



Ванькович А.А.

Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск,
Беларусь

2-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Метод клеточной терапии при болезни Альцгеймера с помощью биомедицинских клеточных продуктов на основе стволовых клеток: обзор научной литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 27.01.2023

Принята: 20.03.2023

Контакты: Vankovich1996@mail.ru

Резюме

Болезнь Альцгеймера (БА) является нейродегенеративным заболеванием с медленным прогрессированием, которое характеризуется внеклеточными бета-амилоидными (Аβ) бляшками, нейрофибриллярными клубками, состоящими из гиперфосфорилированного тау-белка, гибелью нейронов, потерей синапсов и атрофией головного мозга. Существующие методы лечения были протестированы для улучшения или эффективного изменения течения БА. Данные исследований животных моделей с БА указывают на эффективность трансплантации стволовых клеток в виде снижения когнитивного дефицита. Этот метод терапии продемонстрировал свои преимущества в улучшении когнитивных нарушений и дисфункции памяти. Однако процедура введения стволовых клеток сопровождается определенными недостатками или ограничениями. В данном обзоре представлены модели БА у грызунов, терапевтическая эффективность стволовых клеток, влияющие факторы и лежащие в основе этих изменений механизмы. Терапия стволовыми клетками открывает перспективы и проблемы для ее клинического применения в будущем.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, мезенхимальные стволовые клетки пуповинной крови, мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, эмбриональные стволовые клетки, нейральные стволовые клетки головного мозга

Vankovich A.

Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, Minsk, Belarus

2nd City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Cell Therapy for Alzheimer's Disease Using Biomedical Cellular Products Based on Stem Cells: A Review of the Scientific Literature

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 27.01.2023

Accepted: 20.03.2023

Contacts: Vankovich1996@mail.ru

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder with long progressive period, which is characterized by extracellular amyloid beta ($A\beta$) plaques, neurofibrillary tangles composed of hyperphosphorylated tau, neuronal death, synapse loss, and brain atrophy. Existing therapeutical methods have been tested to improve or to change AD progress effectively. Research data of animal models with Alzheimer's disease indicates that the transplantation of stem cells can be effective in decrease cognitive deficits. This method of treatment has shown its advantages in improving cognitive impairments and memory dysfunction. However, the procedure of stem cells application is accompanied by certain weaknesses or limitations. This review recapitulates rodent models for AD, the therapeutic efficacy of stem cells, influencing factors, and the underlying mechanisms behind these changes. Stem cell therapy provides perspective and challenges for its clinical application in the future.

Keywords: Alzheimer's disease, human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells, bone marrow-derived mesenchymal stem cells, induced pluripotent stem cells, embryonic stem cells, brain-derived neural stem cells

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) – самая распространенная причина деменции в пожилом и старческом возрасте. Глобальная распространенность деменции в мире (с преимущественным удельным весом болезни Альцгеймера) составляет среди населения в целом 0,5% (26,6 млн чел.), а среди людей в возрасте 65 лет и старше – 5–8% [1]. Заболеваемость в мире варьируется и зависит от возраста: от 3% у лиц 65–74 лет до 19% в 75–84 года и 47% – старше 85 лет [2]. После 70 лет риск БА удваивается каждые 5 лет [3]. Данные тенденции сохраняются и в нашей стране: в Республике Беларусь с населением примерно в 9,5 млн число пожилых людей (65 лет и старше) составляет примерно 1 млн, тогда ожидаемое число лиц с деменцией должно приближаться к 90 тыс., в том числе с болезнью Альцгеймера – 61,6 тыс. [4].

Клинически пациенты могут находиться в доклиническом периоде без явных симптомов в течение около 8–10 лет [5]. Позже болезнь прогрессирует в виде ухудшения

памяти, апраксии, афазии, изменений личности и поведенческих симптомов. После постановки диагноза БА средняя продолжительность жизни пациентов составляет около 4,2 года для мужчин и 5,7 года для женщин [6]. Интересным фактом является то, что болезнь Альцгеймера чаще диагностируют у пожилых женщин, чем у мужчин того же возраста [7]. Более 100 лет назад А. Альцгеймер, описав данное заболевание, указал на его главный патоморфологический признак – сенильные бляшки в мозге. На сегодняшний день патологические признаки БА включают в себя внеклеточные бляшки бета-амилоида (A β), гиперфосфорилированный тау-белок во внутриклеточных нейрофибриллярных клубках, гибель нейронов, элиминацию синапсов и атрофические изменения головного мозга в медиальных височных долях, паралимбических отделах и височно-теменных отделах коры [9, 10].

Различают наследственную (генетическую, семейную) и спорадическую разновидности БА (НБА и СБА). Одной из основных причин аутосомно-доминантной НБА являются мутации в генах амилоидного прекурсорного белка (APP), локализованного в эндосомах и на поверхности клеток, пресенилина 1 (PSEN1), распределенного по всей клетке, и пресенилина 2 (PSEN2), локализованного в эндосомных и лизосомных компартментах, хотя в 99% случаев имеет место СБА. Для НБА характерно раннее развитие (до 65 лет), наследственный характер и встречаемость менее 5%, в то время как СБА характеризуется поздним началом (после 65 лет), спорадическим характером со встречаемостью в 95% случаев. В настоящее время этиология спорадической БА трактуется как результат взаимодействия между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды [11]. Из генетических факторов важна аллель E4 аполипопротеина E (APOE), которая располагается на хромосоме 19 и является локусом, восприимчивым к болезни Альцгеймера с поздним началом [12]. Гомозиготы по APOE4 резко увеличивают риск БА, в 14,5 раза выше, чем гомозиготы по APOE3. Около 45–50% пациентов с БА несут по крайней мере один аллель APOE4 [13, 14]. Существует взаимодействие между экспрессией APOE4 и вирусом простого герпеса типа 1 при прогрессировании БА. Однако генетические факторы могут лишь отчасти объяснить риск БА. Наиболее широко в настоящее время распространено мнение, согласно которому раннее начало БА вероятнее всего возникает в связи с сочетанным влиянием и взаимодействием многочисленных генетических и негенетических факторов. К последним относят половую принадлежность, церебрально-кардиоваскулярную патологию, метаболические заболевания, травматическое повреждение мозга, нарушения сна, хроническую гипоксию, токсины окружающей среды, низкий интеллектуальный уровень. Наибольшая часть данных о патогенезе БА получена при моделировании ее наследственной формы [18]. Общие черты, характерные для течения и НБА, и СБА, свидетельствуют о том, что результаты исследований на моделях НБА могут экстраполироваться на модели БА в целом [11].

До сих пор медицина не имеет в своем арсенале препаратов, которые предотвратят или замедлят прогрессирование БА. На данном этапе лечение лишь симптоматическое и базируется на ингибиторах ацетилхолинэстеразы, таких как донепезил, галантамин, ривастигмин и такрин, антагонисте рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), таком как мемантин, и на A β -направленном моноклональном антителе, таком как адуканумаб [19–21].

■ СТРАТЕГИЯ ПОИСКА

Эта статья была подготовлена в соответствии с рекомендациями Заявления о предпочтительных отчетных элементах для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA), MEDLINE (доступ из PubMed), Google Scholar и Scopus с момента создания до 20 декабря 2022 г. систематически проверялись на наличие связанных опубликованных рукописей. Во всех этих электронных базах данных применялась следующая стратегия поиска и использовались следующие ключевые слова (в заголовке): «стволовая клетка», «болезнь Альцгеймера», «деменция». Все статьи, написанные на английском языке, были посвящены исследованиям по трансплантации стволовых клеток с БА.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью стратегии поиска определено шесть связанных статей [23, 34, 58, 62, 87]. Четыре дополнительных исследования было выявлено из других источников (поисковая система Google) [11, 29, 37]. Из-за разных методологий проведение метаанализа невозможно вследствие существенных различий в продолжительности наблюдения, использованных типах, а также способах и кратности введения стволовых клеток.

■ ОБЗОР ТЕРАПИИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В последнее время определенные надежды ассоциируются с моделированием и терапией хронических нейродегенеративных заболеваний, в том числе БА, при помощи новых клеточных технологий, в частности применения стволовых клеток в трансплантационной заместительной терапии [22]. В ходе поиска литературы в доклинических исследованиях распространенными типами стволовых клеток, применяемых для трансплантации при БА, являются нейральные стволовые клетки головного мозга (НСК), мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (МСККМ), мезенхимальные стволовые клетки пуповинной крови человека (МСКПК) и эмбриональные стволовые клетки (ЭСК).

Как новая технология трансплантационная заместительная терапия была изучена на животных моделях с БА. Полученные результаты исследований доказали, что трансплантация стволовых клеток может улучшить память и способность к обучению. Более высокая ожидаемая продолжительность жизни хорошо отражает терапевтический эффект трансплантированных стволовых клеток на различных моделях БА [23, 24]. Полезные характеристики мезенхимальных стволовых клеток пуповинной крови человека (МСК ПК) включают неинвазивный сбор, гипоиmmуногенность, превосходный тропизм, высокий потенциал дифференцировки и паракринную активность [25, 26]. Таким образом, МСК ПК появляются в качестве альтернативного источника для аллогенной терапии, опосредованной МСК. Терапевтические эффекты МСК ПК были проверены на мышах 5XFAD (модели наследственной формы БА) и нетрансгенных крысах Sprague-Dawley [25, 27, 28]. Количественный анализ амилоидных бляшек у 8–9-месячных самок трансгенных мышей линии 5XFAD с трансплантацией человеческих МСК ПК выявил достоверное снижение плотности бляшек в гиппокампе, что полностью ассоциировалось с позитивным влиянием МСК ПК на

память трансгенных животных. Очевидно, что эффект был обусловлен очисткой мозговых структур, ответственных за память, от токсического действия бета-амилоида за счет системного действия многочисленных биологически активных соединений, таких как противовоспалительные цитокины, трофические и ростовые факторы, выделяемые МСК ПК и нормализующие деятельность клеток неокортекса и гиппокампа [22]. Максимальный позитивный эффект МСК ПК на память трансгенных мышей также проявился через 2 месяца после их трансплантации, что ассоциировалось с присутствием в их мозге МСК ПК [29]. Ранее трансплантация МСК ПК человека улучшила пространственную память у бульбэктомизированных мышей с нейродегенерацией типа Альцгеймера, при этом положительный эффект наблюдался через 1 месяц после внутримозговой трансплантации и через 3 месяца после системного введения, что показывает высокую эффективность трансплантации МСК ПК в отношении памяти мышей с другой моделью БА [30]. Снижение потери нейронов в гиппокампе и усиление нейрогенеза в разных животных моделях поражений мозга под влиянием МСК ПК наблюдали и другие авторы [31, 33]. Кроме того, их безопасность и эффективность также оценивались в клинических испытаниях фазы I/IIa (NCT02054208) у пациентов с болезнью Альцгеймера [25]. Секретом МСК ПК включает многофункциональные молекулы, такие как ингибирующее действие галектина-3 на aberrантное фосфорилирование тау, роль ICAM-1 (внутриклеточной молекулы адгезии 1) в удалении бляшек Аβ и влияние фактора роста/дифференциации 15 (GDF-15) на нейрогенез в моделях БА [27, 39, 40]. МСК ПК могут значительно уменьшать Аβ-зависимую патологию БА, как показано в системе совместного культивирования МСК ПК и первичных нейронов гиппокампа мыши. Паракринный тромбоспондин-1 (TSP-1) МСК ПК может спасать нейроны от потери синаптической плотности, вызванной пептидом Аβ, тем самым улучшая когнитивную функцию в модели БА-подобных мышей [25].

При трансплантации НСК, которые экспрессируют фактор роста, усиливается нейрогенез и улучшаются когнитивные нарушения в модели БА-подобных грызунов [32]. НСК, сверхэкспрессирующие холинацетилтрансферазу, могут обратить вспять пространственную память и дефицит обучения [33]. Основные механизмы связаны с паракринным высвобождением нейропротекторных факторов, ослаблением смешанной протеинопатии (амилоидной и тау), иммуномодуляцией, ингибированием нейровоспаления и усилением нейрогенеза и синаптогенеза [23, 34]. Однако присутствуют и проблемы использования трансплантации НСК: они могут в том числе дифференцироваться в ненейрональную глию, возможен туморогенез, используются такие пути введения, как внутригиппокампальная или внутримозговая стереотаксическая инъекция, что является нежелательным явлением, особенно при нескольких применениях. Было продемонстрировано, что повторная трансплантация более эффективна, чем однократная схема лечения на крысиной модели [36, 37].

МСК КМ в настоящее время являются одними из наиболее часто используемых типов стволовых клеток. Они широко исследованы при лечении животных моделей с БА в связи с их доступностью, относительной простотой обращения. Трансплантированные МСК КМ могут дифференцироваться в нейроны, секретировать нейротрансмиттеры ацетилхолина и продуцировать нейротрофические факторы, такие как мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и фактор роста нервов (NGF). Кроме того, данные стволовые клетки ингибируют гибель клеток, связанную с Аβ и тау.

При этом экспрессия противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и IL-4, повышается, тогда как уровни провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1 β , снижаются. Более того, внутривенное введение МСК КМ, которые могут мигрировать в гиппокамп, улучшает пространственное обучение, когнитивные способности, сокращает дефицит памяти. Внутривенная доставка является минимально инвазивным подходом, который имеет значительные преимущества перед внутричерепной инъекцией. К сожалению, множественная инфильтрация внутренних органов, риск тромбозов, туморогенез во время терапии данными стволовыми клетками остаются основными проблемами и создают ограничения в их применении [38, 41].

Трансплантированные мышинные клетки-предшественники нейронов, происходящие из эмбриональных стволовых клеток (ЭСК), могут дифференцироваться в фенотип холинергических клеток, улучшая характеристики пространственной памяти у крыс с БА-подобным синдромом, индуцированным иботеновой кислотой [42]. Когда ЭСК человека трансплантируют в срез гиппокампа мыши, стабильное образование холинергических нейронов способствует образованию синапсов и реконструкции функциональных цепей [43].

В другом исследовании сообщается, что ЭСК человека могут трансформироваться в подтипы ГАМКергических и холинергических нейронов, что приводит к улучшению пространственной памяти и способности к обучению в мышинной модели [44]. Черепная трансплантация ЭСК человека может спасти когнитивные нарушения у бестимусных голых крыс, подвергшихся облучению [45]. Хотя трансплантация ЭСК продемонстрировала способность улучшать когнитивные функции на моделях грызунов, ее клиническое значение ограничено из-за плюрипотентного неконтролируемого роста клеток и онкогенеза [46]. Несмотря на большое количество доклинических исследований, существуют присущие им этические и иммуногенные ограничения в использовании аллогенной терапии на основе ЭСК [47].

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) являются продуктом аутологичного источника с использованием современной клеточной технологии – клетки, которые получены из первичных фибробластов, выделены у пациентов с семейной БА или у здоровых людей [48]. В ИПСК от спорадического БА APOE4 может быть преобразован в APOE3, чтобы ослабить множественные патологии, связанные с БА, такие как агрегаты A β и гиперфосфорилированный тау [49, 50]. Трансплантация ИПСК продемонстрировала долгосрочную выживаемость и эффективность в доклинических исследованиях, в том числе на модели грызунов с ишемическим инсультом и трансгенных мышах APP [51, 52]. Терапевтический эффект соматических клеток, полученных из ИПСК, у пациентов с НБА оценивается в ходе клинического исследования NCT00874783. Предшественники ИПСК человека могут дифференцироваться в зрелые холинергические нейроны и образовывать синаптические сети, улучшая неврологическую функцию и устраняя ухудшение памяти [51, 53]. ИПСК могут снижать провоспалительные факторы за счет нейротрофин-ассоциированного эффекта после их введения в ипсилатеральный повреждению гиппокамп [52]. Однако преимущества аутологичных ИПСК ограничены фенотипической патологией нейронов, полученных от пациентов с БА, включая аномальный уровень A β , повышенный p-тау, уменьшенную длину нейритов и восприимчивость к воспалительной нагрузке [54–56]. Самым главным преимуществом ИПСК является их индивидуальность для каждого пациента, что практически полностью устраняет моральные и этические

проблемы, которые часто возникают при использовании ЭСК, полученных из клонированных бластоцист или СК плода из абортивного материала [57].

Существует несколько способов введения стволовых клеток в организм. Рассмотрим каждый из них более подробно. Внутривенное введение является относительно удобным методом доставки стволовых клеток, который можно осуществлять многократно через периферическую вену. Однако стволовые клетки попадают в большой круг кровообращения и могут инфильтрироваться в различные органы, особенно со скоплением в легких. Стволовые клетки, введенные через периферическую вену, достаточно просты в применении, однако требуется время, чтобы пересечь гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и попасть в гиппокамп для функциональной активности. Следовательно, терапевтическая эффективность внутривенного метода нуждается в повышении [58].

Интрагиппокампальная доставка позволяет избежать ГЭБ, но требует устройства трехмерного позиционирования и системы визуализации. Кроме того, стереотаксическая инъекция является травматичной операцией, достигающей функциональной зоны гиппокампа. Поэтому нецелесообразно выполнять многократные инъекции, что ограничивает ее клиническое применение. Кроме того, локальное давление может повышаться после введения стволовых клеток в гиппокамп. Это изменение давления может вызвать физическое воздействие, но его потенциальное влияние еще предстоит определить. Напротив, доставка через периферические вены не вызывает подобных проблем [58].

Интрацеребровентрикулярный метод аналогичен интрагиппокампальному введению и также требует устройства трехмерного позиционирования и системы визуализации. Физическое давление в мозговом желудочке повышается после инъекции стволовых клеток. Соответственно, физическое давление мозговой ткани пропорционально объему трансплантируемых стволовых клеток и зависит от способа доставки. Иногда, даже если используется один и тот же тип клеток (например, МСК КМ), объем стволовых клеток необходимо регулировать из-за различных процедур доставки [23].

Интраназальный путь представляет собой неинвазивный и удобный способ, с помощью которого можно легко и многократно доставлять лекарства, экзосомы и стволовые клетки в мозг [59, 60]. Этот нетравматичный метод демонстрирует клиническую осуществимость и имеет важные преимущества по сравнению с обычными инъекциями или внутричерепной трансплантацией [61]. Интраназальная доставка стволовых клеток была выполнена у трансгенных мышей APP/PS1, и было подтверждено функциональное улучшение [8, 59, 60]. В настоящее время нанотехнологии сочетаются с интраназальным введением стволовых клеток, что продемонстрировало синергетический эффект при лечении неврологических заболеваний [61, 62]. Терапевтическая эффективность интраназального введения еще не доказана.

■ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Стволовые клетки, такие как НСК, МСК КМ, МСК ПК, ЭСК и ИПСК, были исследованы на различных моделях животных, подобных БА. Кроме того, МСК ПК, МСК КМ проходят различные клинические испытания. Оценка терапевтической эффективности включает поведенческие тесты на животных моделях, биохимические и патогистологические показатели. В клинических испытаниях тяжесть заболевания у

всех субъектов оценивается на основе симптомов, когнитивной функции, памяти и качества жизни [37, 60]. Биохимические и патогистологические изменения тройной трансгенной модели A β PP/PS/tau информативны для оценки коэволюционирующих амилоидных и тау-патологий, связанных с патомеханизмом БА [62]. Патологические изменения A β и тау в головном мозге человека происходят до появления симптомов БА. Существуют высокие уровни A β_{42} , t-tau и p-tau в периферических нейронных экзосомах и спинномозговой жидкости, что является убедительным доказательством диагноза БА.

О совершенствовании и улучшении стволовых клеток, об их оптимальном введении имеются определенные данные в научной литературе. Количество пассажей, культивируемых МСК КМ, оказывает значительное влияние на плюрипотентность. Мышинные МСК КМ могут сохранять функциональную морфологию и мультипотентное состояние в 4-м поколении [15, 16]. Экспрессия CD29, CD44 и CD90 на мембране крысиных МСК КМ постепенно увеличивается с увеличением числа пассажей, достигая пика через 5–6 поколений [17]. Обычно считается, что МСК КМ до 7 пассажей обладают высокой жизнеспособностью и подходят для терапии стволовыми клетками. До сих пор не существует стандартизированного протокола для культивирования стволовых клеток. Например, в некоторых исследованиях МСК КМ трансплантировали на пассажах 1–2, а в других исследованиях использовали МСК КМ на пассажах 4–6 или 7–10. Это может объяснить, почему терапевтические эффекты столь непостоянны.

Помимо типа стволовых клеток, на терапевтическую эффективность влияют и другие факторы, такие как концентрация клеток, виды реципиентов и способы доставки. Таким образом, необходимо стандартизировать протокол терапии стволовыми клетками.

Трансплантированные стволовые клетки могут изменять свой фенотип и функции после имплантации в различные ткани. Ранние исследования показали, что трансплантация ЭСК может индуцировать образование тератом *in vivo*. Кроме того, сообщалось об онкогенезе из аутологических клеток, что важно для оценки их эффективности.

Аутологичные стволовые клетки являются наиболее часто используемым типом клеток благодаря простоте выделения и внутривенной трансплантации без иммуногенных и этических проблем. Тем не менее, есть некоторые проблемы, которые необходимо решить, такие как долгосрочная безопасность, оптимальный источник клеток и процедура доставки, реакция донорских клеток на микроокружение, патогенное для БА, и механизмы действия. Тем не менее, стволовые клетки десятилетиями использовались для лечения БА на животных моделях, и накопление большого количества данных исследований заложило основу для клинических испытаний БА.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия стволовыми клетками при БА имеет огромные перспективы, но она все еще находится в стадии разработки. Доклинические исследования демонстрируют эффективность данного метода и раскрывают лежащие в основе терапевтические механизмы. Лечение БА стволовыми клетками применено в некоторых клинических случаях. Накопление данных исследований заложило основу для будущего клинического лечения пациентов с БА. Возможно, синергия различных методов может быть

использована в терапевтической стратегии, включающей модификацию клеток, манипуляции с генами и фармакологические вмешательства. Что касается эффективности терапии стволовыми клетками у пациентов с БА, потребуется больше времени, чтобы сделать выводы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Golubeva T., Dokukina T., Rubanik L. (2014) Epidemiological study of elderly dementia in the Republic of Belarus *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*, 4 (18), pp. 120–132. (in Russian)
2. Han J.Y., Han S.H. (2014) Primary prevention of Alzheimer's disease: Is it an attainable goal? *Journal of Korean Medical Science*, vol. 29, pp. 886–892. doi: 10.3346/jkms.2014.29.7.886
3. Lane C.A., Hardy J., Schott J.M. (2018) Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25 (1), pp. 59–70. doi: 10.1111/ene.13439
4. Evsegneev R. (2011) Alzheimer's disease and other dementias of the elderly: is there a change for the better? *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*, 1 (03), pp. 57–66. (in Russian)
5. Masters C.L., Bateman R., Blennow K. (2015) Alzheimer's disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1: 15056. doi: 10.1038/nrdp.2015.56
6. Larson E.B., Shadlen M.F., Wang L. (2004) Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Annals of Int. Medicine*, 140 (7), pp. 501–509. doi: 10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00008
7. Laws K.R., Irvine K., Gale T.M. (2016) Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer's disease. *World Journal of Psychiatry*, vol. 6 (1), pp. 54–65. doi: 10.5498/wjpv.v6.i1.54
8. Shevela E.Y., Sachno L.V., Kafanova M.U. *A method for obtaining a conditioned environment with a regenerative potential for intranasal administration in the treatment of diseases of the central nervous system: RF Patent 2367407*. Published 04.12.2017
9. Boche D., Nicoll J.A.R. (2020) Invited Review – Understanding cause and effect in Alzheimer's pathophysiology: implications for clinical trials *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 46 (7), pp. 623–640. doi: 10.1111/nan.12642
10. Nebel R.A., Aggarwal N.T., Barnes L.L. (2018) Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: a call to action. *Alzheimer's Dementia*, 14 (9), pp. 1171–1183. doi: 10.1016/j.jalz.2018.04.008
11. Haspekov L. (2019) Modeling of Alzheimer's disease and prospects for its therapy using induced pluripotent stem cells. *Neurochemistry*, vol. 36, no 3, pp. 179–194. (in Russian)
12. Lambert J.C., Heath S., Even G. (2009) Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease *Nat. Gen.*, 41 (10), pp. 1094–1099. doi: 10.1038/ng.439
13. Saunders A.M. (1993) Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43 (8), pp. 1467–1472. doi: 10.1212/wnl.43.8.1467
14. Farrer L.A., Cupples L.A., Haines J.L. (1997) Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer disease meta-analysis consortium. *JAMA*, 278 (16), pp. 1349–1356.
15. Choi M.R., Kim H.Y., Park J.Y. (2010) Selection of optimal passage of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for stem cell therapy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience Letters*, 472 (2), pp. 94–98. doi: 10.1016/j.neulet.2010.01.054
16. Boregowda S.V., Krishnappa V., Chambers J.W. (2012) Atmospheric oxygen inhibits growth and differentiation of marrow-derived mouse mesenchymal stem cells via a p53-dependent mechanism: implications for long-term culture expansion. *Stem Cells*, 30 (5), pp. 975–987. doi: 10.1002/stem.1069
17. Li C., Wei G., Gu Q. (2015) Donor age and cell passage affect osteogenic ability of rat bone marrow mesenchymal stem cells. *Cell Biochem Biophys*, 72 (2), pp. 543–549. doi: 10.1007/s12013-014-0500-9
18. Israel M.A., Yuan S.H., Bardy C. (2012) Probing sporadic and familial Alzheimer's disease using induced pluripotent stem cells. *Nature*, vol. 482, pp. 216–220.
19. Ghai R., Nagarajan K., Arora M. (2020) Current strategies and novel drug approaches for Alzheimer disease. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*, 19 (9), pp. 676–690. doi: 10.2174/1871527319666200717091513
20. Alexander G.C., Emerson S., Kesselheim A.S. (2021) Evaluation of Aducanumab for Alzheimer disease: scientific evidence and regulatory review involving efficacy, safety and futility. *JAMA*, 325 (17), pp. 1717–1718. doi: 10.1001/jama.2021.3854
21. Orlov M. (2019) Alzheimer's Therapy: Challenges and Perspectives. *Advances in gerontology*, vol. 32 (4), pp. 639–651. (in Russian)
22. Aithal A.P., Bairy L.K., Seetharam R.N. (2021) Safety and therapeutic potential of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in regenerative medicine. *Stem Cell Inv*, 8, p. 10.
23. Qin C., Lu Y., Wang K. (2020) 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. *Translational Neurodegeneration*, 9 (1), p. 20. doi: 10.1186/s40035-020-00199-x
24. Shin J.Y., Park H.J., Kim H.N. (2014) Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase beta- amyloid clearance in Alzheimer disease models. *Autophagy*, 10 (1), pp. 32–44. doi: 10.4161/auto.26508
25. Kim D.H., Lim H., Lee D. (2018) Thrombospondin-1 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells rescues neurons from synaptic dysfunction in Alzheimer's disease model *Scientific Reports*, 8 (1), p. 354. doi: 10.1038/s41598-017-18542-038
26. Lee M., Jeong S.Y., Ha J. (2014) Low immunogenicity of allogenic human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro and in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 446 (4), pp. 983–989. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.03.051
27. Kim D.H., Lee D., Chang E.H. (2015) mGDF-15 secreted from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells delivered through the cerebrospinal fluid promotes hippocampal neurogenesis and synaptic activity in an Alzheimer's disease model. *Stem Cells and Development*, 24 (20), pp. 2378–2390. doi: 10.1089/scd.2014.0487
28. Ehrhart J., Darlington D., Kuzmin-Nichols N. (2016) Biodistribution of infused human umbilical cord blood cells in Alzheimer's disease-like murine model. *Cell Transplantation*, 25 (1), pp. 195–199. doi: 10.3727/096368915X689604

29. Chaplygina A., Zhdanova D., Kovalev V. (2021) Cell therapy as a way to correct disorders of neurogenesis in the adult brain in a model of Alzheimer's. *Russian Physiological Journal. I. M. Sechenov*, vol. 108, is. 1, pp. 59–84. (in Russian)
30. Bobkova N., Poltavceva R., Samohin A. (2013) Therapeutic effect of mesenchymal multipotent stromal cells on memory in animals with Alzheimer's type neurodegeneration. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 156 (1), pp. 119–121. doi: 10.1007/s10517-013-2293-z
31. Ko H.R., Ahn S.Y., Chang Y.S. (2018) Human UCB-MSCs treatment upon intraventricular hemorrhage contributes to attenuate hippocampal neuron loss and circuit damage through BDNF-CREB signaling. *Stem Cell Res. & Ther.*, 9 (1), pp. 1–5. doi: 10.1186/s13287-018-1052-5
32. Blurton-Jones M., Kitazawa M., Martinez-Coria H. (2009) Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 106 (32), pp. 13594–13599. doi: 10.1073/pnas.0901402106
33. Park D., Yang Y.H., Bae D.K. (2013) Improvement of cognitive function and physical activity of aging mice by human neural stem cells over-expressing choline acetyltransferase. *Neurobiology of Aging*, 34 (11), pp. 2639–2646. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.026
34. Qin C., Li Y., Wang K. (2021) Novel balance mechanism participates in stem cell therapy to alleviate neuropathology and cognitive impairment in animal models with Alzheimer's disease. *Cells*, 10 (10), p. 2757. doi: 10.3390/cells10102757
35. Xuan A.G., Luo M., Ji W.D. (2009) Effects of engrafted neural stem cells in Alzheimer's disease rats. *Neuroscience Letters*, 450 (2), pp. 167–171. doi: 10.1016/j.neulet.2008.12.001
36. Kamiya F., Ueda M., Nito C. (2014) Effect of repeated allogeneic bone marrow mononuclear cell transplantation on brain injury following transient focal cerebral ischemia in rats. *Life Sciences*, 95 (1), pp. 22–28. doi: 10.1016/j.lfs.2013.12.016
37. Kanamaru T., Kamimura N., Yokota T. (2015) Intravenous transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells prevents memory impairment in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1605, pp. 49–58. doi: 10.1016/j.brainres.2015.02.011
38. Liao L., Shi B., Chang H. (2017) Heparin improves BMSC cell therapy: anticoagulant treatment by heparin improves the safety and therapeutic effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cell cytotrophy. *Theranostics*, 7 (1), pp. 106–116. doi: 10.7150/thno.16911
39. Kim J.Y., Kim D.H., Kim J.H. (2012) Soluble intracellular adhesion molecule-1 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell reduces amyloid-beta plaques. *Cell Death & Differentiation*, 19 (4), pp. 680–691. doi: 10.1038/cdd.2011.140
40. Lim H., Lee D., Choi W.K. (2020) Galectin-3 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells reduces aberrant tau phosphorylation in an Alzheimer disease model. *Stem Cells International*, article 8878412. doi: 10.1155/2020/8878412
41. Revischin A., Pavlova G., Ochotin V. (2017) *Cell therapy in neurodegenerative diseases: monograph*, Moscow MPSU, pp. 39–40. (in Russian)
42. Moghadam F.H., Alai H., Karbalaie K. (2009) Transplantation of primed or unprimed mouse embryonic stem cell-derived neural precursor cells improves cognitive function in Alzheimerian rats. *Differentiation*, 78 (2–3), pp. 59–68. doi: 10.1016/j.diff.2009.06.005
43. Bissonnette C.J., Lyass L., Bhattacharyya B.J. (2011) The controlled generation of functional basal forebrain cholinergic neurons from human embryonic stem cells. *Stem Cells*, 29 (5), pp. 802–811. doi: 10.1002/stem.626
44. Liu Y., Weick J.P., Liu H. (2013) Medial ganglionic eminence-like cells derived from human embryonic stem cells correct learning and memory deficits. *Nature Biotechnology*, 31 (5), pp. 440–447. doi: 10.1038/nbt.2565
45. Acharya M.M., Christie L.A., Lan M.L. (2009) Rescue of radiation-induced cognitive impairment through cranial transplantation of human embryonic stem cell. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 106 (45), pp. 19150–19155. doi: 10.1073/pnas.0909293106
46. Fong C.Y., Gauthaman K., Bongso A. (2010) Teratomas from pluripotent stem cells: a clinical hurdle. *Journal of Cellular Biochemistry*, 111 (4), pp. 769–781. doi: 10.1002/jcb.22775
47. Duncan T., Valenzuela M. (2017) Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem Cell Research & Therapy*, 8 (1), 111. doi:10.1186/s13287-017-0567-5
48. Raska J., Hribkova H., Klimova H. (2021) Generation of six human iPSC lines from patients with a familial Alzheimer's disease (n=3) and sex- and age-matched healthy controls (n=3). *Stem Cell Research*, 53, article 102379. doi: 10.1016/j.scr.2021.102379
49. Lin Y.T., Seo J., Gao F. (2018) APOE4 causes widespread molecular and cellular alterations associated with Alzheimer's disease phenotypes in human iPSC-derived brain cell types. *Neuron*, 98 (6), pp. 1141–1154 e7. doi: 10.1016/j.neuron.2018.05.008
50. Cavalli E., Battaglia G., Basile M.S. (2020) Exploratory analysis of iPSC-derived neuronal cells as predictors of diagnosis and treatment of Alzheimer disease. *Brain Sciences*, 10 (3), p. 166. doi: 10.3390/brainsci10030166
51. Fujiwara N., Shimizu J., Takai K. (2013) Restoration of spatial memory dysfunction of human APP transgenic mice by transplantation of neuronal precursors derived from human iPS cells. *Neuroscience Letters*, 557 (Pt B), pp. 129–134.
52. Eckert A., Huang L., Gonzalez R. (2015) Bystander effect fuels human induced pluripotent stem cell-derived neural stem cells to quickly attenuate early stage neurological deficits after stroke. *Stem Cells Translational Medicine*, 4 (7), pp. 841–851. doi: 10.5966/sctm.2014-0184
53. Pang Z.P., Yang N., Vierbuchen T. (2011) Induction of human neuronal cells by defined transcription factors. *Nature*, 476 (7359), pp. 220–223. doi: 10.1038/nature10202
54. Balez R., Steiner N., Engel M. (2016) Neuroprotective effects of apigenin against inflammation, neuronal excitability and apoptosis in an induced pluripotent stem cell model of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 6, article 31450. doi: 10.1038/srep31450
55. Hossini A.M., Megges M., Prigione A. (2015) Induced pluripotent stem cell-derived neuronal cells from a sporadic Alzheimer's disease donor as a model for investigating AD-associated gene regulatory networks. *BMC Genomics*, 16, article 84. doi: 10.1186/s12864-015-1262-5
56. Muratore C.R., Rice H.C., Srikanth P. (2014) The familial Alzheimer's disease APPV717I mutation alters APP processing and Tau expression in iPSC-derived neurons. *Human Molecular Genetics*, 23 (13), pp. 3523–3536. doi: 10.1093/hmg/ddu064
57. Bobkova N., Poltavceva R., Leonov S. (2020) Neuroregeneration: regulation in neurodegenerative diseases and aging. *Advances in biochemistry*, vol. 60, pp. 227–276. (in Russian)
58. Qin C., Wang K., Zhang L. (2022) Stem cell therapy for Alzheimer's disease: An overview of experimental models and reality. *Animal Models and Experimental Medicine*, 5, pp. 15–26. doi: 10.1002/ame2.12207
59. Santamaria G., Brandi E., Vitola P. (2021) Intranasal delivery of mesenchymal stem cell secretome repairs the brain of Alzheimer's mice. *Cell Death & Differentiation*, 28 (1), pp. 203–218. doi: 10.1038/s41418-020-0592-2
60. Danielyan L., Beer-Hammer S., Stolzinger A. (2014) Intranasal delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells, macrophages, and microglia to the brain in mouse models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Cell Transplantation*, 23 (Suppl 1), pp. 123–139. doi: 10.3727/096368914X684970
61. Dali P., Shende P. (2021) Advances in stem cell therapy for brain diseases via the intranasal route. *Curr. Pharm. Biotech*, 22 (11), pp. 1466–1481. doi: 10.2174/1389201021666201218130947
62. Donega V., Nijboer C.H., van Velthoven C.T. (2015) Assessment of long-term safety and efficacy of intranasal mesenchymal stem cell treatment for neonatal brain injury in the mouse, *Pediatric Research*, 78 (5), pp. 520–526. doi: 10.1038/pr.2015.145