

# Стволовые клетки для терапии нейродегенерации

Р.А. Полтавцева<sup>1,2,\*</sup>, Е.В. Свирцевская<sup>1,2,3</sup>, В.М. Чиков<sup>1</sup>, Н.В. Бобкова<sup>4</sup>, Г.Т. Сухих<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
- <sup>2</sup> Сколковский институт науки и технологий, Россия, 121205, Москва, Большой бульвар, 30, стр. 1
- <sup>3</sup> ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Россия, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
- <sup>4</sup> ГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», Россия, 142290, Московская область, г. Пушкино, ул. Институтская, 3

\* Адрес для корреспонденции: [rmpol@mail.ru](mailto:rmpol@mail.ru), [r\\_poltavtseva@oparina4.ru](mailto:r_poltavtseva@oparina4.ru)

## Аннотация

Регенеративная медицина является бурно развивающейся областью биомедицины, направленной на восстановление поврежденных тканей и органов. Перспективные направления исследований включают создание искусственных органов, разработку биоматериалов, персонализированную медицину при сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических заболеваниях, сахарном диабете и многих других патологиях. Однако существенным препятствием на пути широкого внедрения регенеративной медицины в клиническую практику являются проблемы, связанные с иммунологическими реакциями, этическими вопросами и масштабированием технологий.

Использование стволовых клеток (СК), выделяемых ими органелл, в том числе малых внеклеточных везикул (мВВ), биологически активных соединений является альтернативным методом для лечения заболеваний, в терапии которых существующие традиционные методы лечения малоэффективны. Клеточная терапия на основе мезенхимальных, эмбриональных, нейральных и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток рассматривается как перспективный подход в лечении нейродегенеративных заболеваний, распространенность которых растет в связи с увеличением продолжительности жизни населения. Интерес к трансплантации мВВ объясняется не только их малыми размерами по сравнению с клетками, что облегчает их распространение в организме реципиента, но и сходством эффектов с действием материнских клеток. В данном обзоре приведены экспериментальные данные по анализу использования СК и их продуктов для терапии и профилактики нейродегенеративных заболеваний.

**Ключевые слова:** мезенхимальные, эмбриональные стволовые клетки, экзосомы, сфероиды, органоиды мозга, старение, нейродегенеративные заболевания

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 23-13-00035.

**Для цитирования:** Полтавцева Р.А., Свирцевская Е.В., Чиков В.М., Бобкова Н.В., Сухих Г.Т. Стволовые клетки для терапии нейродегенерации. *Регенерация органов и тканей*. 2024;2(3):14–32. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-2-14-32>

Поступила 18.06.2024

Обработана 22.08.2024

Принята к публикации 08.09.2024

# Stem cells for therapy of neurodegeneration

Rimma A. Poltavtseva<sup>1,2,\*</sup>, Elena V. Svirshchevskaya<sup>1,2,3</sup>, Vladimir M. Tchikov<sup>1</sup>,  
Natalia V. Bobkova<sup>4</sup>, Gennady T. Sukhikh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V. I. Kulakov, Russia, 117997, Moscow, Oparina str., 4

<sup>2</sup> Skolkovo Institute of Science and Technology, Russia, 121205, Moscow, Bolshoy Blvd, 30 p. 1

<sup>3</sup> Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of RAS, Russia, 117997, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 16/10

<sup>4</sup> Institute of Cell Biophysics of RAS, Russia, 142290, Moscow region, Pushchino, Institutskaya str., 3

\* Correspondence address: [rimpol@mail.ru](mailto:rimpol@mail.ru), [r\\_poltavtseva@oparina4.ru](mailto:r_poltavtseva@oparina4.ru)

## Annotation

Regenerative medicine is an advanced field of biomedicine aimed at repairing damaged tissues and organs. Promising areas of research include the creation of artificial organs, the development of biomaterials and personalized medicine in the treatment of cardiovascular, neurodegenerative, oncological diseases, diabetes mellitus, and many others. Researchers face challenges related to immunological reactions, ethical issues, and technology scaling. Stem cells (SC) and their products, including small extracellular vesicles (sEV), are promising tools for the therapy of diseases that are currently difficult to treat with the existing approaches. Cell therapy based on mesenchymal, embryonic, neural, and induced pluripotent SC is a promising method for the treatment of neurodegenerative diseases, the prevalence of which is increasing due to an increase in life expectancy of the population. The interest in sEV is explained by the fact that the effect of sEV transplantation is comparable to that of maternal cells, and their small size gives them obvious advantages in distribution throughout the recipient's body. This review provides experimental and clinical data on the use of SC and their products for the treatment of neurodegenerative diseases and their prevention.

**Keywords:** mesenchymal, embryonic stem cells, neurodegeneration, extracellular vesicles, exosomes, spheroids, brain organoids, neurodegenerative diseases

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Funding:** the work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-13-00035.

**For citation:** Poltavtseva R.A., Svirshchevskaya E.V., Tchikov V.M., Bobkova N.V., Sukhikh G.T. Stem cells for therapy of neurodegeneration. *Tissue and organ regeneration*. 2024;2(3):14–32. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-2-14-32>

Received 18.06.2024

Revised 22.08.2024

Accepted 08.09.2024

## Список сокращений:

БА — болезнь Альцгеймера

ИПСК — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

КМ-МСК — мезенхимальные стволовые клетки, полученные из костного мозга

МСК — мезенхимальные стволовые клетки

НСК — нейральные стволовые клетки

ЦНС — центральная нервная система

ЭСК — эмбриональные стволовые клетки

## Введение

Интерес к регенеративной медицине, в том числе к клеточной терапии, в лечении нейродегенеративных заболеваний растет, что обусловлено как недостаточно эффективным лечением этих заболеваний, так и увеличением их распространенности, связанной с увеличением продолжительности жизни населения [1]. К основным нейродегенеративным заболеваниям относят болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз [1, 2]. При БА наблюдается значительное ухудшение памяти на фоне гибели нейронов, белок-предшественник бета-амилоида расщепляется специфическими ферментами с образованием изоформ, которые агрегируют с образованием нейротоксичных олигомеров, повреждающих мембраны нейральных клеток, что приводит к когнитивным нарушениям. В процессе старения организма клетки микроглии, астроциты и олигодендроциты формируют в мозге очаги воспаления, что способствует развитию БА [3].

Основными структурами мозга, страдающими при БА, являются гиппокамп и неокортекс. В отличие от большинства областей мозга взрослых млекопитающих, зубчатая извилина гиппокампа содержит нейральные стволовые клетки (НСК), которые обладают способностью генерировать новые нейроны — процесс, называемый нейрогенезом. С возрастом интенсивность нейрогенеза падает [2, 4], что коррелирует со снижением экспрессии даблкортина (DCX) — белка, экспрессируемого клетками — предшественниками нейронов и незрелыми нейронами в корковых структурах эмбрионов и взрослом организме [5]. Исследования на животных моделях БА и других нейродегенеративных заболеваний, а также при старении показывают, что целенаправленное воздействие на нейрогенез может улучшить когнитивную функцию.

Болезнь Паркинсона также является хроническим нейродегенеративным заболеванием, являющимся результатом дисфункции экстрапирамидной моторной системы и сниженной выработки дофамина в черной субстанции, что приводит к прогрессирующей гибели нейронов [6]. Боковой амиотрофический склероз — еще одно нейродегенеративное заболевание, при котором происходит поражение двигательных нейронов, что приводит к параличу и последующей атрофии мышц [7]. Терапия нейродегенеративных заболеваний

традиционными методами лечения недостаточно эффективна [8]. Имеющиеся препараты позволяют лишь замедлить прогрессирование болезни. В последние десятилетия проводятся многочисленные исследования с применением стволовых клеток и их продуктов с целью оценить возможность их использования для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Значительная гибель нейронов при нейродегенеративных заболеваниях часто является необратимым процессом, например при боковом амиотрофическом склерозе, приводящем к гибели больного. Более перспективным направлением, с нашей точки зрения, является превентивная защита нейронов от гибели. Как правило, БА обнаруживается у людей старше 65 лет [9], но существует и ранняя семейная форма болезни Альцгеймера, связанная с генетическими мутациями в генах *PS1*, *PS2* и *APP* [10].

Болезнь Паркинсона также чаще всего диагностируется у пациентов старше 65 лет, а боковой амиотрофический склероз — в возрасте 58–60 лет [11]. Последние данные показывают, что к 2050 году распространенность нейродегенеративных заболеваний удвоится в Европе и утроится во всем мире [9–11].

Приведенные данные показывают, что процесс нейродегенерации после 60 лет уже может приобрести необратимую форму. Превентивное лечение желательно начинать за 10–20 лет до этого возраста, что может предупредить развитие клинической формы. Однако, в настоящее время отсутствуют препараты и методы такой превентивной терапии. СК и их продукты потенциально могли бы стать основой для разработки такой терапии.

Наибольший интерес исследователей и врачей привлекают мезенхимальные стволовые клетки (МСК).

## Мезенхимальные стволовые клетки

МСК впервые были охарактеризованы в конце 1960-х годов как фибробластоподобные клетки, полученные из костного мозга и обладающие мультипотенциалом дифференцировки и самообновления. Иерархически МСК представляют собой постнатальные негемопоэтические стволовые клетки, которые могут быть выделены не только из костного мозга, но также из других тканей, например жировой ткани, ткани пла-

центы, периферической крови, из вартонова студня пупочного канатика, а также из пульпы зуба человека [12] и других тканей.

МСК происходят из мезодермы, однако исследования показали, что МСК могут быть дифференцированы в клетки глии и нейроны, по этой причине исследователи полагают, что МСК могут служить источником нервных клеток для потенциальной клеточной заместительной и/или стимулирующей терапии при нейродегенеративных заболеваниях [13, 14].

Многочисленные исследования показали, что МСК обладают низкой иммуногенностью за счет сниженной экспрессии молекул МНС I класса на их мембранах [15]. Однако на некоторых МСК уровень экспрессии может быть и достаточно высоким. С другой стороны, уровень экспрессии МНС I класса важен в том случае, если МСК выживают в организме хозяина в течение длительного времени. Многочисленные исследования на животных показали накопление МСК в легких при внутривенном введении [16–19], где клетки задерживаются в капиллярах и вскоре погибают (рис. 1). Leibacher и соавт. продемонстрировали быстрое разрушение и апоптоз МСК, полученных из костного мозга (КМ-МСК), после внутривенного введения мышам [18]. Furlani и соавт. выявили 25–40%-ную смертность у мышей, которым вводили различные дозы МСК [19]. В то же время многочисленные работы демонстрируют безопасность внутривенных инъекций МСК людям, что связано с меньшей плотностью МСК при пересчете на площадь капилляров [20–22]. При этом большая часть введенных МСК разрушается в капиллярах, что объясняет, почему в тканях регистрируется лишь небольшое количество МСК [23].

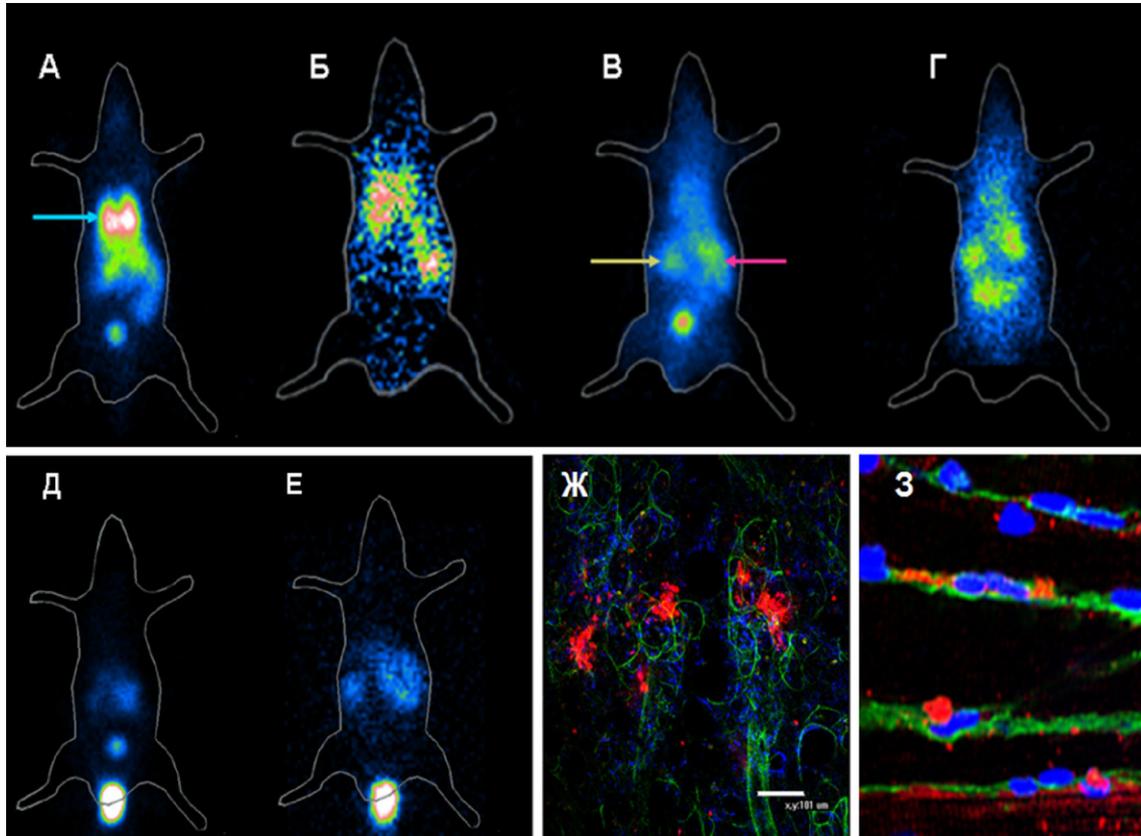
Нами было проведено специальное исследование по распределению МСК, нагруженных технецием-99m или флуоресцентным красителем, после внутривенного введения крысам. Через сутки основная доля (70%) метки находилась в легких, 17% регистрировалось в печени, 11% — в селезенке и 3% — в мочевом пузыре. Через 48 ч 67% МСК оставались в легких и 33% — в печени. При локальном введении МСК 94% метки регистрировалось в месте введения как через 24 часа, так и через 48 часов (рис. 1).

В ранних клинических исследованиях была обнаружена низкая терапевтическая эффек-

тивность МСК при внутривенном введении, и дальнейшие исследования были проведены методами локальных, например интрамиокардиальных, инъекций МСК [24] или путем целенаправленной доставки, например в артерию поджелудочной железы [25]. Было обнаружено, что использование этих методов приводит к массовой гибели МСК после инъекции, клеточная смерть МСК была вызвана некрозом при механической травме или гипоксическим микроокружением, а также индукцией апоптоза МСК при контакте, например, с клетками-киллерами и их последующим поглощением макрофагами.

Тем не менее в настоящее время в клинике используют внутривенный и/или локальный способы введения МСК. Наиболее востребованными являются КМ-МСК [26]. Так, компания Mesoblast производит аллогенные и аутологичные КМ-МСК (препарат Рионсил, Rexlemestrol-L), и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США одобрило в 2024 г. заявку компании Mesoblast на применение препарата у детей с острой реакцией «трансплантат против хозяина», резистентных к стероидам (<https://tinyurl.com/2wj9kcrz>). Компания Vericel получила сертификат FDA на применение препарата КМ-МСК Ixmyelocel-T для лечения прогрессирующей сердечной недостаточности (VCEL press release, May 10, 2017; <https://vcel.com>). В настоящее время проходят клинические исследования применения как аллогенных, так и аутологичных МСК для терапии остеоартроза коленного сустава, цирроза печени, ишемического инсульта и других заболеваний [27–30]. МСК получают из вартонова студня пупочного канатика, ткани плаценты, жировой ткани, костного мозга и могут вводить как локально, так и внутривенно.

Два клинических исследования оценивали эффект МСК терапии бокового амиотрофического склероза. В европейском исследовании NCT02166021 оценивали способ введения, безопасность и клиническую эффективность трансплантации МСК у пациентов с активным и прогрессирующим рассеянным склерозом. Пациенты получали интратекальные или внутривенные ( $10^6$ /кг) инъекции МСК. Продолжительность исследования составила 14 месяцев. Серьезных проблем, связанных с безопасностью лечения, выявлено не было. Терапия вызвала кратковременный положительный эффект,



**Рис. 1.** Распределение МСК у крыс при внутривенном и подкожном введении. Крысам Wistar вводили МСК, нагруженные технецием-99m (А, Б) или раствор изотопа без клеток (В, Г) внутривенно в хвостовую вену или локально подкожно в основание хвоста (Д, Е). Компьютерная томография проведена на 24 ч (А, В, Д) и 48 ч (Б, Г, Е). Голубой стрелкой отмечены легкие, красной – печень, желтой – почки. В другом эксперименте крысам вводили внутривенно МСК, меченные PKH26 (красный), через 2 ч также внутривенно вводили крысиные IgG-FITC (зеленый), ещё через час крыс усыпляли, далее проводили конфокальную микроскопию криосрезов легких крыс (Ж, З). Ядра клеток дополнительно окрашивали красителем Хехст (синий). Показаны разрушенные МСК в легких (Ж) и фрагменты МСК при прохождении капилляров (З) (Фрагменты Ж, З приведены с согласия авторов статьи [16].)

**Fig. 1.** Distribution of MSCs in rats after intravenous and subcutaneous administration. MSCs labeled with the isotope technetium-99m (A, B) or free-of-cells isotope solution (B, G) were administrated in Wistar rats intravenously through tail vein or locally subcutaneously at the tail base (D, E). On 24 and 48 hours (A, B, D) and (B, G, E) respectively the rats were subjected to the computer tomography. The lungs, liver and kidney are indicated with the blue, red and yellow arrows, respectively. In another experiment, rats were injected intravenously with MSCs labeled with PKH26 (red), after 2 hours they were also injected intravenously with rat IgG-FITC (green), after another one hour the rats were euthanized, the cryosections of lung were performed and subjected to the confocal microscopy (Ж, З). The cell nuclei were additionally stained with Hoechst dye (blue). Destroyed MSCs in the lungs (Ж) and MSC fragments passing through capillaries (З) are shown. (Images G and H are used with the permission of the authors [16].)

особенно у пациентов с активным течением заболевания. Интратекальное введение оказалось более эффективным, чем внутривенное [31]. В близком по структуре американском исследовании NCT03280056 больным с боковым амиотрофическим склерозом вводили аутологичные КМ-МСК. Пациенты получили по три инъекции МСК, значительного снижения показателей нейровоспаления и нейродегенерации не наблюдали [32], что могло быть связано с необратимыми процессами в мозге.

В американском клиническом исследовании аутологичные КМ-МСК (Lomicil-B) вводили внутривенно пациентам с легкой формой БА [33]. Биомаркеры и томография мозга больных показали значительное улучшение в группе Lomicil-B по сравнению с группой плацебо. Исследование терапии легкой/средней степени тяжести БА с использованием МСК из вартонова студня было проведено в Корее (NCT03172117) [34]. Больным с БА до введения клеток формировали резервуар Оммаи (внутрижелудочковая кате-

терная система, которая используется для доставки лекарств/клеток в спинномозговую жидкость) в правом боковом желудочке. После трех инъекций с интервалом в 4 недели аллогенных клеток МСК у части больных наблюдали лихорадку, головную боль, тошноту, рвоту. В работе не сообщается об эффективности терапии.

Клиническое исследование эффективности МСК, введенных в желудочек мозга с использованием резервуара Оммайя, было проведено в Америке больным БА, болезнью Паркинсона, боковым амиотрофическим склерозом, прогрессирующим рассеянным склерозом, травматическим поражением спинного мозга и инсультом [35]. Аутологичные МСК получали из жировой ткани у пациента после липосакции. Инъекции повторяли каждые 2–3 месяца. Из 10 пациентов с БА у 8 показатели когнитивных тестов были стабильными или улучшились, однако у пациентов проявились и неблагоприятные побочные эффекты, аналогичные описанным выше. Особенно многообещающими были позитивные результаты в группах пациентов с рассеянным склерозом. Результатам клинического применения МСК при нейродегенеративных заболеваниях посвящены обзоры [36, 37].

Интересное исследование было выполнено вьетнамской группой, в котором проводилась ауто-трансплантация МСК, полученных из жировой ткани (внутривенно, 2 инъекции) 12 пациентам с сахарным диабетом, дислипидемией или ожирением, имеющим повышенный уровень провоспалительных цитокинов в крови [38]. Авторы показали, что подобная терапия снижала повышенный уровень провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6 и TNF- $\alpha$ . В дальнейшем повышение уровней провоспалительных цитокинов в крови можно будет использовать как показатель для применения превентивной терапии с МСК.

При низкой выживаемости МСК, введенных внутривенно и локально, многочисленные исследования свидетельствуют о положительном терапевтическом эффекте при лечении нейродегенеративных заболеваний. В наших исследованиях, проведенных на мышах с болезнью Альцгеймера, мы также подтвердили положительное воздействие МСК, показали восстановление пространственной памяти у животных в модели БА [39]. Проведенные нами эксперименты на крысах с моделью черепно-мозговой

травмы также свидетельствовали, что внутривенная трансплантация МСК способствовала выживанию животных и снижению неврологического дефицита [40].

На основании анализа большого количества публикаций можно сделать вывод, что разрушение МСК после введения не препятствует проявлению терапевтического эффекта [41]. Возможно, продукты гибели МСК оказывают системное влияние на организм реципиента. Так, при формировании микротромбов в капиллярах и тканях активируется фибринолитическая система, а в процессе апоптоза МСК образуются апоптотические тельца и выделяются трофические факторы, способные оказывать иммуномодулирующее действие на организм [42]. Апоптоз стал рассматриваться как необходимый фактор для проявления иммуномодулирующего эффекта и терапевтического действия трансплантируемых стволовых клеток [43]. В частности, предполагается, что после попадания МСК в периферическую систему кровообращения и индукции апоптоза они быстро и неспецифически распознаются и интернализируются макрофагами (которые в этом случае называют эффероцитами), что способствует приобретению ими противовоспалительного фенотипа M2 и увеличению секреции противовоспалительных факторов для подавления воспалительной реакции и ускорения восстановления тканей, таким образом, играя иницирующую роль в проявлении иммуномодулирующих эффектов МСК [44, 45]. В связи с этим была предложена «бесклеточная терапия» путем введения пациенту мВВ, полученных от МСК, для индукции *in vivo* M2 поляризации макрофагов с целью их участия в восстановлении тканей и выработки противовоспалительных цитокинов [46].

Таким образом, представление о судьбе трансплантированных МСК и механизме их терапевтического действия прошло долгий путь: от МСК с их плохой выживаемостью после введения в организм до современного понимания того, что критическим аспектом механизма их действия являются продукты, выделяемые при разрушении МСК [47], возможно, включая и мВВ. В целом общей тенденцией в применении МСК является внутривенное введение аутологичных клеток, получаемых из костного мозга или жировой ткани пациента. Однако при этом необходимо иметь в виду, что введение МСК в ряде

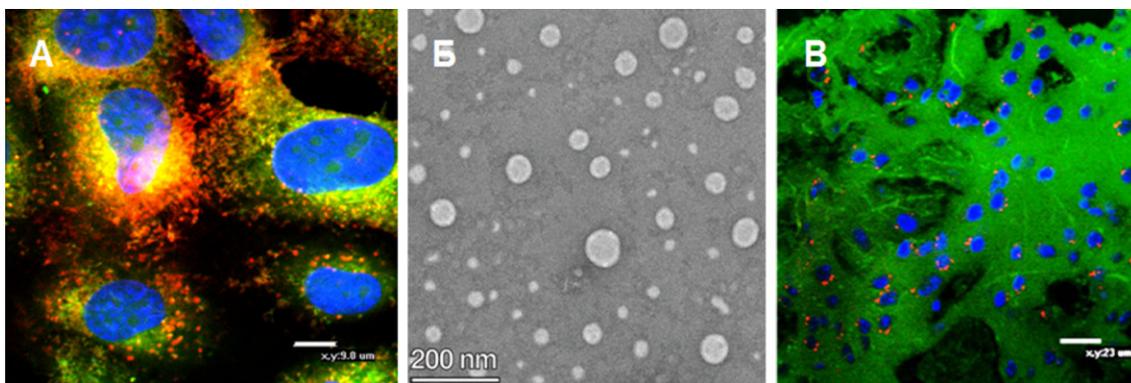
случаев связано с риском возникновения тромбозов, а также проблем с преодолением гематоэнцефалического барьера.

### Малые внеклеточные везикулы (экзосомы)

В качестве альтернативы МСК предложено использовать внеклеточные везикулы. Все клетки обмениваются информацией, необходимой для поддержания гомеостаза многоклеточных организмов. Так, во время инфекции иммунная система активируется в ответ на гуморальные факторы (цитокины, хемокины, гормоны), продуцируемые активированными эпителиальными и гемопоэтическими клетками. Гидрофобные молекулы, а также генетический материал (ДНК, РНК, мРНК) упаковываются в мембранные везикулы. Секретируемые везикулы, заключенные в мембрану, называемые внеклеточными везикулами, включают экзосомы, эктосомы, микровезикулы, микрочастицы, апоптотические тельца и другие [48]. Наибольший интерес вызывают экзосомы (малые внеклеточные везикулы, мВВ) размером 30–150 нм в диаметре, которые, как полагают, отвечают за «пакетный» сигналинг между клетками (рис. 2) [49]. По сравнению с МСК мВВ обладают рядом преимуществ: низкой иммуногенностью и отсутствием этических проблем, возможно-

стью длительного хранения в замороженном состоянии [50]. Перспективным методом введения мВВ является интраназальный путь. Мы показали эффективность такого способа введения мВВ в экспериментах на мышинной модели БА [51], а также возможность прохождения мВВ через гематоэнцефалический барьер у интактных мышей (рис. 2).

Несмотря на потенциальные преимущества «экзосомной терапии», прогресс в терапевтическом применении мВВ в качестве лечебного средства сдерживается из-за сложных для клинической лаборатории методов их выделения и стандартизации [48]. Ультрацентрифугирование и хроматография высокого давления требуют дорогостоящего оборудования и трудоемких операций. В последние годы появились новые методы выделения мВВ: иммуноаффинные, иммуномагнитные методы, полимерное осаждение, асимметричная фильтрация, микрофлюидные чипы, нанолитография и другие [49, 50, 52]. Отсутствие стандартных методов выделения мВВ является основным препятствием проведения клинических исследований. Аналогичная ситуация была и с терапией МСК, которая также требовала стандартизации МСК. В настоящее время есть как сертифицированные



**Рис. 2.** Общий вид мВВ в клетках, тканях и под электронным микроскопом (ТЭМ). Внеклеточные везикулы продуцируются всеми клетками, имеют размер 30–150 нм в диаметре и могут проходить через гематоэнцефалический барьер. А – конфокальная микроскопия МСК, полученных из вартонова студня, окрашенных митохондриальным трекером (зеленый) и липофильным трекером (красный), ядра окрашены Хехст (синий). Б – размер мВВ в электронной микроскопии, шкала 200 нм. В – конфокальная микроскопия криосреза мозга мыши через 24 ч после интраназального введения 1010 мВВ, окрашенных липофильным трекером (красный), ткань окрашена митохондриальным трекером (зеленый), ядра – Хехст (синий). Шкала 23 мкм. (Фрагмент Б приведен с согласия авторов статьи [49].)

**Fig. 2.** Small extracellular vesicles (sEVs) in cells, tissue and under transmission electron microscope (TEM). sEVs (e.g., exosomes) generated by cells are 30–150 nm in diameter and can pass through the blood–brain barrier. A – confocal microscopy of Wharton jelly-derived MSCs stained with mitochondrial tracker (green) and lipophilic tracker (red), nuclei stained with Hoechst (blue). Б – TEM-photo of sEVs, scale bar 200 nm. В – confocal microscopy of a cryosection of mouse brain 24 h after intranasal administration of 1010 sEVs stained with a lipophilic tracker (red), tissue stained with a mitochondrial tracker (green), nuclei – Hoechst (blue). Scale bar 23 μm; (Fragments Б with the permission authors of [49].)

лаборатории, получающие МСК, так и стандартизованные протоколы, используемые в ряде клинических исследований.

Терапия нейродегенеративных заболеваний с помощью мВВ, несомненно, требует многократных введений. Способ введения влияет на биораспределение, терапевтическую эффективность и краткосрочные/долгосрочные биологические эффекты. В настоящее время основные способы введения мВВ для лечения нейродегенеративных заболеваний: внутривенное, интраназальное, пероральное, реже стереотаксическая инъекция [53, 54]. При внутривенной инъекции мВВ мышам APP/PS1 значительно улучшалась способность к обучению и запоминанию, снижалось отложение амилоидов, а также нормализовывался уровень воспалительных цитокинов в крови [55]. Эффект мВВ при интраназальном введении был показан нами в модели БА у бульбэктомированных мышей с выраженным нарушением пространственной памяти [51]. Аналогичные данные были получены Peng и соавт. в модели болезни Паркинсона [56]. Несмотря на то что пероральное введение хорошо воспринимается пациентами, оно редко используется в научных исследованиях [57].

В пилотном исследовании на семи пациентах с пневмонией, вызванной COVID-19, показано, что введение мВВ не вызывало аллергических реакций и других побочных явлений и способствовало уменьшению интенсивности поражений легких и сокращению продолжительности госпитализации при легких формах пневмонии [58]. В настоящее время интенсивно проводятся исследования по стандартизации мВВ, их таргетной доставке в структуры мозга и анализу механизмов их эффектов, что необходимо для разработки новых методов терапии нейродегенеративных заболеваний [59–62].

### Механизмы нейропротективного действия МСК и мВВ

Первоначально полагали, что эффективность МСК связана со способностью к направленной миграции в патологический очаг и замещении погибших и видоизмененных клеток. В последнее время лечебный эффект МСК связывают с их паракринной и системной активностью, что проявляется в выделении целого ряда биологически активных соединений, таких как нейротрофический фактор глиального происхождения — GDNF, фактор роста нервов —

NGF и нейротрофический фактор мозга — BDNF, что способствует локальному подавлению патологического процесса [63–65]. Трансплантация МСК животным с моделями БА оказывала положительное неврологическое воздействие [66, 67] в результате индукции пролиферации эндогенных нейральных клеток-предшественников и усиления их дифференцировки в нейроны [67], а также благодаря стимуляции роста нейритов и интенсификации синаптогенеза на фоне снижения апоптоза и подавления уровня свободных радикалов, что приводит к уменьшению воспаления [68–70]. Недавние исследования показали наличие у МСК системных эффектов, в частности, проявляющихся в поддержании гомеостаза мозга [71, 72]. Помимо отмеченного выше общего иммуномодулирующего эффекта, вызванного поляризацией макрофагов, в отношении МСК, выделенных из вартонова студня пупочного канатика человека, известно, что они могут регулировать секрецию GDF-15, играющего ключевую роль в иммуносупрессии, нейропротекции и регуляции роста клеток, а также усиливать способность микроглиальных клеток к клиренсу бета-амилоида [73]. Эти МСК оказались относительно безопасными и эффективными нейропротекторами и иммуномодуляторами [74–77]. Помимо свободных биологически активных веществ, МСК выделяют в среду везикулы и экзосомы, содержащие различные цитокины, ангиогенные факторы и даже митохондрии [72, 78], которые попадают в клетки реципиента через механизм эндоцитоза, щелевые и межклеточные контакты классического типа [79–81] или благодаря образованию наноканалов от МСК к клеткам реципиента [82].

Установлено, что МСК могут восстанавливать когнитивные способности и память [83], что было подтверждено и в наших исследованиях при трансплантации фетальных нейрональных прогениторов и МСК, выделенных из костного мозга или вартонова студня пупочного канатика, на память ольфакторно-бульбэктомированных (ОБЭ) животных — модели спорадической формы БА [39, 84]. Позитивный эффект МСК может быть обусловлен активацией микроглии и очисткой мозговой ткани от патологических амилоидных бляшек, а также снижением амилоидогенного процессинга амилоидного белка — предшественника APP, подавлением апоптоза нейронов и активацией нейрогенеза [85, 86]. В наших исследованиях также была обнаружена способность МСК к дифференцированию в астроциты и нейроны

в зависимости от условий кокультивирования с гиппокампальной культурой мышей 5XFAD, моделирующей нейродегенеративный процесс в мозге при БА [87, 88].

Таким образом, терапия на основе МСК может иметь многообещающие перспективы. Однако во избежание неблагоприятных побочных эффектов трансплантации необходимо детально исследовать характер и последствия взаимного влияния донорских клеток и тканей реципиента. В наших экспериментах по кокультивированию МСК и культуры клеток гиппокампа трансгенных 5XFAD мышей была показана возможность повышать выживаемость МСК под влиянием примиряющего действия стресс-белков  $\gamma$ B-1 и HSP70, обладающих выраженным нейропротективным эффектом [89, 90].

Механизм нейропротективного и нейрорегенеративного эффектов мВВ остается не до конца выясненным. Действие мВВ может зависеть от дозы и длительности терапии, а также от состава, соотношения белков, аминокислот и нуклеотидов, присутствующих в них микроРНК и других биологически активных соединений, которые не обязательно являются полностью идентичными по своему составу родительским МСК. Эффекты экзосом зависят как от типа реципиентных клеток, так и от особенностей клеточных моделей, на которых испытывается действие экзосом, и даже их источников. Как уже указывалось выше, экзосомы оказались эффективны в разнообразных моделях нейродегенеративных заболеваний, включая и БА [91, 92], возможно, благодаря их синергичному действию на метаболизм, нейровоспаление и миграцию нейрональных предшественников, а также ангио-, нейро- и синаптогенез [93].

Детальные исследования молекулярно-клеточных механизмов эффектов мВВ были проведены с использованием клеточных моделей различных патологий. Было установлено, что при кокультивировании с экзосомами повышается выживаемость клеток в культуре гиппокампа трансгенных мышей 5XFAD — модели семейной формы БА. С использованием флуоресцентно меченных экзосом была установлена их способность колокализоваться с астроцитами, микроглией, олигодендроцитами и в меньшей степени с нейронами [94, 95]. В опытах *in vivo* на модели травмы мозга у крыс была показана способность трансплантированных в мозг экзосом вызывать

функциональное восстановление на фоне подавления нейровоспаления и апоптоза, но усиления нейрогенеза. При этом отмечено скопление экзосом в месте травмы [95].

Интересной особенностью экзосом оказалась их способность снижать уровень бета-амиоида и интенсивность фосфорилирования белкатау — основных нейротоксических соединений, вызывающих гибель нейронов при БА. Одним из механизмов очистки мозга от бета-амиоида является активность фермента неприлизина, вызывающего деградацию токсичного белка [96]. Наряду с другими эндопептидазами неприлизин содержится в экзосомах, но снижен при БА [97, 98]. В других исследованиях была установлена возможность связывания бета-амиоида с мВВ благодаря присутствию на их мембранах сфингомиелина [99], с последующей интернализацией этого комплекса в микроглию и его фагоцитоза [100]. Оказалось, что экзосомы способны оказывать антиоксидантное действие благодаря присутствию в их составе фермента каталазы [93].

В условиях ишемии трансплантация экзосом вызывает увеличение аксональной плотности и иммунопозитивности к синаптофизину в пресинаптических окончаниях в области поражения на фоне стимуляции ангио- и нейрогенеза у крыс [101]. Наконец, оказалось, что позитивное действие экзосом на поведенческие проявления БА может быть обусловлено их прямым влиянием на экспрессию генов, связанных с обучением и памятью, и этот эффект может быть обусловлен их взаимодействием с митохондриями, характеризующимися дисфункцией при БА [102]. В этой связи важно отметить, что 10,3% в белковом содержании в экзосомах приходится на митохондриальные белки [103].

Все приведенные выше данные, несомненно, свидетельствуют о высоком терапевтическом потенциале мВВ, малый размер которых, наряду с низкой иммуногенностью, является неоспоримым преимуществом этих клеточных органелл [104].

### Клеточные агрегаты

Развитие методов «хирургической имплантации» клеток в головной мозг является еще одним из подходов к терапии нейродегенеративных заболеваний [105, 106]. Ранее в наших работах при анализе неокортекса плодов человека было

установлено, что нейральные стволовые и прогениторные клетки при культивировании активно пролиферируют, образуя клеточные свободно плавающие сфероиды — нейросферы, клетки которых обладали способностью к спонтанной и направленной дифференцировке в зависимости от условий культивирования [107, 108].

Международным консорциумом в рамках клинического исследования I фазы (NCT03282760, EudraCT2015-004855-37) была получена клеточная линия АСТ hNSC 03/14b, обогащенная НСК. Аллогенные фетальные НСК человека, введенные в желудочки мозга, в сочетании с иммуносупрессией вызвали торможение прогрессирования рассеянного склероза без видимых серьезных осложнений [109]. Другим примером является имплантация островков Лангерганса поджелудочной железы, содержащих бета-клетки, вырабатывающие инсулин. Из-за ограниченного количества донорской ткани делаются попытки ксенотрансплантации от свиньи человеку [110–112]. Китайская группа исследователей получила 3D-кластеры аутологичных химически индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) бета-клеток, которые ввели под переднюю прямую мышцу живота пациенту с диабетом I типа. Наблюдение в течение года показало эффективность такой терапии [113].

Основными источниками клеток для генерации таких органоидов являются эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) и ИПСК. ЭСК мозга человека получают из внутренней клеточной массы бластоцисты на ранней стадии развития эмбриона и поддерживают в культуре *in vitro*. ИПСК генерируют из соматических клеток, в основном из кожи или крови, перепрограммируя их в эмбриональное состояние путем введения специфических факторов транскрипции плюрипотентности. Особенностью таких клеток является их способность самопроизвольно формировать небольшие трехмерные (3D) органоиды, которые можно поддерживать в течение многих лет [114–116]. Органоиды из ИПСК мозга получили различные названия, например нейральные (мозговые или церебральные) органоиды или химероиды — органоиды из нейральных клеток, полученные от нескольких доноров, которые развивались в «розетки» — структуры. Показано, что органоиды мозга человека, созданные в культуре из эмбриональных или ИПСК, могут структурно и функционально взаимодействовать с травмированным мозгом

крысы, а также реагировать на визуальные стимулы [117].

Трансплантация церебральных органоидов восстанавливает инфарктную зону коры и нарушенную функцию после смоделированного инсульта у мышей [118]. Интересным результатом этой работы является то, что трансплантация диссоциированных клеток не восстанавливала поврежденную ткань. По-видимому, органоиды, а не диссоциированные клетки, способны выживать в инфарктной зоне, что может быть связано с высокой самоорганизующейся структурой органоидов и способностью к самообновлению. Более того, церебральные органоиды по-разному дифференцируются в инфарктном ядре и периинфарктных областях. В целом было показано, что трансплантированные церебральные органоиды способны восстанавливать инфарктную кору после инсульта, посылая аксонные проекции на большие расстояния к отдаленным целевым объектам мозга и интегрируясь в нейронные цепи хозяина, тем самым восстанавливая нарушенную сенсомоторную функцию.

Согласно данным, представлены в журнале *Nature* в 2025 году, в настоящее время проводится более 100 клинических исследований с применением стволовых клеток для лечения онкологических заболеваний, диабета и нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Паркинсона. Такой масштабный объем клинических исследований может стать поворотным моментом в определении ближайших перспектив клеточной терапии [119].

### Заключение

Применение МСК, обладающих большим потенциалом в регенеративной медицине для лечения широкого спектра заболеваний, является перспективным направлением в терапии. В настоящее время несколько препаратов на основе аллогенных мезенхимальных стволовых клеток одобрены регулирующими органами, включая FDA, для клинического применения для отдельных показаний. Большое количество текущих клинических исследований посвящены изучению возможности применения МСК для терапии ряда заболеваний, в том числе нейродегенеративных. В клинической практике используются как аутологичные МСК, например полученные из жировой ткани или костного мозга, так и аллогенные, полученные от молодых здоровых

доноров. Проблемы, связанные с низкой приживаемостью МСК, риском тромбозов, ограниченной эффективностью, требуют дополнительных исследований, но одновременно стимулируют поиск альтернативных продуктов, таких как внеклеточные везикулы. Исследования возможности применения мВВ находятся на стадии доклинических исследований, что связано с необходимостью стандартизации их получения. К преимуществам мВВ относятся: малый размер, отсутствие иммуногенности, наличие молекул адгезии на поверхности, способность преодолевать ГЭБ. мВВ можно «нагружать» ноотропными препаратами, что позволяет повысить эффективность терапии на их основе.

Хирургическая трансплантация органоидов, полученных из модифицированных МСК, открывает путь к более эффективной терапии, однако её сложность и высокая стоимость могут ограничить широкое применение. Результаты исследований по применению МСК и мВВ внутривенно и интраназально, включая данные, полученные нашим коллективом, указывают на большие перспективы данного подхода для терапии нейродегенеративных заболеваний. Масштабные клинические исследования стволовых клеток, проводимые в последние годы, в лечении ряда заболеваний, в том числе нейродегенеративных, подтверждают широкие перспективы клеточной терапии.

## Литература

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Babcock KR, Page JS, Fallon JR, Webb AE. Adult hippocampal neurogenesis in aging and Alzheimer's disease. *Stem Cell Rep*. 2021;16(4):681–693. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.01.019
3. Wang C, Zong S, Cui X, Wang X, Wu S, Wang L, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. *Front Immunol*. 2023;14:1117172. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1117172
4. Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terreros-Roncal J, Rábano A, Cafini F, Pallas-Bazarra N, et al. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2019;25(4):554–560. DOI: 10.1038/s41591-019-0375-9
5. Flor-García M, Terreros-Roncal J, Moreno-Jiménez EP, Ávila J, Rábano A, Llorens-Martín M. Unraveling human adult hippocampal neurogenesis. *Nat Protoc*. 2020;15(2):668–693. DOI: 10.1038/s41596-019-0267-y
6. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021;397(10291):2284–2303. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X
7. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savellieff MG, Shaw PJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2022;400(10360):1363–1380. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01272-7
8. Rajput SN, Naeem BK, Ali A, Salim A, Khan I. Expansion of human umbilical cord derived mesenchymal Stem Cells. in regenerative medicine. *World J Stem Cells*. 2024;16(4):410–433. DOI: 10.4252/wjsc.v16.i4.410
9. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577–1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4
10. Sehar U, Rawat P, Reddy AP, Kopel J, Reddy PH. Amyloid beta in aging and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12924. DOI: 10.3390/ijms232112924
11. Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, Marras C, San Luciano M, Tanner C. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet*. 2024;403(10423):283–292. DOI: 10.1016/S01406736(23)01419-8
12. Poltavtseva RA, Nikonova YA, Selezneva II, Yaroslavtseva AK, Stepanenko VN, Esipov RS, et al. Mesenchymal Stem Cells. from human dental pulp: isolation, characteristics, and potencies of targeted differentiation. *Bull Exp Biol Med*. 2014;158(1):164–169. DOI: 10.1007/s10517-014-2714-7

13. Bhatt A, Bhardwaj H, Srivastava P. Mesenchymal stem cell therapy for Alzheimer's disease: a novel therapeutic approach for neurodegenerative diseases. *Neuroscience*. 2024;555:52–68. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2024.07.019
14. Isaković J, Šerer K, Barišić B, Mitrečić D. Mesenchymal stem cell therapy for neurological disorders: the light or the dark side of the force? *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1139359. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1139359
15. Hunt JS, Fishback JL, Andrews GK, Wood GW. Expression of class I HLA genes by trophoblast cells. Analysis by in situ hybridization. *J Immunol*. 1988;140(4):1293–1299.
16. Poltavtseva RA, Poltavtsev AV, Lutsenko GV, Svirshchevskaya EV. Myths, reality and future of mesenchymal stem cell therapy. *Cell Tissue Res*. 2019;375(3):563–574. DOI: 10.1007/s00441018-2961-4
17. Chin SP, Marzuki M, Tai L, Mohamed Shahrehan NA, Ricky C, Fanty A, et al. Dynamic tracking of human umbilical cord mesenchymal Stem Cells. (hUC-MSCs) following intravenous administration in mice model. *Regen Ther*. 2024;25:273–283. DOI: 10.1016/j.reth.2024.01.003
18. Leibacher J, Dauber K, Ehser S, Brixner V, Kollar K, Vogel A, et al. Human mesenchymal stromal cells undergo apoptosis and fragmentation after intravenous application in immune-competent mice. *Cytotherapy*. 2017;19(1):61–74. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.09.010
19. Furlani D, Ugurlucan M, Ong L, Bieback K, Pittermann E, Westien I, et al. Is the intravascular administration of mesenchymal Stem Cells. safe? *Mesenchymal Stem Cells. and intravital microscopy*. *Microvasc Res*. 2009;77(3):370–376. DOI: 10.1016/j.mvr.2009.02.001
20. Glassberg MK, Minkiewicz J, Toonkel RL, Simonet ES, Rubio GA, DiFede D, et al. Allogeneic human mesenchymal Stem Cells. in patients with idiopathic pulmonary fibrosis via intravenous delivery (AETHER): a phase I safety clinical trial. *Chest*. 2017;151(5):971–981. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.061
21. Packham DK, Fraser IR, Kerr PG, Segal KR. Allogeneic mesenchymal precursor cells (MPC) in diabetic nephropathy: a randomized, placebo-controlled, dose escalation study. *EBio-Medicine*. 2016;12:263–269. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.09.011
22. Skyler JS, Fonseca VA, Segal KR, Rosenstock J; MSB-DM003 Investigators. Allogeneic mesenchymal precursor cells in type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled, dose-escalation safety and tolerability pilot study. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1742–1749. DOI: 10.2337/dc14-2830
23. De Becker A, Riet IV. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: how to improve the efficacy of cell therapy? *World J Stem Cells*. 2016;8(3):73–87. DOI: 10.4252/wjsc.v8.i3.73
24. Patel AN, Henry TD, Quyyumi AA, Schaer GL, Anderson RD, Toma C, et al.; ixCELL-DCM Investigators. Ixmyelocel-T for patients with ischaemic heart failure: a prospective randomised double-blind trial. *Lancet*. 2016;387(10036):2412–2421. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30137-4. Erratum in: *Lancet*. 2016 Jun 11;387(10036):2382. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30739-5
25. See F, Seki T, Psaltis PJ, Sondermeijer HP, Gronthos S, Zannettino AC, et al. Therapeutic effects of human STRO-3-selected mesenchymal precursor cells and their soluble factors in experimental myocardial ischemia. *J Cell Mol Med*. 2011;15(10):2117–2129. DOI: 10.1111/j.15824934.2010.01241.x
26. Gronthos S, Fitter S, Diamond P, Simmons PJ, Itescu S, Zannettino AC. A novel monoclonal antibody (STRO-3) identifies an isoform of tissue nonspecific alkaline phosphatase expressed by multipotent bone marrow stromal stem cells. *Stem Cells. Dev*. 2007 Dec;16(6):953–963. DOI: 10.1089/scd.2007.0069
27. Matas J, Orrego M, Amenabar D, Infante C, Tapia-Limonchi R, Cadiz MI, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (MSCs) for knee osteoarthritis: repeated MSC dosing is superior to a single MSC dose and to hyaluronic acid in a controlled randomized phase I/II trial. *Stem Cells. Transl Med*. 2019;8(3):215–224. DOI: 10.1002/sctm.18-0053
28. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, Kim GB, Jin W. Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal Stem Cells. for the treatment of knee osteoarthritis: a phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stem Cells. Transl Med*. 2019;8(6):504–511. DOI: 10.1002/sctm.18-0122
29. Chung JW, Chang WH, Bang OY, Moon GJ, Kim SJ, Kim SK, et al.; STARTING-2 Collaborators. Efficacy and safety of intravenous mesenchymal Stem Cells. for ischemic stroke. *Neurology*. 2021;96(7):e1012–e1023. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011440

30. Shi M, Li YY, Xu RN, Meng FP, Yu SJ, Fu JL, et al. Mesenchymal stem cell therapy in decompensated liver cirrhosis: a long-term follow-up analysis of the randomized controlled clinical trial. *Hepatology*. 2021;15(6):1431–1441. DOI: 10.1007/s12072-021-10199-2
31. Petrou P, Kassis I, Levin N, Paul F, Backner Y, Benoliel T, et al. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020;143(12):3574–2588. DOI: 10.1093/brain/awaa333
32. Cudkowicz ME, Lindborg SR, Goyal NA, Miller RG, Burford MJ, Berry JD, et al. A randomized placebo-controlled phase 3 study of mesenchymal Stem Cells. induced to secrete high levels of neurotrophic factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2022 Mar;65(3):291–302. DOI: 10.1002/mus.27472. Erratum in: *Muscle Nerve*. 2022;66(4):E26–E27. DOI: 10.1002/mus.27697
33. Brody M, Agronin M, Herskowitz BJ, Bookheimer SY, Small GW, Hitchinson B, et al. Results and insights from a phase I clinical trial of Lomecel-B for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement*. 2023;19(1):261–273. DOI: 10.1002/alz.12651
34. Kim HJ, Cho KR, Jang H, Lee NK, Jung YH, Kim JP, et al. Intracerebroventricular injection of human umbilical cord blood mesenchymal Stem Cells. in patients with Alzheimer’s disease dementia: a phase I clinical trial. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):154. DOI: 10.1186/s13195-021-00897-2
35. Duma C, Kopyov O, Kopyov A, Berman M, Lander E, Elam M, et al. Human intracerebroventricular (ICV) injection of autologous, non-engineered, adipose-derived stromal vascular fraction (ADSVF) for neurodegenerative disorders: results of a 3-year phase 1 study of 113 injections in 31 patients. *Mol Biol Rep*. 2019;46(5):5257–5272. DOI: 10.1007/s11033-01904983-5
36. Biglari N, Mehdizadeh A, Vafaei Mastanabad M, Gharaeikhezri MH, Gol Mohammad Pour Afrakoti L, Pourbala H, et al. Application of mesenchymal Stem Cells. (MSCs) in neurodegenerative disorders: history, findings, and prospective challenges. *Pathol Res Pract*. 2023;247:154541. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154541
37. Shah S, Mansour HM, Aguilar TM, Lucke-Wold B. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a neuroregeneration treatment for Alzheimer’s disease. *Biomedicines*. 2024;12(9):2113. DOI: 10.3390/biomedicines12092113
38. Nguyen NT, Phan HT, Le PM, Nguyen LT, Do TT, Phan TT, et al. Safety and efficacy of autologous adipose tissue-derived stem cell transplantation in aging-related low-grade inflammation patients: a single-group, open-label, phase I clinical trial. *Trials*. 2024;25(1):309. DOI: 10.1186/s13063-024-08128-3
39. Bobkova NV, Poltavtseva RA, Samokhin AN, Sukhikh GT. Therapeutic effect of mesenchymal multipotent stromal cells on memory in animals with Alzheimer-type neurodegeneration. *Bull Exp Biol Med*. 2013;156(1):119–121. DOI: 10.1007/s10517-013-2293-z
40. Poltavtseva RA, Silachev DN, Pavlovich SV, Kesova MI, Yarygin KN, Lupatov AY, et al. Neuroprotective effect of mesenchymal and neural stem and progenitor cells on sensorimotor recovery after brain injury. *Bull Exp Biol Med*. 2012;153(4):586–590. DOI: 10.1007/s10517-0121772-y
41. Abdelrazik H. Mesenchymal Stem Cells: A Hope or a Hype? *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13218. DOI: 10.3390/ijms241713218
42. Huang Y, Bai Z, Zhang K. A new insight for stem cell therapy: apoptotic Stem Cells. as a key player. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):299. DOI: 10.1038/s41392-022-01066-z
43. Fu Y, He Y, Wu D, Sui B, Jin Y, Hu X, et al. Apoptotic vesicles: emerging concepts and research progress in physiology and therapy. *Life Med*. 2023;2(2):lnad013. DOI: 10.1093/life-medi/lnad013
44. Maksimova A, Shevela E, Sakhno L, Tikhonova M, Ostanin A, Chernykh E. Human Macrophages Polarized by Interaction with Apoptotic Cells Produce Fibrosis-Associated Mediators and Enhance Pro-Fibrotic Activity of Dermal Fibroblasts In Vitro. *Cells*. 2023;12(15):1928. DOI: 10.3390/cells12151928
45. Blinova GA, Yarygin KN, Kholodenko IV. Efferocytosis as One of the Mechanisms for Realizing the Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cells. *Biomed Chem Res Methods*. 2024;7(3):e00221.
46. Soufhasanabad S, Mahmoudi M, Taghavi-Farahabadi M, Mirsanei Z, Lamouki RM, Abdalla JKM, et al. In vivo polarization of M2 macrophages by mesenchymal stem cell-derived

- extracellular vesicles: a novel approach to macrophage polarization and its potential in treating inflammatory diseases. *Med Hypotheses*. 2024;187:111353.
47. Schrodt MV, Behan-Bush RM, Liszewski JN, Humpal-Pash ME, Boland LK, Scroggins SM, et al. Efferocytosis of viable versus heat-inactivated MSC induces human monocytes to distinct immunosuppressive phenotypes. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):206. DOI: 10.1186/s13287-023-03443-z
  48. Lötvall J, Hill AF, Hochberg F, Buzás EI, Di Vizio D, Gardiner C, et al. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2014;3:26913. DOI: 10.3402/jev.v3.26913
  49. Zhdanova DY, Bobkova NV, Chaplygina AV, Svirshchevskaya EV, Poltavtseva RA, Vodennikova AA, Chernyshev VS, Sukhikh GT. Effect of Small Extracellular Vesicles Produced by Mesenchymal Stem Cells on 5xFAD Mice Hippocampal Cultures. *Int J Mol Sci*. 2025;26(9):4026. DOI: 10.3390/ijms26094026
  50. Tan F, Li X, Wang Z, Li J, Shahzad K, Zheng J. Clinical applications of stem cell-derived exosomes. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):17. DOI: 10.1038/s41392-023-01704-0
  51. Zhdanova DY, Poltavtseva RA, Svirshchevskaya EV, Bobkova NV. Effect of Intranasal Administration of Multipotent Mesenchymal Stromal Cell Exosomes on Memory of Mice in Alzheimer's Disease Model. *Bull Exp Biol Med*. 2021;170(4):575–582. DOI: 10.1007/s10517021-05109-3
  52. Chernyshev VS, Chuprov-Netochin RN, Tsydenzhapova E, Svirshchevskaya EV, Poltavtseva RA, Merdalimova A, et al. Asymmetric depth-filtration: A versatile and scalable method for high-yield isolation of extracellular vesicles with low contamination. *J Extracell Vesicles*. 2022;11(8):e12256. DOI: 10.1002/jev2.12256
  53. Pan R, Chen D, Hou L, Hu R, Jiao Z. Small extracellular vesicles: a novel drug delivery system for neurodegenerative disorders. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1184435. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1184435
  54. Xu M, Feng T, Liu B, Qiu F, Xu Y, Zhao Y, et al. Engineered exosomes: desirable target-tracking characteristics for cerebrovascular and neurodegenerative disease therapies. *Theranostics*. 2021;11(18):8926–8944. DOI: 10.7150/thno.62330
  55. Cui GH, Guo HD, Li H, Zhai Y, Gong ZB, Wu J, et al. RVG-modified exosomes derived from mesenchymal Stem Cells. rescue memory deficits by regulating inflammatory responses in a mouse model of Alzheimer's disease. *Immun Ageing*. 2019;16:10. DOI: 10.1186/s12979-019-0150-2
  56. Peng H, Li Y, Ji W, Zhao R, Lu Z, Shen J, et al. Intranasal Administration of Self-Oriented Nanocarriers Based on Therapeutic Exosomes for Synergistic Treatment of Parkinson's Disease. *ACS Nano*. 2022;16(1):869–884. DOI: 10.1021/acsnano.1c08473
  57. Agrawal AK, Aqil F, Jeyabalan J, Spencer WA, Beck J, Gachuki BW, et al. Milk-derived exosomes for oral delivery of paclitaxel. *Nanomedicine*. 2017;13(5):1627–1636. DOI: 10.1016/j.nano.2017.03.001
  58. Chu M, Wang H, Bian L, Huang J, Wu D, Zhang R, et al. Nebulization Therapy with Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for COVID-19 Pneumonia. *Stem Cell Rev Rep*. 2022;18(6):2152–2163. DOI: 10.1007/s12015-022-10398-w
  59. Meng W, He C, Hao Y, Wang L, Li L, Zhu G. Prospects and challenges of extracellular vesicle-based drug delivery system: considering cell source. *Drug Deliv*. 2020;27(1):585–598. DOI: 10.1080/10717544.2020.1748758
  60. Parada N, Romero-Trujillo A, Georges N, Alcayaga-Miranda F. Camouflage strategies for therapeutic exosomes evasion from phagocytosis. *J Adv Res*. 2021;31:61–74. DOI: 10.1016/j.jare.2021.01.001
  61. Shi MM, Yang QY, Monsel A, Yan JY, Dai CX, Zhao JY, et al. Preclinical efficacy and clinical safety of clinical-grade nebulized allogenic adipose mesenchymal stromal cells-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2021;10(10):e12134. DOI: 10.1002/jev2.12134
  62. Dong X. Current Strategies for Brain Drug Delivery. *Theranostics*. 2018;8(6):1481–93. DOI: 10.7150/thno.21254

63. Goncalves K, Przyborski S. The utility of Stem Cells. for neural regeneration. *Brain Neurosci Adv.* 2018;2:2398212818818071.
64. Behrstock S, Ebert AD, Klein S, Schmitt M, Moore JM, Svendsen CN, et al. Lesion-induced increase in survival and migration of human neural progenitor cells releasing GDNF. *Cell Transplant.* 2008;17(7):753–762. DOI: 10.3727/096368908786516819. PMID: 19044202.
65. Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Müller FJ, Loring JF, et al. Neural Stem Cells. improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(32):13594–13599. DOI: 10.1073/pnas.0901402106
66. Chaplygina AV, Zhdanova DY, Kovalev VI, Poltavtseva RA, Medvinskaya NI, Bobkova NV. Cell therapy as a way to correct impaired neurogenesis in the adult brain in a model of Alzheimer's disease. *J Evol Biochem Physiol.* 2022;58(1):117–137.
67. Kim S, Chang KA, Kim JA, Park HG, Ra JC, Kim HS, et al. The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived Stem Cells. in Alzheimer's disease mice. *PLoS One.* 2012;7(9):e45757. DOI: 10.1371/journal.pone.0045757
68. Joyce N, Annett G, Wirthlin L, Olson S, Bauer G, Nolte JA, et al. Mesenchymal Stem Cells. for the treatment of neurodegenerative disease. *Regen Med.* 2010;5(6):933–946. DOI: 10.2217/rme.10.72
69. Xin D, Li T, Chu X, Ke H, Liu D, Wang Z, et al. MSCs-extracellular vesicles attenuated neuroinflammation, synapse damage and microglial phagocytosis after hypoxia-ischemia injury by preventing osteopontin expression. *Pharmacol Res.* 2021;164:105322. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105322
70. Nair S, Rocha-Ferreira E, Fleiss B, Nijboer CH, Gressens P, Mallard C, et al. Neuroprotection offered by mesenchymal Stem Cells. in perinatal brain injury: Role of mitochondria, inflammation, and reactive oxygen species. *J Neurochem.* 2021;158(1):59–73. DOI: 10.1111/jnc.15267
71. Bruno S, Kholia S, Deregibus MC, Camussi G. The Role of Extracellular Vesicles as Paracrine Effectors in Stem Cell-Based Therapies. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1201:175–193. DOI: 10.1007/978-3-030-31206-0\_9
72. Yin K, Wang S, Zhao RC. Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. *Biomark Res.* 2019;7:8. DOI: 10.1186/s40364-019-0159-x
73. Kim DH, Lee D, Lim H, Choi SJ, Oh W, Yang YS, et al. Effect of growth differentiation factor-15 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal Stem Cells. on amyloid beta levels in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;504(4):933–940. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.09.012
74. Qin C, Lu Y, Wang K, Bai L, Shi G, Huang Y, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal Stem Cells. improves cognitive deficits and alleviates neuropathology in animal models of Alzheimer's disease: a meta-analytic review on potential mechanisms. *Transl Neurodegener.* 2020;9(1):20. DOI: 10.1186/s40035-020-00199-x
75. Yang H, Xie Z, Wei L, Yang H, Yang S, Zhu Z, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived neuron-like cells rescue memory deficits and reduce amyloid-beta deposition in an AβPP/PS1 transgenic mouse model. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4(4):76. DOI: 10.1186/scrt227
76. Hernández AE, García E. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease. *Stem Cells. Int.* 2021;2021:7834421. DOI: 10.1155/2021/7834421
77. de Godoy MA, Saraiva LM, de Carvalho LRP, Vasconcelos-Dos-Santos A, Beiral HJV, Ramos AB, et al. Mesenchymal Stem Cells. and cell-derived extracellular vesicles protect hippocampal neurons from oxidative stress and synapse damage induced by amyloid-β oligomers. *J Biol Chem.* 2018;293(6):1957–1975. DOI: 10.1074/jbc.M117.807180
78. Carp DM, Liang Y. Universal or Personalized Mesenchymal Stem Cell Therapies: Impact of Age, Sex, and Biological Source. *Cells.* 2022;11(13):2077–2091. DOI: 10.3390/cells11132077
79. Ramkisoensing AA, Pijnappels DA, Swildens J, Goumans MJ, Fibbe WE, Schaliij MJ, et al. Gap junctional coupling with cardiomyocytes is necessary but not sufficient for cardiomyogenic differentiation of cocultured human mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2012;30(6):1236–1245. DOI: 10.1002/stem.1086
80. Matuskova M, Hlubinova K, Pastorakova A, Hunakova L, Altanerova V, Altaner C, et al. HSV-tk expressing mesenchymal Stem Cells. exert bystander effect on human glioblastoma cells. *Cancer Lett.* 2010;290(1):58–67. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.08.028

81. Kikuchi-Taura A, Okinaka Y, Saino O, Takeuchi Y, Ogawa Y, Kimura T, et al. Gap junction-mediated cell-cell interaction between transplanted mesenchymal Stem Cells. and vascular endothelium in stroke. *Stem Cells*. 2021;39(7):904–912. DOI: 10.1002/stem.3360
82. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):125. DOI: 10.1186/s13287-016-0363-7
83. Skok M. Mesenchymal Stem Cells. as a potential therapeutic tool to cure cognitive impairment caused by neuroinflammation. *World J Stem Cells*. 2021;13(8):1072–1083.
84. Poltavtseva RA, Samokhin AN, Bobkova NV, Alexandrova MA, Sukhikh GT. Effect of Transplantation of Neural Stem and Progenitor Cells on Memory in Animals with Alzheimer's Type Neurodegeneration. *Bull Exp Biol Med*. 2020;168(4):589–596. DOI: 10.1007/s10517-02004758-0
85. Yun HM, Kim HS, Park KR, Shin JM, Kang AR, Lee KI, et al. Placenta-derived mesenchymal Stem Cells. improve memory dysfunction in an A $\beta$ 1-42-infused mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis*. 2013;4(12):e958. DOI: 10.1038/cddis.2013.490
86. Bagheri-Mohammadi S. Microglia in Alzheimer's Disease: The Role of Stem Cell-Microglia Interaction in Brain Homeostasis. *Neurochem Res*. 2021;46(2):141–148. DOI: 10.1007/s11064020-03162-4
87. Chaplygina AV, Zhdanova DY, Kovalev VI, Poltavtseva RA, Bobkova NV. Interaction of mesenchymal stromal cells from Wharton's jelly of the umbilical cord with primary culture of hippocampal cells of 5xfad mice under various cultivation types [Article in Russian]. *Biol Membr*. 2023;40(3):217–232.
88. Panchenko MM, Poltavtseva RA, Bobkova NV, Velmeshev DV, Nesterova IV, Samokhin AN, et al. Localization and differentiation pattern of transplanted human multipotent mesenchymal stromal cells in the brain of bulbectomized mice. *Bull Exp Biol Med*. 2014;158(1):118–122. DOI: 10.1007/s10517-014-2706-7
89. Bobkova NV, Lyabin DN, Medvinskaya NI, Samokhin AN, Nekrasov PV, Nesterova IV, et al. The Y-Box Binding Protein 1 Suppresses Alzheimer's Disease Progression in Two Animal Models. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138867. DOI: 10.1371/journal.pone.0138867
90. Evgen'ev M, Bobkova N, Krasnov G, Garbuz D, Funikov S, Kudryavtseva A, et al. The Effect of Human HSP70 Administration on a Mouse Model of Alzheimer's Disease Strongly Depends on Transgenicity and Age. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(4):1391–1404. DOI: 10.3233/JAD-180987
91. Zhang Y, Zhang Y, Chopp M, Pang H, Zhang ZG, Mahmood A, et al. MiR-17-92 Cluster-Enriched Exosomes Derived from Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Improve Tissue and Functional Recovery in Rats after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2021;38(11):1535–1550. DOI: 10.1089/neu.2020.7575
92. Reza-Zaldivar EE, Hernández-Sapiéns MA, Gutiérrez-Mercado YK, Sandoval-Ávila S, Gomez-Pinedo U, Márquez-Aguirre AL, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote neurogenesis and cognitive function recovery in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2019;14(9):1626–1634. DOI: 10.4103/1673-5374.255978
93. Reza-Zaldivar EE, Hernández-Sapiéns MA, Minjarez B, Gutiérrez-Mercado YK, Márquez-Aguirre AL, Canales-Aguirre AA. Potential Effects of MSC-Derived Exosomes in Neuroplasticity in Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:317. DOI: 10.3389/fncel.2018.00317
94. Bodart-Santos V, de Carvalho LRP, de Godoy MA, Batista AF, Saraiva LM, Lima LG, et al. Extracellular vesicles derived from human Wharton's jelly mesenchymal Stem Cells. protect hippocampal neurons from oxidative stress and synapse damage induced by amyloid- $\beta$  oligomers. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):332. DOI: 10.1186/s13287-019-1432-5
95. Chen Y, Li J, Ma B, Li N, Wang S, Sun Z, et al. MSC-derived exosomes promote recovery from traumatic brain injury via microglia/macrophages in rat. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(18):18274–18296. DOI: 10.18632/aging.103692
96. Katsuda T, Tsuchiya R, Kosaka N, Yoshioka Y, Takagaki K, Oki K, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal Stem Cells. secrete functional neprilysin-bound exosomes. *Sci Rep*. 2013;3:1197. DOI: 10.1038/srep01197
97. Huang SM, Mouri A, Kokubo H, Nakajima R, Suemoto T, Higuchi M, et al. Neprilysin-sensitive synapse-associated amyloid-beta peptide oligomers impair neuronal plasticity and cognitive function. *J Biol Chem*. 2006;281(26):17941–17951. DOI: 10.1074/jbc.M601372200

98. Chen YA, Lu CH, Ke CC, Chiu SJ, Jeng FS, Chang CW, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorate Alzheimer's Disease Pathology and Improve Cognitive Deficits. *Bio-medicines*. 2021;9(6):594. DOI: 10.3390/biomedicines9060594
99. Elia CA, Losurdo M, Malosio ML, Coco S. Extracellular Vesicles from Mesenchymal Stem Cells. Exert Pleiotropic Effects on Amyloid- $\beta$ , Inflammation, and Regeneration: A Spark of Hope for Alzheimer's Disease from Tiny Structures? *Bioessays*. 2019;41(4):e1800199. DOI: 10.1002/bies.201800199
100. Yuyama K, Sun H, Sakai S, et al. Decreased amyloid- $\beta$  pathologies by intracerebral loading of glycosphingolipid-enriched exosomes in Alzheimer model mice. *J Biol Chem*. 2014;289(35):24488–24498. DOI: 10.1074/jbc.M114.577213
101. Xin H, Li Y, Cui Y, et al. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(11):1711–1715. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.152
102. Avetisyan AV, et al. Functional impairment of the mitochondria of the neocortex and hippocampus in mice with bulbectomy — model of Alzheimer's disease. *Biochemistry (Mosc)*. 2016;81(6):802–8012.
103. Choi DS, Kim DK, Kim YK, et al. Proteomics, transcriptomics and lipidomics of exosomes and ectosomes. *Proteomics*. 2013;13(10-11):1554–15571. DOI: 10.1002/pmic.201200329
104. Chen P, Zheng L, Wang Y, et al. Desktop-stereolithography 3D printing of a radially oriented extracellular matrix/mesenchymal stem cell exosome bioink for osteochondral defect regeneration. *Theranostics*. 2019;9(9):2439–59. DOI: 10.7150/thno.31017
105. Paşca AM, Sloan SA, Clarke LE, et al. Functional cortical neurons and astrocytes from human pluripotent Stem Cells. in 3D culture. *Nat Methods*. 2015;12(7):671–678. DOI: 10.1038/nmeth.3415
106. Wilson MN, Thunemann M, Liu X, et al. Multimodal monitoring of human cortical organoids implanted in mice reveal functional connection with visual cortex. *Nat Commun*. 2022;13(1):7945. DOI: 10.1038/s41467-022-35536-3
107. Aleksandrova MA, Poltavtseva RA, Marei MV, et al. Analysis of neural Stem Cells. from human cortical brain structures in vitro. *Bull Exp Biol Med*. 2016;161(1):197–208. DOI: 10.1007/s10517-016-3375-5
108. Poltavtseva RA, Marei MV, Dubrovina IV, et al. Development and differentiation of multipotent human neural cells in vitro. *Dokl Biochem Biophys*. 2001;379:304–308. DOI: 10.1023/a:1011675407770
109. Leone MA, Gelati M, Profico DC, et al. Phase I clinical trial of intracerebroventricular transplantation of allogeneic neural Stem Cells. in people with progressive multiple sclerosis. *Cell Stem Cell*. 2023;30(12):1597–1609. DOI: 10.1016/j.stem.2023.11.001
110. Müller-Ruchholtz W, Leyhausen G, Petersen P, et al. A simple methodological principle for large scale extraction and purification of collagenase-digested islets. *Transplant Proc*. 1987;19(1 Pt 2):911–915.
111. Winoto-Morbach S, Ulrichs K, Hering BJ, et al. Lectins for electromagnetic purification of islets from humans and large mammals. *Horm Metab Res Suppl*. 1990;25:51–54.
112. Cooper DKC, Mou L, Bottino R. A brief review of the current status of pig islet xenotransplantation. *Front Immunol*. 2024;15:1366530. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1366530
113. Wang S, Du Y, Zhang B, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. *Cell*. 2024;187(22):6152–6164. DOI: 10.1016/j.cell.2024.09.004
114. Eiraku M, Takata N, Ishibashi H, et al. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature*. 2011;472(7341):51–56. DOI: 10.1038/nature09941
115. Lancaster MA, Renner M, Martin CA, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature*. 2013;501(7467):373–379. DOI: 10.1038/nature12517
116. Hendriks D, Pagliaro A, Andreatta F, et al. Human fetal brain self-organizes into long-term expanding organoids. *Cell*. 2024;187(3):712–732. DOI: 10.1016/j.cell.2023.12.012
117. Jgamadze D, Lim JT, Zhang Z, et al. Structural and functional integration of human fore-brain organoids with the injured adult rat visual system. *Cell Stem Cell*. 2023;30(2):137–152. DOI: 10.1016/j.stem.2023.01.004

118. Cao SY, Yang D, Huang ZQ, et al. Cerebral organoids transplantation repairs infarcted cortex and restores impaired function after stroke. *NPJ Regen Med.* 2023;8(1):27. DOI: 10.1038/s41536-023-00301-7
119. Abbott A. Stem Cells. head to the clinic: treatments for cancer, diabetes and Parkinson's disease could soon be here. *Nature.* 2025;637(8044):18–20. DOI: 10.1038/d41586-024-04160-0

### Об авторах

**Полтавцева Римма Алексеевна** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории «Клинической иммунологии» ФГБУ «Национальный медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник Центра фотоники и фотонных технологий, Сколковский институт науки и технологий.

**Свищевская Елена Викторовна** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории «Клинической иммунологии» ФГБУ «Национальный медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук; старший научный сотрудник Центра фотоники и фотонных технологий, Сколковский институт науки и технологий.

**Чиков Владимир Михайлович** — к.ф.-м.н., внештатный научный сотрудник лаборатории «Клинической иммунологии» ФГБУ «Национальный медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Бобкова Наталья Викторовна** — к.б.н., заведующая лабораторией «Клеточных механизмов патологии памяти» Института биофизики клетки РАН — обособленное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований» Российской академии наук.

**Сухих Геннадий Тихонович** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Authors

**Rimma A. Poltavtseva** — Cand. Sci. (Biology), Leading Research Associate of the Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; Senior Research Scientist Skoltech Center for Photonic Science and Engineering.

**Elena V. Svirshchetskaya** — Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; Department of immunology Shemyakin-Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry RAS; Senior Research Scientist Skoltech Center for Photonic Science and Engineering.

**Vladimir M. Tchikov** — Cand. Sci. (Phys. and Math.), non-staff scientist at the Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

**Natalia V. Bobkova** — Cand. Sci. (Biology), head of Laboratory Cell Mechanisms of Memory Pathology, Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences — a Separate Division of Federal Research Center Pushchino Research Center for Biological Studies, Russian Academy of Sciences.

**Gennady T. Sukhikh** — MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

Полтавцева Р.А. и соавт.

Стволовые клетки для терапии нейродегенерации

#### Вклад авторов

**Р.А. Полтавцева** — постановка задачи, получение МСК, эксперименты с крысами, написание и редактирование статьи.

**Е.В. Свирщевская** — работа с крысами, конфокальная микроскопия, ТЭМ, написание статьи.

**В.М. Чиков** — подбор литературы, редактирование статьи.

**Н.В. Бобкова** — подбор литературы, написание статьи.

**Г.Т. Сухих** — редактирование статьи, замечания, общее руководство, постановка задачи.

#### Author contribution statement

**Rimma A. Poltavtseva** — problem setting, work with MSCs, experiments with rats, writing and editing the article.

**Elena V. Svirshchevskaya** — experiments with rats, confocal microscopy, TEM, writing the article.

**Vladimir M. Tchikov** — literature analysis, article editing.

**Natalia V. Bobkova** — literature selection, writing the article.

**Gennady T. Sukhikh** — problem setting, comments and general guidance, article editing.