

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права  
УДК 616.858-08-039.34:602.9]-074(043.3)

**ЧИЖИК**  
**Вероника Александровна**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
БИМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА  
ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Минск, 2025

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

**Научный руководитель** **Пономарев Владимир Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты** **Смычек Василий Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации»

**Рушкевич Юлия Николаевна**, доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник неврологического отдела государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

**Оппонирующая организация** учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 21 октября 2025 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.11 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел.: +375 (17) 302-16-21, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ сентября 2025 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.10.11,  
кандидат медицинских наук, доцент



И.В. Жевнеронок

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – это хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание, которое приводит к тяжелым двигательным нарушениям, социальным ограничениям и инвалидизации пациентов.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире БП страдают более 6 млн человек, причем прогнозируется рост их количества к 2030 году до 8,7–9,3 млн человек. Процент пациентов с БП моложе 50 лет составляет от 4 до 15% всех случаев данной нозологической формы [National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2024], а связанные с ней финансовые убытки системы здравоохранения велики [С. Kruse, A. Lipinski, M. Verheyen, 2024; A. Wijers, A. Ravi, S. M. A. A. Evers, 2024].

В основе патогенеза БП лежит формирование замкнутого круга, в котором запускают и усиливают друг друга процессы нейродегенерации и нейровоспаления. Поиск патогенетического лечения, позволяющего регулировать данные процессы, – приоритетная задача современных исследований [С. Fang, P. Hernandez, K. Liow, 2023; S. Nim, D. M. O’Hara, C. Corbi-Verge, 2023]. Применение биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (ММСК) рассматривается как многообещающее направление в разработке терапии, способной изменить течение БП. Механизм терапевтического действия данного БМКП при БП обоснован в наибольшей степени наличием паракринной активности [P. Tambe, V. Undale, A. Sanap, 2024] и сложных механизмах иммуномодуляции, запускаемых ММСК [С. Giacomini, С. Granéli, R. Hicks, F. Dazzi, 2023].

Экспериментальные исследования БМКП на основе ММСК на моделях паркинсонического синдрома продемонстрировали положительный эффект [M. Salama, M. Sobh, M. Emam, 2017; Dandan Chen, Wenyu Fu, Wenxin Zhuang, 2017; М. М. Зафранская, Д. Б. Нижегородова, Н. Е. Алейникова, 2019]. Первые результаты клинического этапа собственного исследования указывают на наличие положительного влияния БМКП на клинические проявления БП в краткосрочном периоде наблюдения [В. В. Пономарев и соавт., 2020], однако до настоящего времени не получены ответы на важнейшие вопросы о рациональном использовании БМКП при данном заболевании. В их числе: оценка эффективности и безопасности лечения БП с помощью БМКП на основе ММСК костного мозга в долгосрочном периоде наблюдения, составляющем более 1 месяца от момента первой инъекции взвеси клеток, объективизация индивидуальных различий в эффективности проводимой терапии и анализ факторов, способных влиять на их формирование, а также поиск оптимальной схемы применения БМКП с рассмотрением персонализированного подхода.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Связь работы с научными программами (проектами)

Исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями научной деятельности в Республике Беларусь в рамках заданий: 1) 2.62 «Определение риска быстрого прогрессирования болезни Паркинсона» Государственной программы научных исследований «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» на 2016–2020 годы (срок выполнения: 2019–2020 гг., № госрегистрации 20190441); 2) 1.4 «Разработать алгоритм прогнозирования течения неврологических заболеваний (рассеянный склероз, воспалительные полиневропатии, болезнь Паркинсона) у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19)» Государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина» (срок выполнения: 2021–2023 гг., № госрегистрации 20210704).

**Цель исследования:** повысить эффективность лечения болезни Паркинсона с использованием клеточных технологий путем оптимизации применения биомедицинского клеточного продукта.

### Задачи исследования:

1. Оценить динамику моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона, изменения в качестве жизни, а также динамику концентрации противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 в сыворотке крови пациентов после первого курса терапии с применением биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга и пациентов группы сравнения, получивших плацебо, в долгосрочном периоде наблюдения (до 12 месяцев после первого введения).

2. Определить критерии эффективности применения биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона в долгосрочном периоде наблюдения.

3. Оценить динамику моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона после второго курса терапии с применением биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в долгосрочном периоде наблюдения (до 6 месяцев после введения).

4. Оценить безопасность применения биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона в долгосрочном периоде наблюдения.

5. Провести анализ полученных результатов и обосновать целесообразность курсового применения биомедицинского клеточного

продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона.

**Объект исследования:** пациенты с болезнью Паркинсона.

**Предмет исследования:** биомедицинский клеточный продукт на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга.

### **Научная новизна**

На основании новых данных, собранных при оценке моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона, изменений в качестве жизни, концентрации противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 в сыворотке крови пациентов после применения биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в динамике, а также сравнительного анализа представленных клинико-лабораторных показателей с результатами пациентов группы сравнения, получавших плацебо, впервые получены сведения о влиянии биомедицинского клеточного продукта на клинические проявления заболевания и иммунологические характеристики пациентов в долгосрочном периоде наблюдения.

Доказаны эффективность и безопасность использования биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона в долгосрочном периоде наблюдения.

Впервые предложены клинические критерии эффективности применения биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона в долгосрочном периоде наблюдения.

Показаны преимущества повторного применения биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга. Впервые научно обоснован целесообразный минимальный временной интервал между курсами лечения болезни Паркинсона с применением биомедицинского клеточного продукта.

Таким образом, впервые научно обосновано курсовое применение биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга представляет собой эффективный в долгосрочном периоде

наблюдения метод лечения болезни Паркинсона с положительным эффектом не менее 6 месяцев после первого курса терапии, что имеет клинико-лабораторное обоснование, заключающееся в положительной динамике моторных и немоторных симптомов заболевания, характерных изменениях качества жизни, а также в обратной корреляции динамики моторных симптомов и концентрации интерлейкина-10 в сыворотке крови пациентов.

2. Индивидуальная эффективность курса лечения с использованием биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при болезни Паркинсона в долгосрочном периоде варьирует и, согласно разработанным клиническим критериям эффективности, в большинстве случаев носит умеренный характер.

3. Повторный курс применения биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга позволяет повысить эффективность данного метода лечения болезни Паркинсона, так как имеет сходный с первым курсом клинический эффект, что в совокупности замедляет прогрессирование заболевания на более протяженный срок. При этом курсовое применение биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга обладает удовлетворительной безопасностью в долгосрочном периоде наблюдения.

#### **Личный вклад соискателя**

Совместно с научным руководителем определена тема, цель и задачи исследования. Анализ литературы, патентно-информационный поиск по теме исследования произведены соискателем самостоятельно. Автор лично выполнила отбор пациентов для исследования, сбор анамнестических и катанестических данных, забор крови из локтевой вены у пациентов до использования клеточного продукта и в долгосрочном периоде наблюдения. За период наблюдения соискателем проведено 6-10 приемов каждого пациента. Совместно с сотрудниками кафедры неврологии и нейрохирургии ИПКиПКЗ УО «БГМУ» проведено тестирование всех пациентов с помощью комплекса клинико-неврологических и нейропсихологических шкал для оценки моторных и немоторных симптомов. Соискатель принимала активное участие в осуществлении курсов лечения с применением биомедицинского клеточного продукта: осуществляла курацию пациентов в условиях стационара, ассистировала при заборе костного мозга, интраназальных и внутривенных инъекциях клеточной суспензии. Анализ, обобщение материалов, статистическую обработку результатов, оформление разделов диссертации и автореферата соискатель выполняла самостоятельно.

Формулирование выводов проведено совместно с научным руководителем исследования. Вклад соискателя в написание научных статей составляет: 100% [4–А], не менее 75% [1–А, 2–А, 3–А], до 50% [11–А, 12–А].

### **Апробация диссертации и информация об использовании результатов**

Результаты диссертационного исследования неоднократно доложены на областных, республиканских и международных научных мероприятиях: областной научно-практической конференции с международным участием «Интервенционная неврология» (г. Минск, 2020), заседании Совета молодых ученых БелМАПО «Весенние чтения» (г. Минск, 2021), IV Международной научно-практической конференции в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов «Хронические патологические состояния в неврологии: реалии, перспективы и юридические аспекты» (г. Санкт-Петербург, 2021), сессии молодых ученых в рамках конференции «Вейновские чтения – 2021» (г. Москва, 2021) международных конгрессах Европейской Академии Неврологии (EAN) (г. Париж, 2020; г. Вена, 2021 и 2022; г. Будапешт, 2023), международных конгрессах Общества Двигательных Расстройств (MDS) (г. Мадрид, 2022; г. Копенгаген, 2023). Автор представила полученные данные на научно-практической конференции с международным участием «Будущее неврологии» (г. Казань, 2020), где работа была отмечена почетным призом третьей степени, а также на международном обучающем семинаре «Открытый Медицинский Институт» (г. Зальцбург, 2023), с присуждением диплома за лучшую презентацию клинического случая.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения Республики Беларусь и в учебный процесс на кафедре неврологии и нейрохирургии ИПКиПКЗ УО «БГМУ» (7 актов внедрения, 2 акта об использовании рационализаторского предложения).

### **Опубликованность результатов диссертации**

По теме проведенного диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах и сборниках научных трудов, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (3,5 авторских листа) и 2 печатные работы в иностранных научных изданиях, 4 тезиса докладов и материалов конференций. Получен 1 патент. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана на русском языке, состоит из перечня сокращений, введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, списка использованных источников, приложений. Объем диссертации составляет

90 страниц машинописного текста. Работа включает 23 таблицы и 8 рисунков. Список использованных источников содержит 234 библиографические записи (42 русскоязычных и 192 иностранных) и 12 публикаций соискателя. Приложения занимают 26 страниц.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Материал и методы исследования

**Клиническая характеристика пациентов.** В исследовании приняли участие 36 пациентов с БП, из них 22 мужчины и 14 женщин, медиана возраста составила 53,0 [47,0; 63,0] года, длительность заболевания – 6,0 [5,0; 7,0] лет, тяжесть по шкале Хен и Яра – 2,0 [2,0; 3,0] стадия. У 25 пациентов (69,4%) определена ригидно-дрожательная форма заболевания, 10 пациентов (27,8%) имели акинетико-ригидную форму, 1 пациент (2,8%) – преимущественно дрожательную. У всех участников исследования до первого введения, согласно классификации темпов прогрессирования БП, установлен быстрый либо умеренный темп прогрессирования заболевания, со сменой стадий не менее чем 1 раз в 5 лет.

Распределение участников по группам осуществлено методом рандомизации с достижением эквивалентности по полу, возрасту и длительности заболевания. В основную группу (ОГ), участники которой получили лечение с применением БМКП на основе ММСК, вошли 23 пациента (м:ж – 14:9). Медиана возраста составила 52,0 [45,0; 60,0] года, длительность заболевания – 6,0 [4,5; 7,0] лет. Из них в основную группу 1 (ОГ1) вошли 13 пациентов, которым проведен один курс терапии с использованием БМКП. Соотношение по полу в данной группе составило м:ж – 7:6, медиана возраста – 53,0 [45,0; 57,0] года, длительность заболевания – 6,0 [4,0; 7,0] лет. В основную группу 2 (ОГ2) включено 10 пациентов ОГ, прошедших повторный курс лечения с применением БМКП через 9-36 месяцев после первого курса терапии. Соотношение по полу в представленной группе м:ж – 7:3, медиана возраста – 50,0 [45,0; 62,0] года, длительность заболевания – 5,0 [5,0; 7,5] лет. Группу сравнения (ГС) составили 13 пациентов (м:ж – 8:5) с диагнозом БП, получивших лечение с применением плацебо. Медиана возраста – 58 [49,0; 66,0] лет, длительность заболевания – 6,0 [5,0; 7,0] лет. Статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания между группами не выявлено ( $p > 0,05$  согласно тесту Краскела–Уоллиса, U-критерию Манна–Уитни).

Суточная доза противопаркинсонических препаратов (ППП) в пересчете на леводопу являлась сопоставимой для обеих групп, медиана для ОГ составила 800,0 [675,0; 1162,5] мг, для ГС – 675,0 [300,0; 1050,0] мг.

Обследование пациентов на этапе отбора как для первого, так и для второго курса терапии с применением БМКП включало сбор жалоб и анамнеза, неврологический осмотр с тестированием по разделу III унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества двигательных расстройств (UPDRS) в периодах выключения (off-период) и включения (on-период), оценку соматического статуса, анализ данных нейровизуализации, общеклинические исследования, анализы крови на сифилис, гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), осмотр оториноларинголога, другие исследования по показаниям. Диагноз БП установлен в соответствии с общепризнанными критериями (UK Brain Bank, 1992). Тяжесть БП оценена по шкале Хен и Яра (1967).

Критерии включения: диагноз БП; тяжесть заболевания по шкале Хен и Яра – 2,0-3,0 стадия; положительный ответ на лечение препаратами леводопы; длительность заболевания не более 10 лет; возраст  $\leq 70$  лет.

Критерии невключения: заболевания с синдромом паркинсонизма и паркинсонизм-плюс; тяжелые сопутствующие заболевания; аутоиммунные и онкологические заболевания в анамнезе; острый/декомпенсированный хронический воспалительный процесс носовых пазух, полости рта; положительный результат тестов на наличие ВИЧ, гепатитов В и С, сифилиса; когнитивный дефицит (Монреальская когнитивная оценка)  $< 26$ ; психические расстройства, депрессия выраженной степени; алкоголизм, наркомания; беременность, лактация.

**Дизайн исследования:** рандомизированное, маскированное, плацебо-контролируемое, проспективное, продольное в параллельных группах.

Первый курс терапии БП с применением БМКП на основе ММСК проведен пациентам ОГ (ОГ1+ОГ2) двумя методами: А) системный (внутривенный) метод введения: суммарную дозу клеток  $44,0 [28,9; 55,3] \times 10^6$  ( $0,5-1,0$  млн/кг) вводили в  $10,0$  мл приготовленной суспензии внутривенно медленно в два-три этапа с интервалом 7 дней. Б) метод тандемного введения: инъекция взвеси клеток в дозе  $10,0 [10,0; 12,6] \times 10^6$  клеток в общем объеме  $5,0$  мл взвеси осуществлялась трансназально билатерально, затем с интервалом 7 дней однократно либо двукратно производилось внутривенное введение БМКП в дозе  $41,0 [26,0; 67,9] \times 10^6$  клеток в  $10,0$  мл приготовленной суспензии [9–А]. Итого, у 17 пациентов применен тандемный метод введения, у 6 – системный. Пациентам ГС тандемным методом осуществлялось введение 0,9% физиологического раствора (плацебо). Второй курс БМКП на основе ММСК проведен 10 пациентам ОГ (ОГ2) через 9–36 месяцев после первого введения взвеси клеток тандемным методом в дозе  $10,0 [10,0; 10,0] \times 10^6$  для интраназальной инъекции и  $40,9 [35,5; 64,9] \times 10^6$  клеток для внутривенного введения [9–А].

Осуществлена оценка соматического и неврологического статуса пациентов и концентрации интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови за сутки до первой инъекции БМКП (Д0) и в динамике через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев (М1, М3, М6, М9, М12). Для ОГ2 дополнительно выполнялся соматический и неврологический мониторинг перед началом второго курса применения БМКП (Д2-0) и через 1, 3, 6 месяцев после него (М2-1, М2-3, М2-6). Выраженность моторных проявлений БП оценивали по разделу III UPDRS в off- и on-периодах. Выраженность немоторных симптомов оценена с помощью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HDRS), шкалы сонливости Эпворта (ESS), шкалы немоторных симптомов (NMSS), индекса качества сна Питтсбурга (PSQI). С помощью опросника качества жизни при болезни Паркинсона (PDQ – 39) проведен мониторинг качества жизни (КЖ) пациентов. Изучение профиля безопасности БМКП на основе ММСК в долгосрочном периоде наблюдения проведено путем активного опроса пациентов на плановых приемах, оценки контрольных данных лабораторных и инструментальных методов исследования, анализа факторов, способных коррелировать с уровнем эффективности БМКП на основе ММСК при БП.

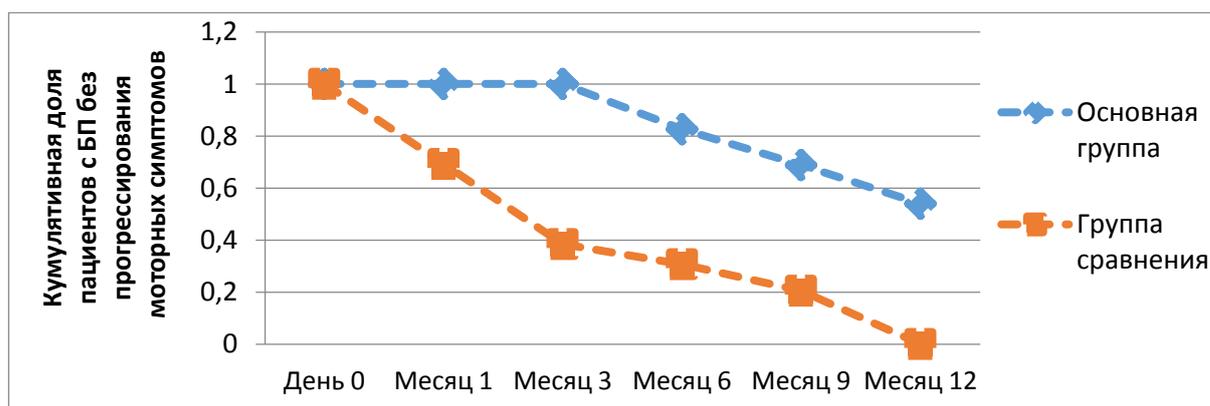
**Статистическая обработка данных** осуществлена с использованием прикладных программ MS Excel, Statistica 8. Показатели описательной статистики представлены в виде медианы Me, процентилей Q25-Q75. Определение статистической значимости различий выполнено с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни для двух независимых групп, Вилкоксона для зависимых групп, дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса для нескольких независимых групп. Статистическая значимость подтверждалась при  $p < 0,05$ . Для определения наличия связи признаков выполнен ранговый корреляционный анализ Спирмена. Кумулятивная доля пациентов с прогрессированием моторных симптомов БП оценена с применением таблиц дожития и множительных оценок Каплана–Майера.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

**Клиническая эффективность применения БМКП на основе ММСК при БП в долгосрочном периоде наблюдения.** При оценке моторных симптомов по разделу III UPDRS у пациентов ОГ отмечено статистически значимое уменьшение их выраженности через 1 ( $Me_{off}=31,0$  [23,0; 40,0],  $p=0,0001$ ,  $Me_{on}=22,0$  [13,0; 30,0],  $p=0,0002$ ), 3 ( $Me_{off}=30,0$  [25,0; 39,0],  $p=0,0003$ ,  $Me_{on}=21,0$  [13,0; 30,0]  $p=0,001$ ), 6 ( $Me_{off}=30,0$  [25,0; 38,0],  $p=0,004$ ,  $Me_{on}=21,0$  [15,0; 29,0]  $p=0,008$ ) месяцев после первого введения взвеси клеток по сравнению с результатами, полученными в Д0 в off-периоде (35,0 [27,0; 49,0]) и в on-периоде (24,0 [16,0; 33,0]). При анализе двигательных нарушений по простествии 9 ( $p_{off}=0,16$ ;  $p_{on}=0,25$ ) и 12 ( $p_{off}=0,23$ ;  $p_{on}=0,69$ ) месяцев изменения являлись статистически незначимыми. В ГС зафиксировано статистически

значимое нарастание моторных симптомов в точках М3 (33,0 [29,0; 40,0],  $p=0,01$ ), М6 (33,0 [32,0; 41,0],  $p=0,003$ ), М9 (35,0 [31,5; 41,0],  $p=0,003$ ), М12 (=37,0 [33,5; 42,0],  $p=0,002$ ) в off-периоде и в точках М6 (=31,0 [24,0; 36,0],  $p=0,02$ ), М9 (=29,5 [23,5; 34,5],  $p=0,01$ ), М12 (29,5 [24,5; 34,0],  $p=0,002$ ) в on-периоде относительно Д0 ( $Me_{off}=28,0$  [27,0; 33,0],  $Me_{on}=25,0$  [17,0; 29,0]), что закономерно для естественного течения БП.

Прогрессирование двигательных проявлений БП считается достоверным при увеличении суммы баллов по III части UPDRS на 4 и выше. Данные о доле пациентов с БП без прогрессирования моторных симптомов в долгосрочном периоде наблюдения представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Кумулятивная доля пациентов с БП без прогрессирования моторных симптомов в долгосрочном периоде наблюдения после первого применения БМКП на основе ММСК/плацебо**

Анализ данного параметра в ОГ и ГС выявил статистически значимые различия ( $p_{\text{ЛОГ-РАНГ}}=0,047$ ), свидетельствующие о замедлении прогрессирования моторных нарушений у пациентов, получавших БМКП.

При оценке влияния терапии с применением БМКП на основе ММСК на эмоциональное состояние пациентов с БП, в ОГ отмечено статистически значимое улучшение настроения в точках М1 (7,0 [4,0; 8,0],  $p=0,002$ ), М3 (7,0 [4,0; 10,0],  $p=0,007$ ), М6 (9,0 [3,0; 11,0],  $p=0,008$ ) в сравнении с Д0 (11,0 [6,0; 15,0]), в точках М9, М12 отличия статистически незначимы ( $p>0,05$ ). В ГС нарастание суммы баллов по HDRS относительно Д0 (8,0 [4,0; 12,0]) зафиксировано в точке М6 (11,0 [6,0; 15,0],  $p=0,04$ ), в остальных точках отличия незначимы ( $p>0,05$ ).

У пациентов ОГ выявлено статистически значимое снижение суммы баллов по NMSS шкале через 1 (7,0 [5,0; 11,0],  $p=0,001$ ), 3 (6,0 [4,0; 10,0],  $p=0,002$ ) и 6 (7,0 [5,0; 12,0],  $p=0,03$ ) месяцев в сравнении с Д0 (12,0 [6,0; 14,0]). В ГС нарастание немоторных симптомов БП относительно Д0 (7,0 [6,0; 12,0]) зафиксировано в точке М9 (9,0 [7,0; 12,5],  $p=0,02$ ). Статистически незначимы изменения сумм баллов по PSQI и ESS в течение 12 месяцев наблюдения в ОГ и ГС ( $p>0,05$ ).

В ОГ выявлено достоверное улучшение КЖ через 1 ( $p=0,002$ ), 3 ( $p=0,002$ ), 6 ( $p=0,02$ ), 9 ( $p=0,03$ ) месяцев относительно Д0. В точке М12 значимые различия суммарного индекса (СИ) КЖ по сравнению с Д0 отсутствовали ( $p=0,30$ ). Улучшение наблюдалось в сферах мобильности, бытовой активности и эмоционального благополучия, стигматизации, телесного дискомфорта ( $p<0,05$ ). В ГС статистически значимые изменения СИ КЖ отсутствовали ( $p\geq 0,05$ ). Данные отражены на рисунке 2.

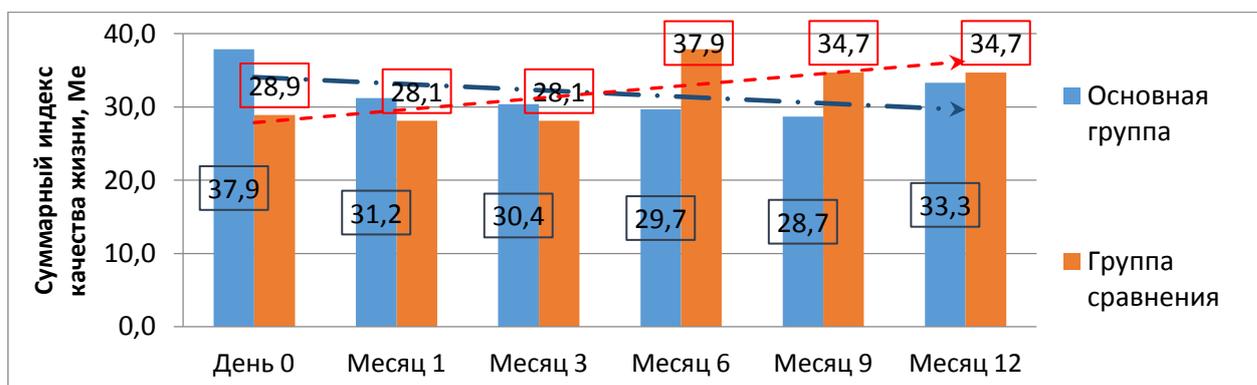


Рисунок 2 – Динамика СИ КЖ у пациентов с БП в долгосрочном периоде наблюдения после первого применения БМКП на основе ММСК/плацебо (Ме)

**Лабораторные изменения в долгосрочном периоде терапии БП с применением БМКП на основе ММСК/плацебо.** Анализ концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови на Д0 не выявил статистически значимых различий между ОГ и ГС ( $p=0,65$ ). В течение 12 месяцев наблюдения для совокупности пациентов ОГ не выявлено статистически значимых различий ( $p>0,05$ ) ни в одной из точек относительно Д0 и при попарном сравнении. В ГС значимое снижение уровня ИЛ-10 зафиксировано в точке М12 ( $p=0,03$ ). Сведения представлены на рисунке 3.

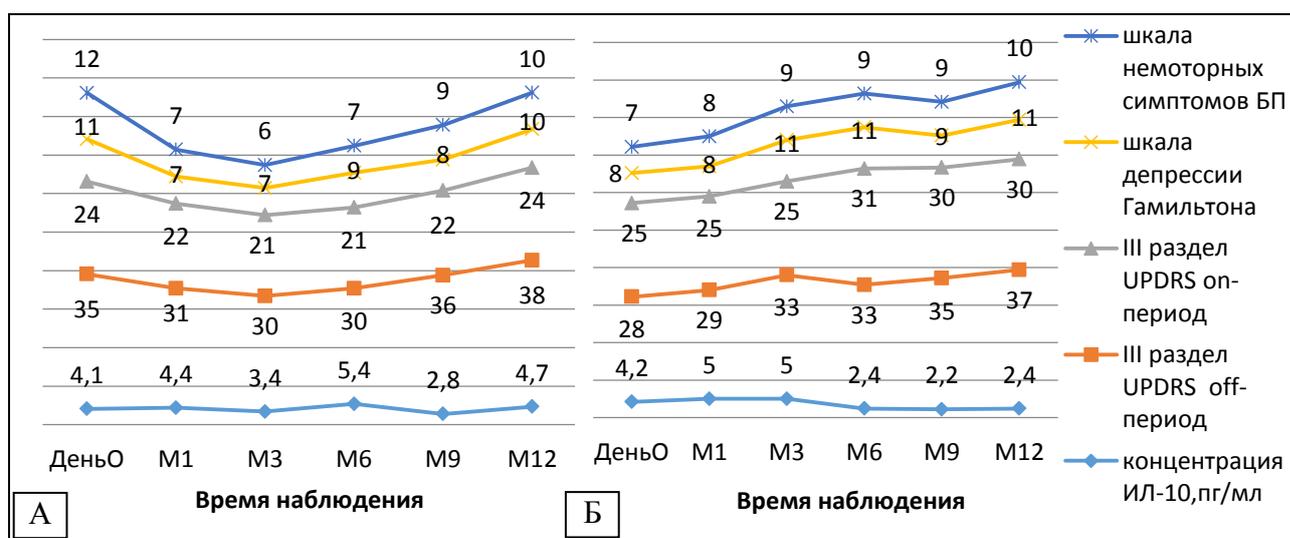


Рисунок 3 – Динамика моторных и немоторных симптомов БП, концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови в течение 12 месяцев после применения БМКП на основе ММСК(Ме) – А / плацебо (Ме) – Б

В ОГ выделены 8 пациентов с наиболее выраженным клиническим улучшением, с различием суммы баллов по III разделу UPDRS в off- и/или on-периоде на 4 и более в двух соседних точках наблюдения. Установлено, что уровни ИЛ-10 между данными точками статистически значимо повышались ( $p=0,012$ ), что указывает на наличие корреляции между степенью снижения выраженности моторных симптомов и повышением концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с БП после применения БМКП.

С учетом полученных результатов **разработаны клинические критерии эффективности курса лечения с применением БМКП на основе ММСК в долгосрочном периоде:** 1) увеличение моторной активности пациента с БП в течение не менее 6 месяцев, соответствующее снижению суммы баллов на 4 и более при оценке по III разделу UPDRS в off-периоде в сравнении с результатами на Д0; 2) отсутствие прогрессирования моторных нарушений через 12 месяцев после первого введения суспензии ММСК, выраженное в отсутствии повышения либо повышении менее чем на 4 балла суммы баллов по III разделу UPDRS в off- и on-периодах в сравнении с результатами на Д0; 3) уменьшение депрессивных проявлений в течение не менее 6 месяцев, при их наличии до применения БМКП; 4) снижение выраженности немоторных симптомов БП в течение не менее 6 месяцев, при их наличии до применения БМКП; 5) отсутствие повышения доз принимаемых ППП.

Высокой эффективности применения БМКП ( $\geq 75\%$ ) у пациента с БП соответствует выполнение критерия № 5 и 3 и более критериев из № 1-4; умеренной эффективности ( $\geq 50\%$ ) – критерия № 5 плюс 2 критерия из № 1-4; низкой ( $\geq 25\%$ ) – критерия № 5 плюс 1 критерия из № 1-4; о неэффективности лечения свидетельствует невыполнение критериев № 1-4, вне зависимости от соблюдения критерия № 5 ( $< 25\%$ ). При наличии у пациента лишь моторных симптомов БП либо двигательных симптомов только совместно с нарушением настроения согласно HDRS либо с немоторными симптомами согласно NMSS высокоэффективно в долгосрочном периоде применение БМКП при выполнении критериев № 1, 2, 5, умеренно эффективно – № 1 или № 2 при соблюдении критерия № 5. Итого, у 22% пациентов ОГ отмечена высокая эффективность терапии, у 52% – умеренная, у 17% – низкая, 9% не получили эффекта.

**Сравнение клинической эффективности первого и повторного курсов терапии БП с применением БМКП на основе ММСК в долгосрочном периоде наблюдения.** У пациентов ОГ1 выявлено статистически значимое уменьшение выраженности моторных симптомов в точках М1 ( $p=0,005$ ), М3 ( $p=0,008$ ) и М6 ( $p=0,049$ ) в off-периоде и М1 ( $p=0,005$ ), М3 ( $p=0,03$ ) в on-периоде в сравнении с Д0, при отсутствии статистически значимых изменений в точках М9 и М12 ( $p>0,05$ ). В ОГ2 после первой инъекции взвеси ММСК в off-периоде достоверное улучшение

зафиксировано в точках М1 ( $p=0,005$ ), М3 ( $p=0,009$ ), М6 ( $p=0,04$ ), в он-периоде – при осмотрах в М1 ( $p=0,01$ ), М3 ( $p=0,02$ ), М6 ( $p=0,01$ ), М9 ( $p=0,02$ ) по сравнению с Д0. После второго курса применения БМКП в ОГ2 зафиксировано статистически значимое снижение суммы баллов по разделу III UPDRS в точках М2-1 ( $Me_{off}=31,5$  [24,0; 38,0],  $p=0,005$ ;  $Me_{on}=30,0$  [26,0; 41,0],  $p=0,01$ ), М2-3 ( $Me_{off}=31,5$  [28,0; 40,0],  $p=0,007$ ;  $Me_{on}=26,5$  [21,0; 29,0],  $p=0,01$ ), М2-6 ( $Me_{off}=36,0$  [27,0; 40,0],  $p=0,04$ ;  $Me_{on}=23,5$  [19,0; 31,0],  $p=0,02$ ) по сравнению с Д2-0 ( $Me_{off}=38,5$  [34,0; 46,0];  $Me_{on}=30,0$  [26,0; 41,0]).

На осмотре М1 эмоциональное состояние у пациентов ОГ1 ( $p=0,03$ ) и ОГ2 ( $p=0,02$ ) статистически значимо улучшилось относительно Д0, равно как и через 3 месяца в ОГ1 ( $p=0,01$ ) и 6 месяцев в ОГ2 ( $p=0,04$ ). В точках М9, М12 изменения статистически незначимы в обеих группах ( $p>0,05$ ). После второго курса применения БМКП в ОГ2 уменьшение депрессивных проявлений относительно Д2-0 (7,5 [5,0; 11,0]) отмечено в точке М2-3 (4,0 [3,0; 6,0],  $p=0,01$ ). У пациентов ОГ1 и ОГ2 выявлено статистически значимое уменьшение суммы баллов по NMSS через 1 ( $p_{ог1}=0,03$ ,  $p_{ог2}=0,02$ ) и 3 ( $p_{ог1}=0,04$ ,  $p_{ог2}=0,01$ ) месяца после первого курса применения БМКП на основе ММСК. В точках М6, М9, М12 различия статистически незначимы относительно Д0 ( $p>0,05$ ). В ОГ2 зафиксировано статистически значимое уменьшение немоторных проявлений БП в точке М2-6 (5,5 [2,0; 10,0],  $p=0,04$ ) в сравнении с Д2-0 (6,0 [2,0; 12,0]).

Статистически значимых отличий по клинической эффективности первый и повторный курс лечения не имели.

**Безопасность применения БМКП на основе ММСК в долгосрочном периоде наблюдения.** Общее количество нежелательных явлений (НЯ) в долгосрочном периоде наблюдения после первого курса терапии составило 22% для ОГ и 31% для ГС. В ОГ2 после второго курса лечения с применением БМКП в течение 6 месяцев наблюдения после введения взвеси ММСК зарегистрирован 1 случай НЯ (10%). Во всех случаях НЯ не отмечено связи с применением БМКП, а их частота не превышала среднюю частоту в популяции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Установлено наличие долгосрочного положительного эффекта биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, применяемого в рамках одного курса терапии, на динамику моторных и немоторных симптомов болезни Паркинсона, заключающегося в улучшении двигательной функции, эмоционального фона настроения, уменьшении

выраженности немоторных симптомов длительностью не менее 6 месяцев и в отсутствии клинических признаков прогрессирования заболевания через 12 месяцев от дня первого введения клеточной суспензии согласно III разделу унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества двигательных расстройств, шкале немоторных симптомов болезни Паркинсона, шкале Гамильтона для оценки депрессии. Так, зафиксировано статистически значимое уменьшение выраженности моторных симптомов у пациентов основной группы через 1 ( $p=0,0001$ ), 3 ( $p=0,0003$ ) и 6 ( $p=0,004$ ) месяцев после применения биомедицинского клеточного продукта по сравнению с результатами, полученными за день до первого введения клеточной взвеси в off-периоде и спустя 1 ( $p=0,0002$ ), 3 ( $p=0,001$ ), 6 ( $p=0,008$ ) месяцев в on-периоде, а при анализе двигательных нарушений по простествии 9 ( $p_{\text{off}}=0,16$ ;  $p_{\text{on}}=0,25$ ) и 12 ( $p_{\text{off}}=0,23$ ;  $p_{\text{on}}=0,69$ ) месяцев статистически значимых изменений по отношению к данным, полученным за день до инициации лечения, не выявлено. Отмечены статистически значимое уменьшение депрессивных проявлений и снижение выраженности немоторных симптомов у пациентов основной группы спустя 1 ( $p_{\text{HDRS}}=0,002$ ;  $p_{\text{NMSS}}=0,001$ ), 3 ( $p_{\text{HDRS}}=0,007$ ;  $p_{\text{NMSS}}=0,002$ ), 6 ( $p_{\text{HDRS}}=0,008$ ;  $p_{\text{NMSS}}=0,03$ ) месяцев от даты первой инъекции взвеси клеток, не обнаруживаемые спустя 9 и 12 месяцев наблюдения ( $p>0,05$ ) [1–А; 3–А; 4–А; 6–А; 7–А; 11–А].

Полученные результаты подтверждаются характерными изменениями качества жизни участников основной группы, а именно достоверным снижением суммарного индекса качества жизни через 1 ( $p=0,002$ ), 3 ( $p=0,002$ ), 6 ( $p=0,02$ ), 9 ( $p=0,03$ ) месяцев после первого введения клеточной взвеси и отсутствием статистически значимых различий по простествии 12 ( $p=0,30$ ) месяцев наблюдения [4–А].

Установлено наличие корреляции между значимым снижением выраженности моторных симптомов и повышением уровня противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 в сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона после применения биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга ( $p=0,012$ ), что подтверждает важность иммуномодулирующего действия мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в терапии данного заболевания. Повышение концентрации интерлейкина-10 в сыворотке крови у пациента с болезнью Паркинсона после использования данного биомедицинского клеточного продукта может рассматриваться как дополнительный показатель эффективности его применения [2–А].

У пациентов группы сравнения отмечено статистически значимое усиление двигательных нарушений спустя 3 ( $p=0,01$ ), 6 ( $p=0,003$ ), 9

( $p=0,003$ ), 12 ( $p=0,002$ ) месяцев в off-периоде и через 6 ( $p=0,02$ ), 9 ( $p=0,01$ ), 12 ( $p=0,002$ ) месяцев в on-периоде, отсутствие достоверных отличий суммарного индекса качества жизни через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев по сравнению с данными на Д0 ( $p>0,05$ ), а также статистически значимое снижение концентрации интерлейкина-10 спустя 12 месяцев после введения плацебо ( $p=0,025$ ) [1–А; 3–А; 4–А; 6–А; 7–А; 11–А].

2. Предложены клинические критерии эффективности курса лечения с применением биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в долгосрочном периоде [4–А]:

1) Увеличение моторной активности пациента с болезнью Паркинсона в течение не менее 6 месяцев, соответствующее снижению суммы баллов на 4 и более при оценке по III разделу унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества двигательных расстройств в периоде выключения в сравнении с результатами, полученными в день, предшествующий первому введению взвеси аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток.

2) Отсутствие прогрессирования моторных нарушений через 12 месяцев после первого введения суспензии аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, выраженное в отсутствии повышения либо повышении менее чем на 4 балла суммы баллов при оценке по III разделу унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества двигательных расстройств в периодах выключения и включения в сравнении с результатами, полученными в день, предшествующий первому введению клеточной взвеси.

3) Уменьшение депрессивных проявлений согласно шкале Гамильтона в течение не менее 6 месяцев, при их наличии до применения биомедицинского клеточного продукта.

4) Снижение выраженности немоторных нарушений согласно шкале немоторных симптомов болезни Паркинсона в течение не менее 6 месяцев, при их наличии до применения биомедицинского клеточного продукта.

5) Отсутствие повышения доз принимаемых противопаркинсонических препаратов.

Высокая эффективность ( $\geq 75\%$ ) терапии соответствует выполнению критерия № 5 и трех и более критериев из № 1-4, умеренная эффективность ( $\geq 50\%$ ) – критерия № 5 и 2 критерия из № 1-4, низкая эффективность ( $\geq 25\%$ ) – критерия № 5 плюс 1 критерия из № 1-4, неэффективность лечения ( $\leq 25\%$ ) соответствует невыполнению критериев № 1-4, вне зависимости от соблюдения критерия № 5. При наличии у пациента лишь моторных симптомов заболевания либо двигательных нарушений совместно только

с депрессивными проявлениями либо немоторными симптомами болезни Паркинсона высокоэффективным в долгосрочном периоде рекомендовано считать применение биомедицинского клеточного продукта при реализации критериев № 1, 2, 5, умеренно эффективным – № 1 либо № 2 при соблюдении критерия № 5. Опираясь на данные критерии, выявлено, что индивидуальная клиническая эффективность курса лечения с применением биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга варьирует и в большинстве случаев (52%) является умеренной [4–А].

3. Долгосрочный клинический эффект повторного курса лечения болезни Паркинсона с применением биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга заключается в положительном воздействии на моторные и немоторные проявления заболевания и сопоставим с эффектом, развивающемся при первом использовании биомедицинского клеточного продукта. Так, при анализе данных пациентов, получивших второй курс данного лечения, отмечено статистически значимое уменьшение суммы баллов по III разделу унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона по простествии 1 ( $p_{\text{off}}=0,005$ ;  $p_{\text{on}}=0,01$ ), 3 ( $p_{\text{off}}=0,007$ ;  $p_{\text{on}}=0,01$ ), 6 ( $p_{\text{off}}=0,04$ ;  $p_{\text{on}}=0,02$ ) месяцев, а также достоверное улучшение эмоционального фона через 3 месяца ( $p=0,01$ ) и уменьшение числа немоторных проявлений через 6 месяцев ( $p=0,04$ ) в сравнении с днем накануне инициации повторного курса лечения [1–А; 3–А; 8–А].

Общее количество нежелательных явлений в долгосрочном периоде наблюдения у пациентов основной группы соизмерно числу нежелательных явлений в группе сравнения, что в процентном соотношении эквивалентно 22% и 31% соответственно. Большинство нежелательных явлений связано с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой. В краткосрочном и долгосрочном периодах наблюдения после второго курса использования биомедицинского клеточного продукта не зафиксированы нежелательные явления, связанные с введением клеточной суспензии [3–А; 5–А; 12–А].

Таким образом, повторный курс применения биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга позволяет повысить общую эффективность данного метода лечения болезни Паркинсона, так как способствует торможению прогрессирования клинических признаков заболевания на более длительный временной отрезок [1–А; 3–А; 8–А].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Применение биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга модифицирует течение болезни Паркинсона в долгосрочном

периоде и может быть рекомендовано для внедрения в профильные учреждения Министерства здравоохранения Республики Беларусь, в состав которых включены специализированные неврологические отделения, с целью повышения эффективности лечения данного заболевания [9–А; 10–А].

При планировании лечения болезни Паркинсона с использованием биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга следует учитывать, что снижение выраженности моторных и немоторных симптомов заболевания длится не менее 6 месяцев с последующим постепенным их возвращением к исходному уровню через 9-12 месяцев после первой инъекции клеточной взвеси. Для обеспечения положительного клинического эффекта на срок более 12 месяцев целесообразно рассмотреть возможность проведения повторных курсов применения данного биомедицинского клеточного продукта [9–А].

Спустя 6-12 и более месяцев после осуществления первого курса терапии с применением биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга рекомендовано оценить ее эффективность в долгосрочном периоде согласно клиническим критериям. Решение вопроса о целесообразности проведения повторного курса терапии с использованием биомедицинского клеточного продукта рекомендовано проводить в индивидуальном порядке с учетом полученных сведений. Пациентам, имевшим высокую и умеренную клиническую эффективность первого курса данного лечения, рационально проведение повторных курсов терапии. При получении информации о неэффективности первого курса использования биомедицинского клеточного продукта у пациента согласно предложенным клиническим критериям эффективности и отсутствию данных о заражении пациента коронавирусной инфекцией COVID-19 в течение 12 месяцев от момента забора костного мозга оправдан персонифицированный подход с рассмотрением возможностей альтернативных методов лечения.

При планировании терапии с применением биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при болезни Паркинсона следует информировать пациентов о необходимости избегать заражения острыми респираторными инфекциями на этапе подготовки и в течение 12 месяцев после проведения данного вида лечения для достижения наилучшего результата.

Полученные результаты исследования также могут быть внедрены в учебный процесс на кафедрах медицинских учреждений образования с целью повышения квалификации врачей различных специальностей.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь

1–А. Влияние клеточной терапии на динамику моторных симптомов болезни Паркинсона в долгосрочном периоде наблюдения / В. А. Чижик, А. В. Бойко, Н. Е. Алейникова, В. В. Пономарев // Медицинские новости. – 2022. – № 4. – С. 16–19.

2–А. Динамика ИЛ-10 в сыворотке крови в долгосрочном периоде клеточной терапии болезни Паркинсона / В. А. Чижик, В. В. Пономарев, Г. И. Иванчик, Д. Б. Нижегородова, М. М. Зафранская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 52–60.

3–А. Чижик, В. А. Эффективность и безопасность первичного и повторного курсов терапии болезни Паркинсона аутологичными мезенхимальными стромальными клетками в долгосрочном периоде / В. А. Чижик, М. М. Селицкий, В. В. Пономарев // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 68–78.

4–А. Чижик, В. А. Прогнозирование эффективности терапии аутологичными мезенхимальными стромальными клетками у пациентов с болезнью Паркинсона / В. А. Чижик // Медицинские новости. – 2024. – № 1. – С. 39–45.

### Материалы конференций и тезисы докладов

5–А. Observations of negative impact of COVID-19 on Parkinson's disease / V. A. Chyzyk, A. V. Boika, V. V. Ponomarev, M. M. Sialitski, O. A. Bahamaz // European Journal of Neurology. – 2021. – Vol. 28, suppl. 1 [Abstracts of the 7th Congress of the European Academy of Neurology, Virtual, 2021]. – P. 470.

6–А. Динамика моторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона в посттрансплантационном периоде терапии аутологичными мезенхимальными стволовыми клетками / В. А. Чижик, А. В. Бойко, Н. Е. Алейникова, В. В. Пономарев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 2, прил. [Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : тез. докл. XX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Минск, 17 сент. 2021 г.]. – С. 97–100.

7–А. Chyzyk, V. Assessment of non-motor symptoms of Parkinson's disease in the long-term follow-up after the cell therapy / V. Chyzyk, A. Boika, V. Ponomarev // Movement Disorders. – 2022 – Vol. 37, suppl. 2 [2022 International Congress, Madrid, Spain, 15–18 Sept. 2022 : abstr.]. – URL: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/assessment-of-non-motor-symptoms-of->

parkinsons-disease-in-the-long-term-follow-up-after-the-cell-therapy (date of access: 20.11.2024).

8–А. Chyzhyk, V. Assessment of non-motor symptoms of Parkinson's disease after the repeated courses of the autologous stem cell therapy / V. Chyzhyk, A. Boika, V. Ponomarev // Movement Disorders. – 2023. – Vol. 38, suppl. 1 [2023 International Congress, Copenhagen, Denmark, 27–31 Aug., 2023 : abstr.]. – URL: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/assessment-of-non-motor-symptoms-of-parkinsons-disease-after-the-repeated-courses-of-the-autologous-stem-cell-therapy> (date of access: 20.11.2024).

#### **Инструкция по применению**

9–А. Метод клеточной терапии болезни Паркинсона : инструкция по применению № 159-1219 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26 дек. 2019 г. / авт.: Пономарев В. В., Зафранская М. М., Бойко А. В., Кривенко С. И., Нижегородова Д. Б., Алейникова Н. Е., Дедюля Н. И., Бузук Е. С., Примакова Е. А., Петровская Е. Г., Назарова Е. А., Чижик В. А. ; учреждение-разраб.: Белорус. мед. акад. последиплом. образования, Мин. науч.-практ. центр хирургии, трансплантологии и гематологии. – Минск, 2019. – 8 с.

#### **Патент на изобретение**

10–А. Патент на изобретение ЕА202100003А1 20220531 МПК [8] А61К 35/28, [8] А61К 9/10, [8] А61П 25/16. Способ клеточной терапии пациента с болезнью Паркинсона : № 202100003 : заявлено 18.11.2020 : опубл. 22.02.2024 / Пономарев В. В., Бойко А. В., Алейникова Н. Е., Чижик В. А. ; заявители: Пономарев В. В., Бойко А. В., Алейникова Н. Е., Чижик В. А. – 3 с.

#### **Статьи в зарубежных (англоязычных) журналах**

11–А. Mesenchymal stem cells in Parkinson's disease: Motor and nonmotor symptoms in the early posttransplant period / A. Boika, N. Aleinikava, V. Chyzhyk, M. Zafranskaya, D. Nizheharodava, V. Ponomarev // Surgical Neurology International. – 2020. – Vol. 11. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7771400/pdf/SNI-11-380.pdf> (date of access: 20.11.2024).

12–А. Post-COVID worsening of a Parkinson's disease patient / A. V. Boika, M. M. Sialitski, V. A. Chyzhyk, V. V. Ponomarev, E. G. Fomina // Clinical Case Reports. – 2021. – Vol. 9, № 7. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8259921/pdf/CCR3-9-e04409.pdf> (date of access: 20.11.2024).

## РЭЗІЮМЭ

**Чыжык Вераніка Аляксандраўна**

### **Клініка-лабараторнае абгрунтаванне курсавога прымянення біямедыцынскага клетачнага прадукту пры хваробе Паркінсона**

**Ключавыя словы:** аўталагічныя мультыпатэнтныя мезенхімальныя страмальныя клеткі, хвароба Паркінсона, маторныя і нематорныя сімптомы, эфектыўнасць прымянення біямедыцынскага клетачнага прадукту, доўгатэрміновы перыяд

**Мэта даследавання:** павысіць эфектыўнасць лячэння хваробы Паркінсона з выкарыстаннем клетачных тэхналогій шляхам аптымізацыі прымянення біямедыцынскага клетачнага прадукту.

**Метады даследавання:** інтэрвенцыйны клінічны з далейшым назіраннем, лабараторны і статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Вызначана наяўнасць доўгатэрміновага станоўчага эфекту біямедыцынскага клетачнага прадукту на аснове аўталагічных мультыпатэнтных мезенхімальных страмальных клетак касцявога мозга на дынаміку маторных і нематорных сімптомаў хваробы Паркінсона не менш за 6 месяцаў пасля першага курсу тэрапіі. Вызначана наяўнасць зваротнай карэляцыі дынамікі маторных сімптомаў і канцэнтрацыі інтэрлейкіну-10 у сываратцы крыві пацыентаў. Распрацаваны клінічныя крытэрыі эфектыўнасці курсу лячэння з прымяненнем дадзенага біямедыцынскага клетачнага прадукту пры хваробе Паркінсона ў доўгатэрміновым перыядзе. Вызначана, што паўторны курс прымянення біямедыцынскага клетачнага прадукту дае магчымасць павысіць агульную эфектыўнасць метаду лячэння хваробы, таму што садзейнічае тармажэнню клінічных прыкмет прагрэсавання захворвання на больш працяглы тэрмін.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя дадзеныя могуць быць укараненыя ў працу неўралагічных аддзяленняў устаноў аховы здароўя і навучальны працэс устаноў адукацыі.

**Галіна прымянення:** неўралогія.

## РЕЗЮМЕ

**Чижик Вероника Александровна**

### **Клинико-лабораторное обоснование курсового применения биомедицинского клеточного продукта при болезни Паркинсона**

**Ключевые слова:** аутологичные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, болезнь Паркинсона, моторные и немоторные симптомы, эффективность применения биомедицинского клеточного продукта, долгосрочный период

**Цель исследования:** повысить эффективность лечения болезни Паркинсона с использованием клеточных технологий путем оптимизации применения биомедицинского клеточного продукта.

**Методы исследования:** интервенционный клинический с последующим наблюдением, лабораторный и статистический.

**Полученные результаты и их новизна.** Установлено наличие долгосрочного положительного эффекта биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на динамику моторных и немоторных симптомов болезни Паркинсона не менее 6 месяцев после первого курса терапии. Установлено наличие обратной корреляции динамики моторных симптомов и концентрации интерлейкина-10 в сыворотке крови пациентов. Разработаны клинические критерии эффективности курса лечения с применением данного биомедицинского клеточного продукта при болезни Паркинсона в долгосрочном периоде. Установлено, что повторный курс применения биомедицинского клеточного продукта позволяет повысить общую эффективность метода лечения, так как способствует торможению клинических признаков прогрессирования заболевания на более длительный срок.

**Рекомендации по использованию:** полученные данные могут быть внедрены в работу неврологических отделений учреждений здравоохранения и учебный процесс учреждений образования.

**Область применения:** неврология.

## SUMMARY

### **Chyzyk Veranika Aliaksaudrauna** **Clinical and laboratory rationale for the course use** **of a biomedical cell product in Parkinson's disease**

**Key words:** autologous multipotent mesenchymal stem cells, Parkinson's disease, motor and non-motor symptoms, efficacy of biomedical cell product, long-term period

**Objective of the research:** to improve the effectiveness of cell-based treatment of Parkinson's disease by optimizing the biomedical cell product usage.

**Research methods:** interventional clinical with follow-up, laboratory and statistical.

**The results obtained and their novelty.** The presence of a long-term positive effect on the dynamics of motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease at least 6 months after the first course of the stem cell therapy has been established. The presence of an inverse correlation between the dynamics of motor symptoms and the concentration of interleukin-10 in blood serum of the patients has been established. Clinical criteria for the effectiveness of a course of treatment with use of the biomedical cell product based on autologous multipotent mesenchymal stem cells for Parkinson's disease in the long-term period have been developed. It has been established that a repeated course of the biomedical cell product increases the overall effectiveness of this method of treatment, since it helps to inhibit clinical signs of the disease progression for a longer period.

**Applying recommendations:** the obtained data can be implemented in the work of healthcare organizations and the educational process in educational institutions.

**Field of application:** neurology.

Подписано в печать 10.09.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,31. Тираж 60 экз. Заказ 635.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.