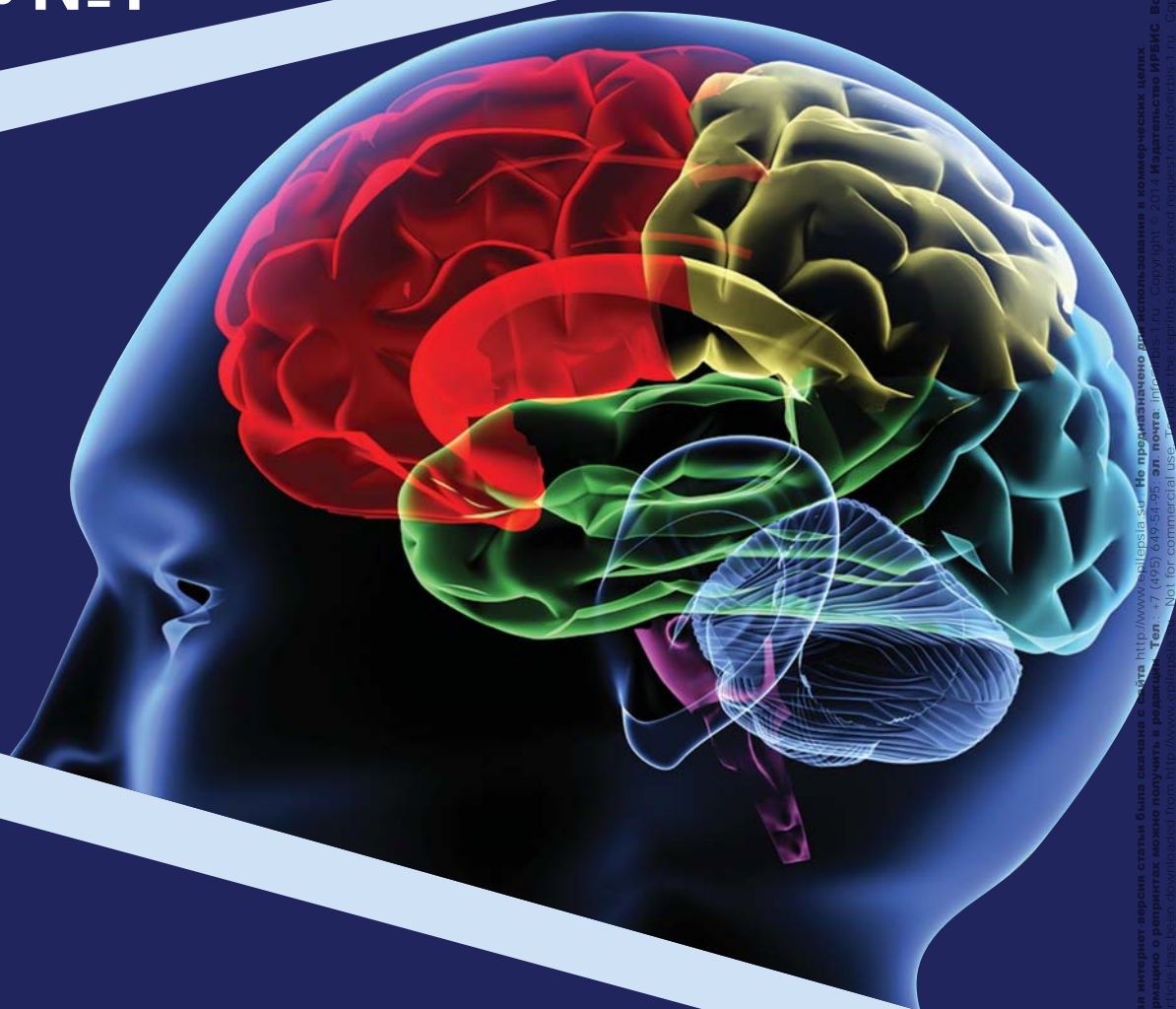


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2014 Том 6 №1



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Хлебоказов Ф.П.<sup>1</sup>, Докукина Т.В.<sup>1</sup>, Игнатенко С.И.<sup>2</sup>, Космачева С.М.<sup>2</sup>,  
Гончарова Н.В.<sup>2</sup>, Потапнев М.П.<sup>3</sup>, Махров М.В.<sup>1</sup>, Королевич П.П.<sup>1</sup>,  
Мисюк Н.Н.<sup>1</sup>, Григорьева И.В.<sup>1</sup>, Марчук С.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр психического здоровья (Республика Беларусь, Минск)

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий (Республика Беларусь, Минск)

<sup>3</sup> Белорусский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, Минск)

*Резюме: в статье приведены результаты первого применения клеточной терапии с использованием аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) пациентов для лечения фармакорезистентной симптоматической эпилепсии у 10 пациентов. Показано, что внутривенное введение 40,0-101,0 млн (в среднем 68,2±8,48 млн) ММСК и через 5-7 дней эндолумбальное введение 2,7-8 млн (в среднем 6,34±0,72 млн) нейроиндуцированных ММСК не вызвало у пациентов неблагоприятных реакций и осложнений. Более того, при сроках наблюдения 3-11 месяцев у шести из 10 пациентов отмечено снижение или исчезновение приступов, уменьшение их тяжести, у двух – улучшение когнитивной функции, у трех – снижение уровня тревожности. Сделан вывод о перспективности использования предложенной технологии клеточной терапии для лечения фармакорезистентных форм симптоматической терапии.*

*Ключевые слова: симптоматическая эпилепсия, мезенхимальные стромальные клетки, фармакорезистентность, психические расстройства.*

Эпилепсия относится к числу наиболее распространенных нервно-психических заболеваний. В мире насчитывается более 50 млн пациентов, страдающих эпилепсией [7]. Современные представления свидетельствуют об эпилепсии как

о сложном, полиморфном по своим проявлениям заболевании, в патогенезе которого ведущую роль играет первичное локальное повреждение межнейрональных связей головного мозга или генетически обусловленное гипервозбуждение с последующей гибелью нейронов, то есть нейродегенерация. В последние годы установлено, что продолжительные судорожные приступы вызывают повреждение головного мозга, и даже однократная судорога может привести к «апоптозоподобной» гибели нейронов [6,14]. С другой стороны, при экспериментальной височной эпилепсии у животных было показано, что судороги не только повреждают гиппокампальную формацию, но и стимулируют нейрогенез [13].

Терапия эпилепсии с помощью фармацевтических препаратов эффективна у 65-70% пациентов, поэтому постоянно требуется разработка новых лекарственных средств и лечебных технологий [4,15]. В течение последнего десятилетия активно разрабатываются методы клеточной терапии, в частности, трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) с целью замещения в организме поврежденных клеток и структур и восстановления функции различных органов. Недифференцированные ММСК оказывают противовоспалительное, трофическое и иммуносупрессорное действие [5]. При наличии повреждения в организме ММСК мигрируют в область деструкции и под влиянием микроокружения дифференцируются в тканеспецифичные стромальные и специализированные клетки [9,15]. Нейрогенно дифференцируемые ММСК человека вы-

## IV Международный форум эпилептологов стран СНГ

деляют нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), который оказывает нейропротективное действие на нервные клетки, что способствует уменьшению частоты и тяжести эпилептических приступов [11,16]. Экспериментальные исследования Holmes G.L. et al. (1991) показали, что введенные ММСК регулируют постсинаптические потенциалы возбуждения за счет влияния на концентрацию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [10].

**Целью наших исследований** была предварительная оценка безопасности и эффективности применения наращенных *in vitro* аутологичных ММСК у пациентов с симптоматической эпилепсией.

### Материалы и методы

**Характеристика пациентов.** Клинические исследования проводили в стационаре РНПЦ психического здоровья Министерства здравоохранения Республики Беларусь в течение 2011-2013 гг. Проведение клеточной терапии с использованием аутологичных ММСК было рассмотрено и получило одобрение этического комитета учреждения. Забор материала для получения ММСК от пациентов и введение ММСК после экспансии (и нейрогенной индукции) *in vitro* проводились на основании информированного согласия пациента.

Под наблюдением находились 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) с фармакорезистентными формами эпилепсии. Возраст пациентов – от 23 до 46 лет, длительность болезни – от 7 до 29 лет. У всех пациентов отмечалась симптоматическая форма эпилепсии. Наиболее частым этиологическим фактором являлась нейроинфекция – у четырех пациентов, у

четырех – перинатальная патология, черепно-мозговая травма – у двух пациентов (см. табл. 1).

По результатам исходного клинического исследования установлено, что у всех пациентов отмечалась высокая частота эпилептических приступов – более трех в месяц. У трех пациентов отмечались первично-генерализованные приступы, у пяти пациентов – парциальные (в т.ч. со вторичной генерализацией – у двух), у двух пациентов отмечались полиморфные приступы (см. табл. 2).

При первоначальной оценке психического состояния пациентов, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, выявлены когнитивные расстройства в трех случаях (F06.7), психические расстройства, обусловленные дисфункцией головного мозга в одном случае (F07.8) и органическое расстройство личности – в шести случаях (F07.0).

Общее клиническое исследование проводилось согласно протоколам обследования психических и неврологических пациентов. Проводился объективный осмотр, тщательное клиничко-лабораторное и функциональное обследование. Пациенты консультировались неврологом, терапевтом, психиатром, окулистом, отоларингологом, психологом, женщины были осмотрены гинекологом. Всем пациентам проводилось структурированное психиатрическое интервью.

Одним из критериев включения пациентов в исследование являлось наличие резистентной формы эпилепсии, когда любые комбинации 2-3 противоэпилептических средств, включая новейшие, не оказывали заметного влияния на частоту и тяжесть приступов. Заболевание характеризовалось симптомами диффузного поражения головного мозга, часты-

Анамнестические сведения		Пациенты									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Дата рождения		7.06.1967	15.01.1974	16.08.1978	20.02.1968	3.03.1987	31.05.1990	27.12.1988	20.11.1980	25.09.1993	28.02.1981
Начало болезни, год		1984	1985	1988	2006	1989	2005	1997	1991	2007	1998
Возраст начала болезни, лет		17	11	10	38	2	15	9	11	14	17
Пол		ж	м	м	м	ж	м	ж	м	м	ж
Перинатальная патология						+	+	+	+		
Нейроинфекция		+		+						+	+
ЧМТ			+		+						
Длительность болезни	< 5 лет										
	6-10 лет	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	> 10 лет										
Извлечение (забор) костного мозга		25.08.2011	27.10.2011	17.01.2012	5.03.2012	11.04.2012	22.08.2012	2.10.2012	16.01.2013	20.02.2013	30.04.2013
Введение ММСК	в/в	19.03.2011	22.11.2011	16.02.2012	28.03.2012	3.05.2012	12.09.2012	5.11.2012	12.02.2013	28.03.2013	23.05.2013
	э/люмб	21.09.2011	28.11.2011	22.02.2012	3.04.2012	10.05.2012	20.09.2012	12.11.2012	8.02.2013	03.04.2012	29.05.2013

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с эпилепсией, отобранных для проведения клеточной терапии.

Показатель	Пациенты																			
	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	До	3 м.	До	3 м.	До	3 м.	До	3 м.	До	3 м.	До	3 м.	До	3 м.	До	3 м.	До	3 м.	До	3 м.
Частота приступов	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	2	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Генерализованные судороги	3	0	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Падение	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Травмы во время приступа	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	2	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Недержание мочи	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Сост. сознания	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Время восстановления	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Автоматизмы	0	2	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Итого:	4	4	1	20	20	4	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
				1-2	1-2-	-	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Приступы (в месяц)	2-3	3	3	4-5	6-7	4-5	2-3	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5
	6-8	5	4-5	6-7	4-5	2-3	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5
Генерализованные	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Простые парц.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Сложные парц.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-генерализованные	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с эпилепсией до и после проведения клеточной терапии.





ми эпилептическими приступами, тяжелыми приступными состояниями, сопутствующими психическими расстройствами. Комбинированная трансплантация аутологичных ММСК проводилась на фоне противоэпилептической терапии.

Для исследования функционального состояния головного мозга, определения типа эпилептического приступа, а также путей и зон распространения эпилептогенных импульсов, оценки эффективности проводимого лечения пациентам в динамике проводилась электроэнцефалография (ЭЭГ) и видеомониторирование ЭЭГ.

Для оценки когнитивных функций использовался тест MMSE (Mini-Mental State Examination, Folstein M., 1975). Процессы произвольного внимания и работоспособность изучались при помощи таблиц Шульте и счета по Крепелину [2]. Исследование кратковременной памяти проводилось при помощи методики запоминания 10 слов А.Р. Лурия [1]. Исследование тревожности проводилось при помощи теста «Шкала реактивной и личностной тревожности» (опросник Ч.Д. Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина), позволяющего дифференцированно измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние [3]. Для оценки тревоги и депрессии использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии [17].

**Характеристика аутологичных ММСК.** Для получения аутологичных ММСК у пациентов осуществляли забор 40 мл костного мозга под местной анестезией из гребня подвздошной кости. Костномозговой пунктат транспортировали в специализированную лабораторию для выделения ММСК из фракции мононуклеаров методом адгезии на пластике и последующего культивирования в течение 3-5 недель (2-3 пассажа) в питательной среде альфа-MEM с рибонуклеозидами и глютамаксом (Sigma, Invitrogen), 5% сыворотки АВ (IV), 100 ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина. В процессе культивирования контролировали стерильность, оценивали морфологию и пролиферативную активность клеток.

Нейрогенную дифференцировку части выросших *in vitro* ММСК проводили путем дополнительного культивирования в среде Neurocult-XF proliferation medium (StemcellTech.) в течение 7 дней. Контроль качества ММСК перед введением включал стерильность, фенотипический контроль клеток, для нейродифференцированных ММСК – наличие генетических маркеров нейродифференцировки (нестин, NSE).

**Характеристика клеточной терапии с использованием аутологичных ММСК.** Введение аутологичных ММСК осуществляли в условиях стационара на фоне стандартной противоэпилептической терапии с определением концентрации препаратов в крови.

С целью уменьшения риска побочных эффектов трансплантацию ММСК пациентам проводили в два этапа.

Первый этап. Трансплантация аутологичных недифференцированных ММСК: однократное медленное внутривенное введение 40,0-101,0 млн (в среднем 68,2±8,48 млн) клеток в 20 мл раствора натрия хлорида 0,9% для инфузий, содержащего 5% аутологичной сыворотки. Жизнеспособность клеток в трансплантате составляла 98,1±0,26%. Более 95% ММСК экспрессировали маркеры CD105, CD90, и менее 5% – CD45, CD34. За время наращивания клеточной массы количество клеток увеличилось в среднем в 1,04-105 раз.

Второй этап. Через 5-7 дней после первой трансплантации пациенту вводили в спинномозговой канал 2,7-8 млн (в среднем 6,34±0,72 млн) нейроиндуцированных ММСК в 5 мл раствора натрия хлорида 0,9% для инфузий, содержащего 5% аутологичной сыворотки. Жизнеспособность клеток составляла 98,8%.

Процедуру проводили при укладывании пациента на кушетку на бок, на уровне промежутка позвонков L3-L4 под местной анестезией 0,5% раствора новокаина.

Оценку безопасности цикла клеточной терапии с использованием аутологичных ММСК проводили путем оценки лабораторной и клинико-нейрофизиологической реакции пациентов на процедуру введения клеточного материала.

Результаты трансплантации аутологичных ММСК оценены в сроки наблюдения от 3 до 17 мес. после их введения. Тяжесть состояния пациентов оценивали в соответствии с клиническими, нейрофизиологическими и патопсихологическими критериями. Для балльной оценки клинических показателей использовался общепринятый русскоязычный вариант Национальной госпитальной шкалы тяжести припадков (NHS-3, Великобритания) [12].

## Результаты и их обсуждение

Основанием для проведения клеточной терапии пациентам с эпилепсией являлись неэффективность проводимой ранее фармакотерапии и согласие пациентов на проведение клеточной терапии, включая процедуры забора костного мозга, а также внутривенное и эндолюмбальное введение наращенных *in vitro* аутологичных ММСК. Ожидаемый положительный клинический эффект базировался на представлениях о трофическом и иммуносупрессорном действии ММСК на нейродегенеративные и воспалительные процессы при эпилепсии [8,9].

Безопасность проводимых процедур, связанных с проведением клеточной терапии, была оценена у всех пациентов с эпилепсией. Все пациенты хорошо перенесли процедуру забора костного мозга и трансплантацию ММСК: побочных эффектов или аллергических реакций зафиксировано не было.

При анализе тяжести и частоты приступов до и после лечения выявлено, что у шести пациентов отмечалось улучшение, выражающееся уменьшением

частоты или трансформацией приступов в более легкую форму. Так, выявлено, что у пациентки № 1 через 10 мес. прекратились сложные парциальные приступы, простые парциальные перестали носить серийный характер. У пациента № 2 сложные парциальные (психомоторные) приступы уменьшились с 6-8 до 4 в мес. и перестали носить деструктивный характер (во время приступа пациент мог разбить дверь, ломать мебель, быть агрессивным по отношению к окружающим). В настоящее время приступы характеризуются слабыми локальными движениями конечностей. У пациента № 4 частота сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов уменьшилась в 2 раза. У пациента № 7 через 2 мес. вторично-генерализованные тонико-клонические приступы прекратились. Частота сложных парциальных (психомоторных) уменьшилась до одного в месяц. У пациента № 8 вторично-генерализованные тонико-клонические приступы уменьшились с 5-6 до 1 в мес., простые парциальные прекратились. У пациента № 9 после трансплантации аутологичных МСК первично-генерализованные тоникоклонические приступы прекратились (ремиссия – 6 мес.). У остальных четырех изменения были незначительные, что, возможно, связано с недостаточно длительным сроком наблюдения (см. табл. 2).

Отрицательных результатов по анализируемым показателям за весь период наблюдения выявлено не было.

Как видно из таблицы 3, при психологических исследованиях после введения ММСК положительная динамика по когнитивным функциям отмечалась у одного пациента; снижение уровня ситуативной тревожности – у шести пациентов, повышение до умеренно-выраженного – у одного пациента. При оценке уровня личностной тревожности улучшение наблюдалось у двух, ухудшение – у одного пациента. Данные шкалы депрессии свидетельствуют о том, что у трех пациентов отмечалась легкая степень, у шести наличие депрессии не выявлено, динамики до и после трансплантации ММСК не отмечалось (см. табл. 3).

### Клинический пример.

Пациент Р., 20 лет, инвалид 2-й группы. Приступы с 2007 г. Этиологическим фактором является перенесенная нейроинфекция. Наследственность психопатологически неотягощена. Из перенесенных заболеваний отмечает аппендэктомия, простудные заболевания, ветряную оспу, менингоэнцефалит. Аллергоанамнез не отягощен. Окончил 11 классов и курсы операторов ЭВМ. Проживает с родителями.

Неоднократно обследовался и лечился в ГУ «РНПЦ психического здоровья». Приступы протекали по типу первично-генерализованных тонико-клонических с потерей сознания, слюнотечением, иногда с прикусом языка, щеки. Частота приступов – до 5-6 в мес.

На момент трансплантации аутологичных ММСК

наблюдалось прогрессирующее течение заболевания, несмотря на постоянный прием двух антиконвульсантов (карбалекс-ретард – 1800 мг/сут. и бензонал – 300 мг/сут.). Попытки коррекции противосудорожной терапии приводили к учащению приступов (12 генерализованных тонико-клонических приступов в марте 2013 г.).

Правильного телосложения, умеренного питания. Со стороны внутренних органов – без особенностей. Пульс 68 уд./мин. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Знаков очагового поражения центральной нервной системы не выявлено.

Психический статус: в сознании, ориентирован полностью. На вопросы отвечает охотно, по существу. Речь с заиканием. Настроение лабильное. Легко раздражается, бывает агрессивным по отношению к окружающим. Во время осмотра спокоен, поведение не нарушено. Бредовых идей и обманов восприятия не выявлено. Суицидальные мысли отрицает.

МРТ головного мозга: срединные структуры головного мозга не смещены. Отмечается асимметрия боковых желудочков (D>S). Сигнальные характеристики белого и серого вещества в пределах нормы. Очагов патологической интенсивности сигнала от вещества мозга не обнаружено.

Лабораторные анализы крови и мочи в пределах нормы.

Психологическое исследование: на момент исследования данные MMSE свидетельствуют о легких когнитивных нарушениях; отмечается выраженная истощаемость психических процессов по гиперстеническому типу, легкая инертность, ригидность. При относительной сохранности кратковременной механической памяти отмечается легкое ослабление вербально-логической памяти, темп запоминания замедленный, отличается истощаемостью. Легкое ослабление процессов внимания, уровень абстрагирования достаточный, уровень обобщения – в рамках низкой нормы. В структуре личности преобладают черты эпилептоидного и истероидного типов в рамках акцентуации характера, отмечается умеренная конформность, выраженная реакция эмансипации, преобладание черт мужественности, наличие психологической склонности к алкоголизации. Низкий уровень ситуативной тревожности, умеренный уровень личностной тревожности; отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии.

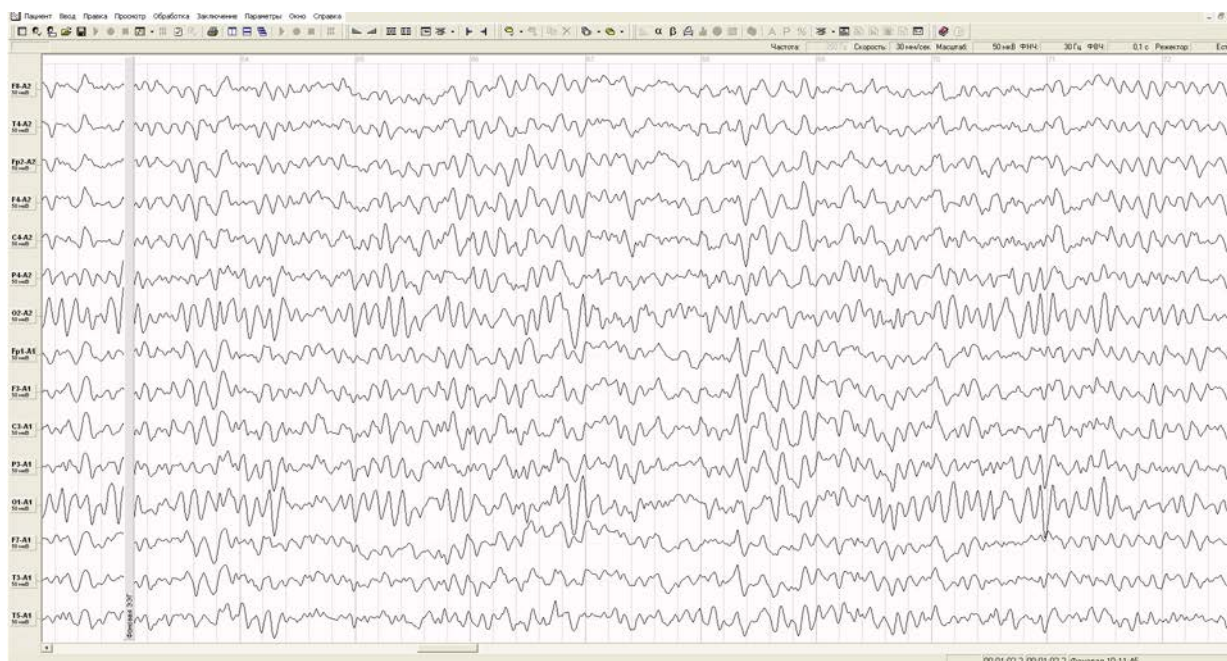
После получения письменного информированного согласия на трансплантацию ММСК пациенту 20.02.2013 г. проведен забор 40 мл костного мозга из гребня подвздошной кости. Культура аутологичных недифференцированных ММСК костного мозга в объеме 20 мл с количественным содержанием клеток  $70,0 \cdot 10^6$  внутривенно медленно введена 28.03.2013 г. Культура аутологичных нейроиндуцированных ММСК костного мозга в объеме 5 мл с количественным содержанием клеток  $8,6 \cdot 10^6$  введена эндолумбально 03.04.2013 г.



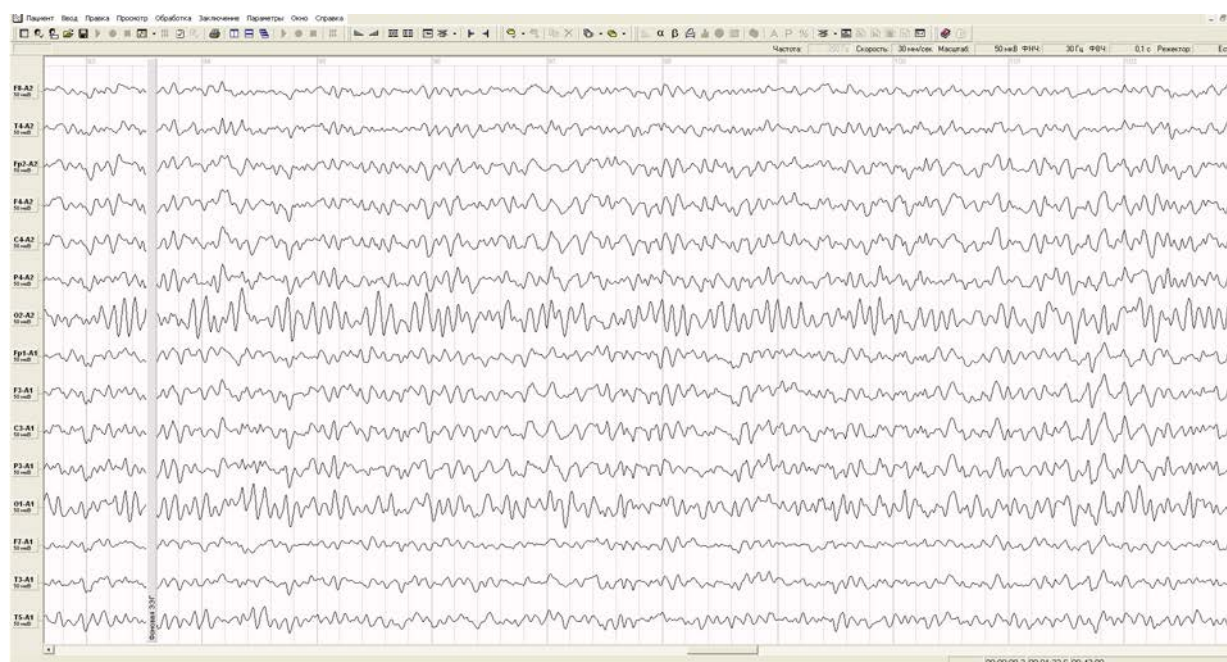
Через 6 мес. клиничко-лабораторные исследования не выявили у пациента побочных и аллергических реакций. Пациент постоянно принимает два противоэпилептических лекарственных средства, как и при первом поступлении. Однако при повторных госпитализациях дозы удалось снизить: карбалакс-ретард – до 1500 мг/сут., бензонал – до 100 мг/сут. Приступы прекратились (ремиссия – 6 мес.).

При психологическом исследовании через 6 мес. после трансплантации ММСК по сравнению с преды-

дущими данными имеется положительная динамика в виде уменьшения инертности психических процессов. По данным методики «счет по Крепелину», уменьшилось время, затрачиваемое на выполнение счетных операций, на 10 сек. По данным таблиц Шульте, время, затрачиваемое на выполнение задания, уменьшилось в диапазоне от 12 до 21 сек. Объем кратковременной механической памяти, информационная нагружаемость, удержание информации, вербально-логическая память остались на прежнем



**Рисунок 1.** ЭЭГ пациента Р. до начала терапии ММСК (запись в монополярном монтаже с отдельными ушными электродами, 16 отведений).



**Рисунок 2.** ЭЭГ пациента Р. через 6 мес. после введения ММСК (запись в монополярном монтаже с отдельными ушными электродами, 16 отведений).



№	Дата	Индекс дельта-2	Индекс тета-1	Индекс тета-2	Пиковая частота альфа-активности	Средняя частота альфа-активности
1	До терапии	29,8	29,5	22,8	01-9,375 02-9,313	01-9,383 02-9,383
2	Через 6 месяцев	21,5	24,7	18,4	01-9,830 02-9,680	01-10,329 02-10,247

Таблица 4. Динамика компьютерных ЭЭГ-признаков активности патологического процесса за 6 мес. у пациента Р.

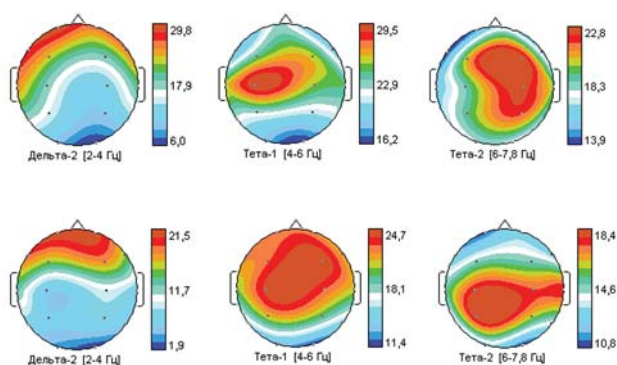


Рисунок 3. Индексы медленной активности ЭЭГ пациента Р. до начала терапии ММСК (верхний ряд гистограмм) и через 6 мес. после введения ММСК (нижний ряд гистограмм).

уровне. При этом снизился уровень реактивной тревожности (на 10 пунктов).

Оценивались ЭЭГ до введения и спустя шесть месяцев после введения аутологичных ММСК. За период наблюдения (шесть месяцев ремиссии) при визуальном анализе фоновых ЭЭГ выявлено снижение степени ирритации основной активности, улучшение организации альфа-ритма, снижение индекса пароксизмальной активности с 11 до 9 вспышек за мин., выявлена редукция патологической активности, которая ранее была представлена группами тета-волн, комплексами острая-медленная волна (см. рис. 1, 2).

## Литература:

1. Бизюк А.П. Компендиум методов нейропсихологического исследования. СПб. 2005. 400 с.
2. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. Клиническая патопсихология: Руководство для врачей и клинических психологов. М.; Воронеж. 2006. 624 с.
3. Дерманова И.Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития. Исследование тревожности (Ч.Д. Спилбергер, адаптация Ю.Л. Ханин). СПб. 2002; 124-126.
4. Anovadiya A.P., Sanmukhani J.J., Tripathi C.B. Epilepsy: Novel therapeutic targets. J. Pharmacology & Pharmacotherapeutics. 2012, 3 (2): 112-117.
5. Atoui R., Chiu R.C. J. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells in

- cellular transplantation: update, controversies, and unknowns. Stem Cells Translational Medicine. 2012; 1 (3): 200-205.
6. Bengzon J., Mohapel P., Ekdahl C.T., Lindvall O. Neuronal apoptosis after briefs and prolonged seizures. Prog. Brain Res. 2002; 135:111-9.
7. de Boer H.M., Mula M., Sander J.W. The global burden and stigma of epilepsy. Epilep. Behav. 2008; 12: 540-546.
8. Dedeurwaerdere S., Friedman A., Fabene P.F., Mazarati A., Murashima Y.L., Vezzani A., Baram T.Z. Finding a better drug for epilepsy: anti-inflammatory targets. Epilepsia. 2012; 53 (7): 1113-1118.
9. Ess K.C. Patient heal thyself: modeling and treating neurological disorders using patient-derived stem cells. Experimental Biology & Medicine. 2013; 238: 308-314.

10. Holmes G.L. Effect of neural transplants on seizure frequency and kindling in immature rats following kainic acid. Dev Brain Res. 1991; 47-56.
11. Kobow K., Auvin S., Jensen F., Loscher W., Mody I., Potschka H. et al. Finding a better drug for epilepsy: antiepileptogenesis targets. Epilepsia. 2012; 53 (11): 1868-1876.
12. O'Donoghue M.F., Goodridge D.M., Redhead K. et al. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. Br. J. Gen. Pract. 1999; 49 (440): 221-214.
13. Parent J.M., Murphy G.G. Epilepsia. 2008; 49 (5): 19-25.
14. Pretorius E., Bornman M.S. Calcium-mediated apoptosis plays a central role in the pathogenesis of estrogen-induced neurotoxicity. Med Hypotheses. 2005; 65 (5): 893-904.

При оценке функционального состояния головного мозга методом картирования ЭЭГ в процессе терапии ММСК отмечена положительная динамика: снижение индекса медленной (дельта 2-, тета 1-, тета 2-) активности до значений нормы (см. рис. 1-3, табл. 4); возрастание пиковой и средней частот основной активности (см. табл. 4).

Таким образом, результаты ЭЭГ-исследования как визуальные, так и компьютерные, коррелировали с положительной динамикой клинических показателей.

## Заключение

Первый опыт проведения клеточной терапии пациентам с эпилепсией в Республике Беларусь показал, что внутривенное введение аутологичных ММСК и эндолюмбальное введение нейроиндуцированных аутологичных ММСК может быть эффективной дополнительной терапией выбора у пациентов с фармакорезистентной формой заболевания. Полученные предварительные данные подтверждают безопасность, а также перспективность использования стволовых клеток человека для терапии пациентов с эпилепсией.

Дополнительные исследования необходимы для определения более четких показаний (формы эпилепсии, степени тяжести заболевания, сопутствующих нарушений) к проведению трансплантации аутологичных ММСК и определения целесообразности повторных курсов клеточной терапии.

15. Roper S.N., Steindler D.A. Stem cells as a potential therapy for epilepsy. *Experimental Neurology*. 2013; 244: 59-66.
16. Shakhbazau A., Shcharbin D., Seviaryn I., Goncharova N., Kosmacheva S., Potapnev

M., Gabara B., Ionov M., Bryszewska M. Use of polyamidoamine dendrimera to engineer BDNG-producing human mesenchymal stem cells. *Molecular Biology Reports*. 2010; 37 (4): 2003-2008.

17. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983; 67 (6): 361-370.

## References:

1. Bizjuk A.P. *Kompendium metodov nejropsihologicheskogo issledovaniya*. SPb. 2005. 400 s.
2. Blejher V.M., Kruk I.V., Bokov S.N. *Klinicheskaja patopsihologija: Rukovodstvo dlja vrachej i klinicheskij psihologov*. M.; Voronezh. 2006. 624 s.
3. Dermanova I.B. *Diagnostika jemocional'no-nravstvennogo razvitija. Issledovanie trevozhnosti* (Ch.D. Spilberger, adaptacija Ju.L. Hanin). SPb. 2002; 124-126.
4. Anovadiya A.P., Sanmukhani J.J., Tripathi C.B. Epilepsy: Novel therapeutic targets. *J. Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2012, 3 (2): 112-117.
5. Atoui R., Chiu R.C. J. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells in cellular transplantation: update, controversies, and unknowns. *Stem cells Translational Medicine*. 2012; 1 (3): 200-205.
6. Bengzon J., Mohapel P., Ekdahl C.T., Lindvall O. Neuronal apoptosis after brief and prolonged seizures. *Prog. Brain Res*. 2002; 135:111-9.
7. de Boer H.M., Mula M., Sander J.W. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilep. Behav*. 2008; 12: 540-546.
8. Dedeurwaerdere S., Friedman A., Fabene P.F., Mazarati A., Murashima Y.L., Vezzani A., Baram T.Z. Finding a better drug for epilepsy: anti-inflammatory targets. *Epilepsia*. 2012; 53 (7): 1113-1118.
9. Ess K.C. Patient heal thyself: modeling and treating neurological disorders using patient-derived stem cells. *Experimental Biology & Medicine*. 2013; 238: 308-314.
10. Holmes G.L. Effect of neural transplants on seizure frequency and kindling in immature rats following kainic acid. *Dev Brain Res*. 1991; 47-56.
11. Kobow K., Auvin S., Jensen F., Loscher W., Mody I., Potschka H. et al. Finding a better drug for epilepsy: antiepileptogenesis targets. *Epilepsia*. 2012; 53 (11): 1868-1876.
12. O'Donoghue M.F., Goodridge D.M., Redhead K. et al. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. *Br. J. Gen. Pract.* 1999; 49 (440): 221-214.
13. Parent J.M., Murphy G.G. *Epilepsia*. 2008; 49 (5): 19-25.
14. Pretorius E., Bornman M.S. Calcium-mediated apoptosis plays a central role in the pathogenesis of estrogen-induced neurotoxicity. *Med Hypotheses*. 2005; 65 (5): 893-904.
15. Roper S.N., Steindler D.A. Stem cells as a potential therapy for epilepsy. *Experimental Neurology*. 2013; 244: 59-66.
16. Shakhbazau A., Shcharbin D., Seviaryn I., Goncharova N., Kosmacheva S., Potapnev M., Gabara B., Ionov M., Bryszewska M. Use of polyamidoamine dendrimera to engineer BDNG-producing human mesenchymal stem cells. *Molecular Biology Reports*. 2010; 37 (4): 2003-2008.
17. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983; 67 (6): 361-370.

## OUR EXPERIENCE IN APPLICATION OF AUTOLOGOUS BONE-MARROW-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS FOR THERAPY OF PATIENTS WITH SYMPTOMATIC EPILEPSY

Hlebokazov F.P.<sup>1</sup>, Dokukina T.V.<sup>1</sup>, Ighnatenko S.I.<sup>2</sup>, Kosmacheva S.M.<sup>2</sup>, Goncharova N.V.<sup>2</sup>, Potapnev M.P.<sup>3</sup>, Makhrov M.V.<sup>1</sup>, Korolevich P.P.<sup>1</sup>, Misyuk N.N.<sup>1</sup>, Grigorieva I.V.<sup>1</sup>, Marchuk S.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republic Mental Health Research Center (Belarus, Minsk)

<sup>2</sup> Republic Transfusion and Medical Biotechnology Research Center (Belarus, Minsk)

<sup>3</sup> Belarusian State Medical University (Belarus, Minsk)

**Abstract:** an article presented the data on application of autologous multipotent mesenchymal stem cells (MMSCs) from bone marrow for therapy of 10 patients suffering from drug-resistant symptomatic epilepsy. Intravenous injection of  $40.0-101.0 \times 10^6$  (mean  $68.2 \pm 8.48 \times 10^6$ ) MMSCs endolumbar injection of  $2.7-8.0 \times 10^6$  (mean  $6.34 \pm 0.72 \times 10^6$ ) neuroinduced MMSCs did not induced in patients unfavorable reactions and complications. Moreover, during 3-11 months of monitoring 5 of 10 patients demonstrated decrease the frequency or disappearance of seizures, severity the incidence of seizures. 2 patients demonstrated increase of cognitive functions, 2 patients – decrease the level of anxiety. We concluded that application of MMSC-based cellular therapy is safe and enable to facilitate seizure status in patients with drug-resistant symptomatic epilepsy.

**Key words:** symptomatic epilepsy, mesenchymal stem cells, drug-resistance, psychiatric disorders.