациентам с фармакорезистентной эпилепсией на фоне продолжающейся фармакотерапии различными АЭП в рамках открытого зарегистрированного клинического исследования фазы I/II NCT02497443. Введение МСК проводили с интервалом 6 мес, и каждый курс состоял из 2 инъекций клеток — внутривенного введения МСК с последующей интратекальной инъекцией в течение 1 нед. В группе МСК ($n = 34$) 61,7 % пациентов ответили на лечение снижением числа приступов на 50 % и более через 6 мес ($p < 0,01$ по сравнению с контролем), а через 12 мес доля ответивших на лечение пациентов возросла до 76,5 %. Инъекции МСК пациентам также сопровождалась уменьшением эпилептиформной активности на ЭЭГ [11, 12].

В другом исследовании комбинированная терапия стволовыми клетками и АЭП также применялась у детей с фармакорезистентной эпилепсией. Внутривенное и интратекальное введение аутологичных ядро-содержащих клеток костного мозга с последующим 4-кратным интратекальным введением МСК каждые 3 мес приводило к улучшению неврологического и когнитивного статуса пациентов, в том числе к уменьшению количества приступов [21].

В исследованиях также сообщается об интратекальном введении регенеративных клеток жирового происхождения (гетерогенная популяция клеток, включая мультипотентные стволовые клетки, фибробласты, регуляторные Т-клетки и макрофаги) пациентам с иммунной рефрактерной эпилепсией (3 раза каждые 3 мес). У 1 из 6 пациентов была достигнута полная ремиссия (при катамнезе >3 лет), у 3 из 6 отмечалось незначительное и кратковременное снижение частоты приступов, у 2 из 6 эффекта не было [35]. Введение МСК пациенты перенесли без серьезных побочных эффектов. Однако отдаленный катамнез пациентов не отслежен.

Клинические испытания фазы I/II были нацелены на изучение безопасности и эффективности внутриартериальной инъекции аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга у пациентов с височной эпилепсией. Исследователи продемонстрировали безопасность, улучшение памяти, снижение тета-активности и снижение индекса спайков на ЭЭГ [7].

В клиническом случае Н. Dong и соавт. 4-летнему ребенку с детским церебральным параличом и эпилеп-

сией без каких-либо нежелательных эффектов 3-кратно ввели аллогенные МСК, полученные из пуповины, что положительно отразилось на картине ЭЭГ, а также моторных и речевых функциях пациента [8].

Неблагоприятные эффекты лечения мезенхимальными стволовыми клетками

Несмотря на эффективность, продемонстрированную в ряде клинических испытаний, методы клеточной терапии имеют ряд известных недостатков и побочных эффектов. Следует отметить, что эти методы терапии являются нерегулируемыми и необратимыми, а некоторые из них могут привести к иммунному ответу и злокачественной трансформации [5, 6]. Доза клеток и их размер также являются важными аспектами, которые следует учитывать, поскольку введение более высоких доз клеток или более крупных клеток, таких как МСК, может вызвать эмболическое поражение головного мозга и уменьшить мозговой кровоток, что может привести к соответствующему дефициту функций [5]. Необходимы долгосрочные исследования для выявления возможных угроз безопасности, включая потенциальный риск возникновения опухолей из карิโอтипически аномальных клеток или клеток, перепрограммированных или регрессировавших в процессе развития после продолжительного культивирования [2]. Недавно выяснилось, что МСК, находясь в микроокружении опухоли, могут способствовать ее росту, метастазированию и терапевтической устойчивости. Имплантация экзогенных МСК показывает, что МСК обладают либо стимулирующим, либо ингибирующим эффектом на развитие опухоли [17]. Результаты исследований показывают, что МСК, полученные из костного мозга человека, могут быть также источником происхождения саркомы Юинга [34].

Заключение

Таким образом, применение МСК может быть альтернативным и перспективным методом лечения эпилепсии, что продемонстрировано в опубликованных клинических исследованиях. Терапевтический эффект может быть достигнут за счет противовоспалительных, иммуномодулирующих и нейропротекторных свойств МСК. Исследователи также сосредоточены на поиске адекватных путей введения стволовых клеток, включая непосредственное введение в гиппокамп для уменьшения потери нейронов, выявленной в моделях на животных, а также доставку в виде экзосом. Однако этот метод недостаточно готов к широкому клиническому использованию, учитывая короткий период наблюдения за пациентами в проведенных испытаниях и высокую вероятность развития тератом, а также запуска возможных иммунологических осложнений у пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abdanipour A., Tiraihi T., Mirnajafi-Zadeh J. Improvement of the pilocarpine epilepsy model in rat using bone marrow stromal cell. *Neurol Res* 2011;33(6):625–32. DOI: 10.1179/1743132810Y.0000000018
2. Agadi S., Shetty A.K. Concise review: prospects of bone marrow mononuclear cells and mesenchymal stem cells for treating status epilepticus and chronic epilepsy. *Stem Cells* 2015;33(7):2093–103. DOI: 10.1002/stem.2029
3. Berebichez-Fridman R., Montero-Olvera P.R. Sources and clinical applications of mesenchymal stem cells: state-of-the-art review. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2018;18(3):e264–e277. DOI: 10.18295/squmj.2018.18.03.002
4. Corcione A., Benvenuto F., Ferretti E. et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood* 2006;107(1):367–72. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2657
5. Cui L., Kerkelä E., Bakreen A. et al. The cerebral embolism evoked by intra-arterial delivery of allogenic bone marrow mesenchymal stem cells in rats is related to cell dose and infusion velocity. *Stem Cell Res Ther* 2015;6(1):11. DOI: 10.1186/s13287-015-0344-4
6. Cunningham J.J., Ulbright T.M., Pera M.F. et al. Lessons from human teratomas to guide development of safe stem cell therapies. *Nat Biotechnol* 2012;30(9):849–57. DOI: 10.1038/nbt.2329
7. DaCosta J.C., Portuguese M.W., Marinowicz D.R. et al. Safety and seizure control in patients with mesial temporal lobe epilepsy treated with regional superselective intra-arterial injection of autologous bone marrow mononuclear cells. *J Tissue Eng Regen Med* 2018;12(2):e648–e656. DOI: 10.1002/term.2334
8. Dong H., Li G., Shang C. et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell (UC-MSCs) transplantations for cerebral palsy. *Am J Transl Res* 2018;10(3):901–6.
9. Fischer U.M., Harting M.T., Jimenez F. et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. *Stem Cells Dev* 2009;18(5):683–92. DOI: 10.1089/scd.2008.0253
10. Fukumura S., Sasaki M., Kataoka-Sasaki Y. et al. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells reduces epileptogenesis in a rat model of status epilepticus. *Epilepsy Res* 2018;141:56–63. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.02.008
11. Hlebockazov F., Dakukina T., Ihnatsenko S. et al. Treatment of refractory epilepsy patients with autologous mesenchymal stem cells reduces seizure frequency: An open label study. *Adv Med Sci* 2017;62(2):273–9. DOI: 10.1016/j.advms.2016.12.004
12. Hlebockazov F., Dakukina T., Potapnev M. et al. Clinical benefits of single vs repeated courses of mesenchymal stem cell therapy in epilepsy patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2021;207:106736. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106736
13. Huang P.Y., Shih Y.H., Tseng Y.J. et al. Xenograft of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly as a potential therapy for rat pilocarpine-induced epilepsy. *Brain Behav Immun* 2016;54:45–58. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.12.021
14. Huicong K., Zheng X., Furong W. et al. The imbalanced expression of adenosine receptors in an epilepsy model corrected using targeted mesenchymal stem cell transplantation. *Mol Neurobiol* 2013;48(3):921–30. DOI: 10.1007/s12035-013-8480-0
15. Jiang W., Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Prolif* 2020;53(1):e12712. DOI: 10.1111/cpr.12712
16. Le Blanc K., Rasmuson I., Sundberg B. et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004;363(9419):1439–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16104-7
17. Li P., Gong Z., Shultz L.D. et al. Mesenchymal stem cells: From regeneration to cancer. *Pharmacol Ther* 2019;200:42–54. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.005
18. Liu J., Liu Q., Chen X. The immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells on regulatory B cells. *Front Immunol* 2020;14(11):1843. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01843
19. Long Q., Upadhyay D., Hattiangady B. et al. Intranasal MSCs-derived A1-exosomes ease inflammation, and prevent abnormal neurogenesis and memory dysfunction after status epilepticus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(17):E3536–E3545. DOI: 10.1073/pnas.1703920114
20. Melief S.M., Schrama E., Brugman M.H. et al. Multipotent stromal cells induce human regulatory T cells through a novel pathway involving skewing of monocytes toward anti-inflammatory macrophages. *Stem Cells* 2013;31(9):1980–91. DOI: 10.1002/stem.1432
21. Milczarek O., Jarocha D., Starowicz-Filip A. et al. Multiple autologous bone marrow-derived CD271(+) mesenchymal stem cell transplantation overcomes drug-resistant epilepsy in children. *Stem Cells Transl Med* 2018;7(1):20–33. DOI: 10.1002/sctm.17-0041
22. Perucca P., Scheffer I.E., Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust* 2018;208(5):226–33. DOI: 10.5694/mja.17.00951
23. Pitkanen A., Lukasiuk K., Dudek F.E. et al. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(10):a022822. DOI: 10.1101/cshperspect.a022822
24. Pittenger M.F., Discher D.E., Pêault B.M. et al. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med* 2019;4:22. DOI: 10.1038/s41536-019-0083-6
25. Rana A., Musto A.E. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflamm* 2018;15(1):144. DOI: 10.1186/s12974-018-1192-7
26. Rani S., Ryan A.E., Griffin M.D. et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: toward cell-free therapeutic applications. *Mol Ther* 2015;23(5):812–23. DOI: 10.1038/mt.2015.44
27. Ren G., Zhang L., Zhao X. et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell* 2008;2(2):141–50. DOI: 10.1016/j.stem.2007.11.014
28. Rodriguez-Fuentes D.E., Fernández-Garza L.E., Samia-Meza J.A. et al. Mesenchymal stem cells current clinical applications: a systematic review. *Arch Med Res* 2021;52(1):93–101. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.08.006
29. Salem N.A., El-Shamarka M., Khadrawy Y. et al. New prospects of mesenchymal stem cells for ameliorating temporal lobe epilepsy. *Inflammopharmacology* 2018;26(4):963–72. DOI: 10.1007/s10787-018-0456-2
30. Shaimardanova A.A., Chulpanova D.S., Mullagulova A.I. et al. Gene and cell therapy for epilepsy: a mini review. *Front Mol Neurosci* 2022 11;15:868531. DOI: 10.3389/fnmol.2022.868531
31. Shi C. Recent progress toward understanding the physiological function of bone marrow mesenchymal stem cells. *Immunology* 2012;136(2):133–8. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03567.x
32. Shi Y., Su J., Roberts A.I. et al. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. *Trends Immunol* 2012;33(3):136–43. DOI: 10.1016/j.it.2011.11.004
33. Shorvon S. The concept of symptomatic epilepsy and the complexities of assigning cause in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;32:1–8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.12.025
34. Sole A., Grossetête S., Heintzé M. et al. Unraveling ewing sarcoma tumorigenesis originating from patient-derived mesenchymal stem cells. *Cancer Res* 2021;81(19):4994–5006. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3837
35. Szczepanik E., Mierzevska H., Antczak-Marach D. et al. Intrathecal infusion of autologous adipose-derived regenerative cells in autoimmune refractory epilepsy: evaluation of safety and efficacy. *Stem Cells Int* 2020;2020:7104243. DOI: 10.1155/2020/7104243

36. Tropel P., Platet N., Platel J. C. et al. Functional neuronal differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006;24(12):2868–76. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0636
37. Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8(9):726–36. DOI: 10.1038/nri2395
38. Venturin G. T., Greggio S., Marinowicz D.R. et al. Bone marrow mononuclear cells reduce seizure frequency and improve cognitive outcome in chronic epileptic rats. *Life Sci* 2011;89(7–8):229–34. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.06.006
39. Voulgari-Kokota A., Fairless R., Karamita M. et al. Mesenchymal stem cells protect CNS neurons against glutamate excitotoxicity by inhibiting glutamate receptor expression and function. *Exp Neurol* 2012;236(1):161–70. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.04.011
40. Wang L., Zhao Y., Pan X. et al. Adipose-derived stem cell transplantation improves learning and memory via releasing neurotrophins in rat model of temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 2021;1750:147121. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.147121
41. Yagi H., Soto-Gutierrez A., Parekkadan B. et al. Mesenchymal stem cells: mechanisms of immunomodulation and homing. *Cell Transplant* 2010;19(6):667–79. DOI: 10.3727/096368910X508762

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Г. Гамирова / R.G. Gamirova: <https://orcid.org/0000-0002-8582-592X>
 А.А. Шаймарданова / A.A. Shaymardanova: <https://orcid.org/0000-0001-5151-7163>
 А.Ю. Барков / A.Yu. Barkov: <https://orcid.org/0000-0003-4232-3994>
 А.А. Ризванов / A.A. Rizvanov: <https://orcid.org/0000-0002-9427-5739>
 Д.С. Чулпанова / D.S. Chulpanova: <https://orcid.org/0000-0002-3362-8967>
 А.И. Муллагулова / A.I. Mullagulova: <https://orcid.org/0000-0001-9152-2338>
 В.В. Соловьева / V.V. Solovyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8776-3662>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

Funding. This work was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (“PRIORITY-2030”).