

А. С. Федулов¹, М. М. Зафранская², А. В. Борисов¹,
Д. Б. Нижегородова², Н. А. Волкова¹, С. И. Кривенко³,
А. Ю. Адамович², Е. А. Примакова³, А. А. Сыманович³,
И. А. Романова³, Е. А. Назарова³, Н. И. Дедюля³,
Е. Г. Петровская³, А. Г. Байда¹, К. В. Благочинная¹,
Т. В. Качан¹, Т. А. Шалухо¹

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ АЛЛОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного
образования»²,
ГУ «Минский научно-практический центр хирургии,
трансплантологии и гематологии»³

Мезенхимальные стромальные стволовые клетки (МССК) являются уникальным объектом для разработки новых методов лечения рассеянного склероза (РС) благодаря их иммуномодулирующим свойствам, стимуляции процессов репарации и трансдифференцировки при определенных условиях в направлении клеток глии и даже нейронов. В статье представлены результаты исследования, направленного на оценку влияния пересадки аллогенных МССК на некоторые иммунологические показатели пациентов с РС. Наиболее значимые изменения иммунологического статуса наблюдались к 6 месяцам посттрансплантационного периода. После терапии с использованием аллогенных МССК не происходило выраженного ингибирования функционального состояния Т-лимфоцитов на неспецифическую стимуляцию, что указывает на функциональную состоятельность клеток иммунной системы в отношении поддержания антигенного гомеостаза.

Ключевые слова: аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, пересадка аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, рассеянный склероз.

A. S. Fedulov, M. M. Zafranskaya, A. V. Borisov, N. A. Volkova,
S. I. Krivenko, A. Yu. Adamovich, D. B. Nizhegorodova,
E. A. Primakova, A. A. Symanovich, I. A. Romanova, E. A. Nazarova,
N. I. Dedyulya, E. G. Petrovskaya, A. G. Bayda, K. V. Blagochinnaya,
T. V. Kachan, T. A. Shalukho

DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AFTER TRANSPLANTATION OF ALLOGENEIC MESENCHYMAL STEM CELLS

Mesenchymal stromal stem cells (MSSCs) are a unique object for the development of new methods for the treatment of multiple sclerosis (MS) due to their immunomodulatory properties, stimulation of repair and transdifferentiation processes under certain conditions

in the direction of glial cells and even neurons. The article presents the results of a study aimed at assessing the effect of allogeneic MSSC transplantation on some immunological parameters of patients with MS. The most significant changes in the immunological status were observed by 6 months of the post-transplantation period. After therapy with allogeneic MSSCs, there was no pronounced inhibition of the functional state of T-lymphocytes in response to nonspecific stimulation, which indicates the functional viability of immune system cells in maintaining antigenic homeostasis.

Key words: *allogenic mesenchymal stem cells, allogenic mesenchymal stem cells transplantation, multiple sclerosis.*

Мезенхимальные стромальные стволовые клетки (МССК) являются уникальным объектом для разработки новых методов лечения рассеянного склероза (РС) благодаря их иммуномодулирующим свойствам, стимуляции процессов репарации и трансдифференцировки при определенных условиях в направлении клеток глии и даже нейронов [1, 2, 6]. Результаты ряда исследований показали, что применение МССК уменьшало демиелинизацию и воспалительную клеточную инфильтрацию, а использование предварительно кондиционированных и дифференцированных МССК позволяло увеличить терапевтический эффект по сравнению с нативными МССК [7].

Результаты применения клеточной терапии с использованием аутологичных МССК (аутоМССК) у пациентов с РС указывают на эффективность и безопасность их трансплантации при этой патологии [3, 5, 8]. Эволюция клеточных технологий при РС закономерно привела к необходимости оценки влияния трансплантации аллогенных МССК (аллоМССК). Последняя обладает рядом преимуществ перед аутоМССК:

1) возможность использования аллоМССК у пациентов 3–4 декады жизни, у которых снижается собственный общий пул стволовых клеток в различных компартментах организма;

2) отсутствие ограничений в заборе клеточного биоматериала, имеющих при трансплантации аутоМССК (использование глюкокортикостероидов и других иммунодепрессантов и др.);

3) применение у пациентов, у которых не удалось получить достаточное для эффективной трансплантации количество аутоМССК из-за особенностей строения костного мозга.

Вышеуказанное становится особенно актуальным для пациентов с РС, которые, как правило, на протяжении длительного времени получают иммуносупрессивную (болезнь-модифицирующую терапию, disease-modifying therapy (DMT)): купирование обострений глюкокортикостероидами, лечение в период ремиссии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС).

Цель настоящего исследования – изучить влияние болезнь-модифицирующей терапии с применением аллоМССК на иммунологические показатели пациентов с РС.

Материал и методы исследования

Дизайн: проспективное, открытое, одноцентровое исследование.

Представлены результаты оценки динамики ряда иммунологических биомаркеров 4 пациентов с рецидивно-ремиттирующим РС. Верификация диагноза и клинической формы заболевания осуществлялись на основе критериев McDonald et al. (2018 г.) и MAGNIMS (2021 г.). Все пациенты мужчины. Медиана возраста – 35,0 + 11,4 лет. На период скрининга балл по шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS) – 3,6 [2,5; 6,0]. Исследовались также иммунологические и клеточно-морфологические показатели культур МССК жировой ткани (ЖТ) 7 доноров.

Из 7 образцов МССК ЖТ было отобрано 2 образца с наиболее высокими коэффициентами супрессии антиген-неспецифической пролиферации Т-лимфоцитов, из которых подготовлено для терапии 4 биомедицинских клеточных продукта (БМКП) (таблица 1).

Выделение мононуклеаров периферической крови (МПК). МПК выделяли из цельной венозной крови центрифугированием в течение 30 мин при 1500 об/мин при 4 °С

на градиенте плотности Histopaque-1077. МПК культивировали в полной питательной среде RPMI-1640 («Invitrogen», Великобритания), содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), 2 мМ L-глутамина, 1 % антибиотика-антимикотика. Все этапы получения и культивирования лимфоцитов проводили в стерильных условиях.

Таблица 1. Характеристика БМКП, которые использовались для терапии пациентов с РС

Пациент	К супрессии, %	Кол-во клеток, $\times 10^6$	Кол-во клеток на кг массы тела пациента
1	62,6	167,5	2,36
2	84,1	188,5	2,31
3	33,5	240	2,87
4	51,4	210	2,8

Культуральный метод. МПК пациентов с РС культивировали в концентрации 2×10^5 клеток/лунку 96-луночного круглодонного планшета в полной культуральной среде, содержащей 2,5 мкг/мл фитогемагглютинаина (ФГА, «Sigma», Германия) или 10 мкг/мл рекомбинантного миелин-олигодендроцитарного гликопротеина с аминокислотной последовательностью 1–125 (pMOG1–125, РНПЦ ТиМБ, Беларусь) в течение 6 дней (при митогенной стимуляции) и 10 дней (при миелиновой стимуляции) при 37 °С в атмосфере с 5 % содержанием CO₂. На 6-й день культивирования осуществляли замену половины культуральной среды с добавлением интерлейкина-2 (IL-2, «R&D Systems», США) в конечной концентрации 10 У/мл.

Внутриклеточная продукция γ IFN методом проточной цитофлуориметрии. ФГА- и миелин-индуцированную продукцию γ -интерферона (γ IFN) МПК оценивали через 3 дня ко-культивирования с БМКП аллоМССК. Для количественного определения уровня внутриклеточной продукции цитокинов за 4 часа до окончания культивирования добавляли 10 нг/мл форбол 12-миристат 13-ацетата («Sigma», Германия), 1 мкг/мл кальциевой соли иономицина («Cayman Chemicals», США) и 10 мкг/мл брэфелдина А («Cayman Chemicals», США) с последующим окрашиванием МПК моноклональными антителами (МКАТ) к поверхностным маркерам Т-лимфоцитов (CD3-FITC, «Beckman Coulter», США) и дальнейшей фиксацией

клеток в течение 10 мин 4 % раствором пара-формальдегида в физиологическом растворе. После отмывания клеток центрифугированием в течение 5 мин при 1500 об/мин, к МПК добавляли МКАТ γ IFN-PE («Beckman Coulter», США), разведенные в 2 % Triton X-100 («Sigma», Германия). Учет результатов проводили на проточном цитометре CytoFlex на 10 000 Т-лимфоцитов.

Метод иммуноферментного анализа. Концентрация γ IFN определялась в 3-х дневных супернатантах культур МПК пациентов с РС до пересадки аллоМССК, а также через 3 мес. и 6 мес. после клеточной терапии методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей с использованием коммерческого набора «ИФН-гамма-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, РФ). Результаты регистрировали на спектрофотометре Sunrise (Австрия) при длине волны $\lambda = 450$ нм.

Метод проточной цитофлуориметрии количественного анализа клеточного деления Т-лимфоцитов по включению CFSE. Для оценки пролиферативного ответа МПК перед культивированием клетки в концентрации 1×10^7 клеток/мл окрашивали флуоресцентным красителем карбоксифлуоресцеинсукцинилмидил эфиром (CFSE, «Sigma», Германия) в концентрации 7 μ M в 1 мл культуральной среды RPMI-1640 в течение 5 мин в темноте при комнатной температуре. Реакцию окрашивания останавливали путем 2-кратного центрифугирования в холодной полной культуральной среде, содержащей RPMI-1640 с 25 мМ HEPES, 2 мМ L-глутамина, 1 % стрептомицина-пенициллина-неомицина («Sigma», Германия) и 10 % инактивированной ЭТС («Gibco», Германия).

Регистрацию количества пролиферирующих и непролиферирующих Т-лимфоцитов осуществляли на 6-й день культивирования методом проточной цитофлуориметрии с использованием МКАТ CD3-PC7 («Beckman Coulter», США). Регистрацию результатов выполняли на проточном цитометре FC500 («Beckman Coulter», США) на 20 000 событий.

Для оценки пролиферативного ответа в соответствии с распределением флуорес-

ценции устанавливали границы популяции CD3+T-клеток среди живых лимфоцитов, в пределах которой выделяли процент непролиферирующих (CFSEhigh) и пролиферирующих (CFSElow) T-клеток. Результат регистрировали на 50 000 событий в случае.

Для характеристики степени выраженности ингибирующего влияния клеточной терапии на пролиферацию T-лимфоцитов использовали формулу расчета коэффициента супрессии пролиферативного ответа k (%):

$$k = 100 - \frac{P_{Tn+MCK} \times 100}{P_{Tn}}, \quad (1)$$

где P_{Tn+MCK} – количество пролиферирующих T-лимфоцитов в ко-культуре МПК и МСК/или после клеточной терапии аллоМСК, стимулированной митогеном, %; P_{Tn} – количество пролиферирующих T-лимфоцитов в культуре МПК, стимулированной митогеном, % [1, 2, 4].

После механического измельчения ЖТ смешивали с равным объемом 0,06 % раствора коллагеназы I типа и инкубировали 1 час. После нейтрализации фермента и 2 циклов центрифугирования клетки высевали в культуральные флаконы.

Морфологические характеристики клеток исследовали методом фазово-контрастного микрофотографирования. Жизнеспособность клеток определяли общепринятым методом по исключению трипанового синего. Для идентификации МСКК методом проточной цитофлуориметрии использовали следующую панель МКAT: CD45PC7, CD34 APC, CD 105 PE, CD90 FITC, CD13 PE, CD 9 FITC, CD 44 PE (Beckman Coulter). Загрузка образцов проводилась на проточном цитофлуориметре FACSCanto (Becton Dickinson).

Процедуру криоконсервирования проводили на программном замораживателе «Planer Biomed» (Великобритания) по программе для гемопоэтических стволовых клеток.

При подготовке БМКП контроль стерильности клеточного продукта проводили на автоматизированном анализаторе VasT/ALERT 3D (Франция) с использованием факультативно-анаэробных сред на основе стриптиказосевого бульона. В ходе исследования выполнялись тестирование на анаэробную и аэробную флору, грибковые инфекции.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета программы Statistica 8.0 («StatSoftInc.», США). Для описательной статистики исследуемых групп использовали показатели медианы, нижнего и верхнего процентилей (25 процентиль ÷ 75 процентиль). Определение статистически значимых различий между сравниваемыми группами осуществляли непараметрическими методами: U-критерий Манна-Уитни для независимых переменных и критерий Уилкоксона для зависимых групп.

Результаты и обсуждение

Фенотипические показатели лимфоцитов периферической крови у пациентов с РС в динамике посттрансплантационного периода

Определение фенотипических показателей в динамике посттрансплантационного периода проводилось у пациентов, прошедших клеточную терапию аллоМСК ЖТ в концентрации $187,0 (176,5 \div 199,3) \times 10^6$ клеток ($2,36 (2,34 \div 2,53) \times 10^6/\text{кг}$), после *in vitro* определения оптимальных иммуномодулирующих свойств клеточных культур [4]. Характеристика популяций/субпопуляций лимфоцитов периферической крови пациентов с РС через 3 и 6 месяцев после клеточной терапии представлена в таблице 2.

К 6-ти месяцам посттрансплантационного периода наблюдались наиболее значимые изменения. Они характеризовались изменением функционального статуса циркулирующих популяций лимфоцитов. Имело место снижение количества функционально незрелых «двойных позитивных» и «двойных негативных» T-лимфоцитов. Установлено также статистически значимое увеличение количества популяции T-лимфоцитов с $\gamma\delta$ T-клеточным рецептором ($\gamma\delta\text{TCR}$), экспрессирующих CD45RO^+ , что характерно при снижении цитотоксического потенциала данной минорной популяции клеток. Полученные результаты подтверждаются и снижением количества $\gamma\delta\text{TCR CD314}^+$ лимфоцитов (через 3 мес. после клеточной терапии). Известно, что NKG2D-медиаторный сигнал (CD314 (natural killer group 2 member D, NKG2D)) усиливает цитотоксичность киллер-

Таблица 2. Количество популяций/субпопуляций лимфоцитов периферической крови у пациентов с РС в динамике посттрансплантационного периода, (Me (25÷75%)), %

Фенотип лимфоцитов	Период наблюдения			p
	до клеточной терапии	3 мес. после клеточной терапии	6 мес. после клеточной терапии	
CD3 ⁺	75,5 (71,6÷79,1)	74,2 (73,1÷81,7)	77,0 (71,4÷79,7)	Статистически незначимо
CD3 ⁺ 314 ⁺	45,0 (40,3÷54,2)	44,9 (42,5÷55,1)	55,1 (40,3÷72,1)	Статистически незначимо
CD3 ⁺ 45RO ⁺	62,0 (57,2÷72,1)	62,1 (59,9÷64,7)	67,0 (63,3÷71,4)	Статистически незначимо
CD3 ⁺ 4 ⁺	53,6 (36,1÷56,9)	57,4 (33,2÷57,7)	57,9 (36,4÷63,1)	Статистически незначимо
CD3 ⁺ 8 ⁺	39,2 (30,8÷41,9)	34,1 (34,0÷39,5)	34,7 (32,5÷37,9)	Статистически незначимо
CD4 ⁺ 8 ⁺	1,28 (0,74÷2,08)	1,19 (0,67÷1,46)	0,78 (0,27÷1,04)	p ₁₋₃ = 0,043
CD4-8 ⁻	7,32 (6,47÷15,2)	6,9 (3,8÷9,44)	7,0 (5,58÷7,58)	Статистически незначимо
CD19 ⁺	8,9 (8,0÷14,0)	9,4 (8,4÷13,8)	7,8 (3,4÷12,3)	Статистически незначимо
CD56 ⁺	11,9 (6,8÷19,2)	8,9 (5,7÷22,8)	11,5 (4,7÷14,3)	Статистически незначимо
CD56 ⁺ 314 ⁺	93,1 (91,9÷95,7)	77,5 (73,7÷97,0)	92,4 (72,9÷96,8)	Статистически незначимо
CD3 ⁺ 56 ⁺	1,7 (0,1÷2,5)	1,1 (0,2÷6,7)	2,7 (0,1÷2,9)	Статистически незначимо
CD56 ⁺ 3 ⁺	9,2 (1,0÷11,4)	7,1 (3,4÷15,4)	6,9 (3,5÷14,2)	Статистически незначимо
γδT-клетки	7,2 (5,9÷15,9)	7,1 (5,0÷11,7)	6,9 (4,8÷10,1)	Статистически незначимо
γδTCR CD314 ⁺	91,6 (90,9÷96,7)	83,9 (75,6÷88,9)	93,8 (91,4÷94,7)	p ₁₋₂ = 0,046 p ₂₋₃ = 0,068
γδTCR CD45RO ⁺	56,1 (33,9÷76,8)	69,5 (44,1÷83,3)	93,7 (89,2÷94,2)	p ₁₋₂ = 0,038 p ₁₋₃ = 0,021

ных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Это предполагает определенную роль NKG2D-лиганд взаимодействия в модулировании иммунного ответа и его дисрегуляции при развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний [9].

Продукция γIFN МПК пациентов с РС в динамике посттрансплантационного периода

Для оценки способности МПК пациентов с РС продуцировать γIFN, который является основным цитокином Th1 в индукции воспалительного процесса, реализующим эффекторные механизмы клеточного иммунитета, проведена оценка его внеклеточной и внутриклеточной продукции в динамике. В табл. 3 представлена концентрация γIFN в супер-

натантах митоген/миелин-стимулированных МПК пациентов с РС после клеточной терапии БМПК аллоМССК. К 6-ти месяцам периода наблюдения наблюдалось снижение концентрации γIFN в супернатантах клеточных культур при *in vitro* стимулировании миелиновым антигеном рМОГ.

Полученные результаты подтверждены данными по митоген/миелин-индуцированной внутриклеточной продукции γIFN Т-лимфоцитами, определяемой методом проточной цитометрии (таблица 4).

Количество интерферон-продуцирующих CD3⁺γIFN⁺ клеток при миелиновой стимуляции у пациентов с РС также снижалось к 6-ти месяцам периода наблюдения. Обращает на себя внимание и снижение количества CD3⁺γIFN⁺ лимфоцитов при неспецифиче-

Таблица 3. Концентрация γ IFN в супернатантах митоген/миелин-стимулированных МПК пациентов с РС после терапии с использованием аллогенных МССК, (Ме (25÷75%)), пг/мл

Условия культивирования	Период наблюдения			p
	до клеточной терапии	3 мес. после клеточной терапии	6 мес. после клеточной терапии	
ФГА	1707,5 (1555,5÷1736,0)	1640,0 (1170,1÷1700,5)	1693,5 (1520,5÷1763,0)	$p_{1-2} = 0,068$
рМОГ ₁₋₁₂₅	2,5 (1,6÷4,35)	2,32 (2,14÷4,47)	2,05 (1,34÷1,98)	$p_{2-3} = 0,048$

Примечание: ФГА – культивирование в присутствии 2,5 мкг/мл ФГА; рМОГ₁₋₁₂₅ – культивирование в присутствии 10 мкг/мл рекомбинантного миелин-олигодендроцитарного гликопротеина МОГ.

Таблица 4. Внутриклеточная митоген/миелин-стимулированная продукция γ IFN Т-лимфоцитами (количество CD3+ γ IFN+ клеток) пациентов с РС после клеточной терапии аллоМССК, (Ме (25÷75%)), %

Условия культивирования	Период наблюдения			p
	до клеточной терапии	3 мес. после клеточной терапии	6 мес. после клеточной терапии	
ФГА	43,9 (15,14÷73,9)	16,06 (7,03÷40,04)	26,5 (10,04÷49,04)	$p_{1-2} = 0,038$ $p_{1-3} = 0,043$
рМОГ ₁₋₁₂₅	7,83 (6,2÷20,2)	7,03 (3,9÷17,2)	5,1 (4,9÷15,7)	$p_{1-3} = 0,048$

Примечание: ФГА – культивирование в присутствии 2,5 мкг/мл ФГА; рМОГ₁₋₁₂₅ – культивирование в присутствии 10 мкг/мл рекомбинантного миелин-олигодендроцитарного гликопротеина.

ской стимуляции поликлональным митогеном к 3-м месяцам посттрансплантационного периода, что может оказывать влияние на противоинфекционную защиту со стороны иммунной системы.

С учетом разработанного алгоритма мониторинга оценки эффективности клеточной терапии проведена оценка фенотипического состава МПК, внутри- и внеклеточной миелин-индуцированной продукции γ IFN и митоген-стимулированной пролиферации Т-лимфоцитов у пациентов с РС через 3 и 6 месяцев после клеточной терапии БМПК аллоМССК. Наиболее значимые изменения наблюдались к 6-и месяцам посттрансплантационного периода и характеризовались снижением количества функционально незрелых «двойных позитивных» и «двойных негативных» Т-лимфоцитов и снижением цитотоксической направленности Т-лимфоцитов с $\gamma\delta$ Т-клеточным рецептором, характеризующейся увеличением количества клеток, экспрессирующих CD45RO⁺ в сочетании со снижением количества $\gamma\delta$ TCR CD314⁺ лимфоцитов. Выявленные изменения в количестве CD314-позитивных Т-лимфоцитов с $\gamma\delta$ Т-клеточным рецептором у пациентов с РС после терапии аллоМССК предполагают определенную роль NKG2D-

лиганд взаимодействия в модулировании иммунного ответа при развитии хронического воспалительного процесса.

У пациентов с РС в течение 6-ти месяцев после клеточной терапии аллоМССК не происходит выраженного ингибирования функционального состояния Т-лимфоцитов на неспецифическую стимуляцию, что характеризует функциональную состоятельность клеток иммунной системы в отношении поддержания антигенного гомеостаза.

Следовательно, предварительные результаты оценки воздействия клеточной терапии с использованием БМПК аллоМССК на иммунологические показатели пациентов с РС позволяют предполагать, что МССК могут применяться для патогенетической терапии данного заболевания.

Литература

1. Зафранская, М. М. Эффект мезенхимальных стволовых клеток при клеточной терапии рассеянного склероза / М. М. Зафранская, А. С. Федуров, Ю. Е. Демидчик. – Минск: Беларус. навука, 2016. – 213 с.
2. Иммунологический мониторинг пациентов с рассеянным склерозом после аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток / М. М. Зафранская, Д. Б. Нижегородова, М. Ю. Юркович [и др.] // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 5. – С. 284–289.

3. *Клеточная терапия рассеянного склероза* / А. С. Федулов [и др.]. – Минск: НиктаграфиксПлюс, 2018. – 242 с.

4. *Метод клеточной терапии рассеянного склероза: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.12.2013* / сост. А. С. Федулов, М. М. Зафранская, Я. М. Мотузова [и др.]. – Минск, 2013. – 11 с.

5. *Сравнительная оценка эффективности однократного и курсового применения аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в терапии рассеянного склероза* / А. С. Федулов, А. В. Борисов, М. М. Зафранская [и др.] // Рус. мед. журн. Мед. обозрение. – 2019. – № 4(II). – С. 54–58.

6. *Auletta, J. Emerging roles for multipotent, bone marrow-derived stromal cells in host defense* / J. Auletta, R. Deans, A. Bartholomew // *Blood*. – 2012. – Vol. 23, № 119. – P. 1801–1809. – doi: 10.1182/blood-2011-10-384354.

7. *Gugliandolo, A. Mesenchymal Stem Cells in Multiple Sclerosis: Recent Evidence from Pre-Clinical to Clinical Studies* / A. Gugliandolo, P. Bramanti, E. Mazzon // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(22). – P. 8662. – doi: 10.3390/ijms21228662.

8. *Mansilla, M. J. Paving the way towards an effective treatment for multiple sclerosis: advances in cell therapy* / M. J. Mansilla [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2021. – Vol. 18, № 6. – P. 1353–1374. – doi: 10.1038/s41423-020-00618-z.

9. *Stojanovic, A. The NKG2D/NKG2DL Axis in the Crosstalk Between Lymphoid and Myeloid Cells in Health and Disease* / A. Stojanovic, M. P. Correia, A. Cerwenka // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 827–841. – doi: 10.3389/fimmu.2018.00827.

References

1. *Zafranskaya, M. M. Effekt mezenhimalnyh stvolovyh kletok pri kletочноj terapii rasseyannogo skleroza* / M. M. Zafranskaya, A. S. Fedulov, U. E. Demidchik. – Минск: Belaruskaya navuka, 2016. – 213 с.

2. *Immunologičeskij monitoring pacientov s rasseyannym sklerozom posle autologičnoj transplantacii mezenhimal'nyh stvolovyh kletok* / M. M. Zafranskaya, D. B. Nizhegorodova, M. U. Yurkevich [et al.] // *Immunologiya*. – 2015. – Т. 36, № 5. – С. 284–289.

3. *Kletochnaya terapiya rasseyannogo skleroza* / A. S. Fedulov [et al.] – Минск: NiktagrafiksPlyus, 2018. – 242 с.

4. *Metod kletочноj terapii rasseyannogo skleroza: instrukcija po primeneniyu: utv. M-vom zdravoochr. Resp. Belarus' 27.12.2013* / sost. A. S. Fedulov, M. M. Zafranskaya, Ya. M. Motuzova [et al.]. – Минск, 2013. – 11 с.

5. *Sravnitel'naya ocenka effektivnosti odnokratnogo i kursovogo primeneniya autologičnoj transplantacii mezenhimalnyh stvolovyh kletok v terapii rasseyannogo skleroza* / A. S. Fedulov, A. V. Borisov, M. M. Zafranskaya [et al.] // *Rus. med. zhurn. Med. obozrenie*. – 2019. – № 4(II). – С. 54–58.

6. *Auletta, J. Emerging roles for multipotent, bone marrow-derived stromal cells in host defense* / J. Auletta, R. Deans, A. Bartholomew // *Blood*. – 2012. – Vol. 23, № 119. – P. 1801–1809. – doi: 10.1182/blood-2011-10-384354.

7. *Gugliandolo, A. Mesenchymal Stem Cells in Multiple Sclerosis: Recent Evidence from Pre-Clinical to Clinical Studies* / A. Gugliandolo, P. Bramanti, E. Mazzon // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(22). – P. 8662. – doi: 10.3390/ijms21228662.

8. *Mansilla, M. J. Paving the way towards an effective treatment for multiple sclerosis: advances in cell therapy* / M. J. Mansilla [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2021. – Vol. 18, № 6. – P. 1353–1374. – doi: 10.1038/s41423-020-00618-z.

9. *Stojanovic, A. The NKG2D/NKG2DL Axis in the Crosstalk Between Lymphoid and Myeloid Cells in Health and Disease* / A. Stojanovic, M. P. Correia, A. Cerwenka // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 827–841. – doi: 10.3389/fimmu.2018.00827.

Поступила 14.02.2023 г.