

Терапия болезни Альцгеймера на основе стволовых клеток

Е.В. Белоусова^{1,2*}, Д.И. Салихова^{1,2}, В.О. Небогатиков³, А.А. Устюгов³, Д.В. Гольдштейн^{1,2}

¹ НИИ молекулярной и клеточной медицины медицинского института РУДН, Москва, Россия,

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия,

³ Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка, Московская область, Россия

* E-mail: ekaterina.belousova.2017@gmail.com

Резюме. Болезнь Альцгеймера — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся внеклеточным накоплением β -амилоида и внутриклеточной агрегацией гиперфосфорилированного тау-белка в нейрофибриллярные клубки в головном мозге. Оно приводит к прогрессирующему ухудшению памяти и потере повседневных навыков. В настоящее время не существует эффективного лечения этого заболевания, однако активно изучается потенциал стволовых клеток для терапии нейродегенеративных патологий, в том числе болезни Альцгеймера. Секретируемые стволовыми клетками факторы роста, внеклеточные везикулы позволяют ослабить нейровоспаление и замедлить ухудшение когнитивных функций при развитии заболевания. В данном обзоре освещается прогресс в доклинических исследованиях с использованием мышиных моделей разных типов стволовых клеток как стратегий лечения болезни Альцгеймера, и приводятся сведения об их трансляционных приложениях. В статье рассмотрены преимущества, терапевтические эффекты и перспективы применения стволовых клеток и их дифференцирующихся потомков, а также приведена современная информация о механизмах включения различных видов стволовых и плюрипотентных клеток в эндогенный нейрогенез при болезни Альцгеймера. Данные, представленные в обзоре, содержат информацию о методах клеточной терапии как уже примененных в клинической практике, так и изучаемых на различных моделях, в том числе трансгенных мышах. В будущем предстоит разработка эффективных методик получения и доставки стволовых клеток и их продуктов для достижения значимых клинических результатов у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, β -амилоид, стволовые клетки, нейропротекция

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00362).

Для цитирования: Белоусова Е.В., Салихова Д.И., Небогатиков В.О., Устюгов А.А., Гольдштейн Д.В. Терапия болезни Альцгеймера на основе стволовых клеток. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2024; 1. 52–60. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-01-06>.

Review

Stem cell-based therapy for Alzheimer's disease

Е.В. Belousova^{1,2*}, Д.И. Salikhova^{1,2}, В.О. Nebogatikov³, А.А. Ustyugov³, Д.В. Goldshtein^{1,2}

¹ Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, RUDN Medical Institute, Moscow, Russia,

² Federal State Budgetary Institution "Research Medical Genetic Center named after N. P. Bochkov", Moscow, Russia,

³ Institute of Physiologically Active Compounds of Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow region, Russia

* E-mail: ekaterina.belousova.2017@gmail.com

Abstract. Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized by extracellular accumulation of β -amyloid and intracellular aggregation of hyperphosphorylated tau into neurofibrillary tangles in the brain. It leads to progressive memory impairment and loss of daily living skills. Currently, there is no effective treatment for this disease, but the potential of stem cells for the therapy of neurodegenerative pathologies, including Alzheimer's disease, is being actively explored. Stem cell-secreted growth factors, extracellular vesicles can attenuate neuroinflammation and slow down cognitive deterioration during disease progression. This re-

view highlights progress in preclinical studies using mouse models of different stem cell types as treatment strategies for Alzheimer's disease and provides insights into their translational applications. The article reviews the benefits, therapeutic effects and prospects of stem cells and their differentiating descendants, and provides current information on the mechanisms by which different types of stem and pluripotent cells are involved in endogenous neurogenesis in Alzheimer's disease. The data presented in this review contain information on cell therapy methods, both those already used in clinical practice and those being studied in various models, including transgenic mice. In the future, effective methods of obtaining and delivering of stem cells and their products to achieve significant clinical results in patients with Alzheimer's disease will be developed.

Keywords: Alzheimer disease, β -amyloid, stem cells, neuroprotection

Acknowledgments. This study was supported by a grant from the Russian science foundation (project no. 23-15-00362).

For citation: Belousova E.V., Salikhova D.I., Nebogatikov V.O., Ustyugov A.A., Goldshtein D.V. Stem cell-based therapy for Alzheimer's disease. *Laboratory Animals for Science*. 2024; 1. 52–60. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-01-06>.

Введение

Обучение и память — сложные когнитивные процессы, в которых принимает участие гиппокамп, и на которые серьезно влияют старение и некоторые нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера (БА). Это заболевание вызывает дегенеративное поражение головного мозга, ухудшающее память и приводящее к неспособности выполнять основные повседневные задачи [1]. БА является наиболее распространенной возрастной формой деменции и клинически характеризуется прогрессирующей потерей холинергических нейронов и синапсов, отложением нейротоксических белков, таких как внеклеточные бляшки β -амилоида ($A\beta$) и внутриклеточные нейрофибриллярные клубки [2]. К настоящему моменту многие подходы к терапии БА не показали удовлетворительных результатов в улучшении когнитивных функций [3]. Сложность лечения данного заболевания состоит в недостаточной изученности патогенеза и в необходимости долгосрочной терапии [4].

Одним из недостатков лекарственной терапии является отсутствие стимуляции регенерации поврежденных нейронов, при этом сниженная жизнеспособность клеток тормозит транспортировку лекарств [5]. Сигнальные механизмы действия нейротрофических факторов в головном мозге, несмотря на их важность в поддержании синаптической пластичности в памяти и обучении, еще до конца не выяснены [6]. Инсулиноterapia в качестве безопасного и краткосрочного симптоматического вмешательства для отсрочки потери когнитивных функций не всегда достигает значимых клинических результатов [7]. Низкоинтенсивная лазерная терапия имеет потенциал к предотвращению когнитивных нарушений, изменяя функцию клеток головного мозга и нейрометаболические пути, но пока параметры для индивидуального лечения не определены. Продолжительность эффектов и вероятность хронического повторения также неясны [8]. Фокус на митохондриальном дыхании может

быть эффективным в терапии БА в связи с изменениями потока митохондриального кальция на ранних стадиях заболевания, однако пока недостаточно изучены причины данного явления [9]. Умеренная физическая активность и соответствующая диета также имеют связь со снижением риска нейродегенерации, но они не так эффективны при лечении БА [10].

Все больше данных подтверждает терапевтический потенциал регенеративной медицины для лечения нейродегенеративных заболеваний. Терапия стволовыми клетками имеет преимущества перед другими подходами: она повышает уровень функционального восстановления центральной нервной системы (ЦНС) головного мозга [11]. Регенерация нервной ткани может быть осуществлена путем экзогенного введения стволовых клеток, которые способны после дифференцировки заместить поврежденные ткани головного мозга [12]. Терапия стволовыми клетками способна уменьшить нейровоспаление, поскольку оно играет роль в повреждении головного мозга, которое приводит к снижению когнитивных функций [13]. Терапия стволовыми клетками также может устранять нейрофибриллярные клубки и аномальную деградацию белков, способствовать митохондриальному транспорту для улучшения когнитивных функций [14].

Методы

Представленный обзор обобщает научные публикации результатов доклинических исследований применения стволовых клеток для терапии БА. Поиск публикаций выполняли в базах данных PubMed и Google Scholar. В обзор включали публикации, доступные для поиска на 20.09.2023 г. Для реализации поставленной задачи была разработана стратегия поиска информации на основе ключевых слов. Ключевые слова и словосочетания были определены на английском языке: stem cell therapy, glial progenitor cells, Alzheimer's disease, β -amyloid, neurodegeneration, animal models, mouse models, 5xFAD.

Стволовые клетки в терапии болезни Альцгеймера

Для терапии БА в настоящее время применяются следующие типы стволовых клеток: нейральные (НСК), мезенхимальные (МСК), эмбриональные (ЭСК), индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК) [15]. Большинство эффективных методов лечения БА сосредоточено на воздействии на патологию заболевания на ранней стадии для сохранения цереброваскулярной функции.

Нейральные стволовые клетки

Поскольку НСК вносят значительный вклад в гомеостаз и репарацию головного мозга, они проявляют свойства для лечения БА на ранних стадиях [16]. В 2018 г. L. McGinley и соавт. [17] обнаружили, что трансплантация НСК человека усиливала когнитивные способности в мышинной модели APP/PS1 (мыши с мутацией белка-предшественника амилоида и пресенилина 1). Трансплантация была произведена в область свода бахромки и значительно улучшила когнитивные функции в тестах, оценивающих память, через 4 и 16 нед. Кроме того, Y. Hayashi и соавт. [18] трансплантировали ксеногенные и аутологичные НСК мышам с БА. Оба типа клеток дали положительные результаты лечения. Более поздние исследования были посвящены клеточным механизмам действия НСК и их терапевтической патологии при БА. В 2021 г. L. Arodasa и соавт. [19] обнаружили, что внеклеточные везикулы, полученные из НСК человека, могут снижать признаки заболевания. Они вводили 2–6-месячным мышам 5xFAD внеклеточные везикулы. Лечение значительно уменьшало накопление плотных амилоидных β -бляшек в обеих возрастных группах, что продемонстрировало нейропротекторный эффект для коррекции нейропатологии БА. В 2022 г. M. Reveulta и соавт. [20] изучали опосредованное микроглией воспаление и дифференцировку НСК при БА, а также возможный терапевтический эффект блокады K(V)1.3-канала. Они пришли к выводу, что блокаторы K(V)1.3 препятствуют опосредованной микроглией нейротоксичности в культуре, уменьшая проявление и образование провоспалительных цитокинов через пути NF- κ B и p38MAPK. В целом, терапия НСК показала большую эффективность в лечении БА на ранней стадии.

Глиальные клетки-предшественники

Другой возможной стратегией для терапии БА является трансплантация стволовых клеток, дифференцированных в глиальном направлении, — глиальных клеток-предшественников (ГКП). Астроциты необходимы для правильной регуляции ЦНС. Важно отметить, что эти

клетки обладают высокой секреторностью по своей природе. Действительно, они могут высвобождать молекулы, которые играют ключевую физиологическую роль в нервных тканях, и чья аномальная регуляция связана с некоторыми расстройствами ЦНС. Более глубокий анализ секретома астроцитов может расширить текущие познания о полном потенциале этих клеток и их секретируемых молекул не только как активных участников патофизиологических событий, но и как фармакологических мишеней или даже как терапевтических средств для лечения неврологических заболеваний. Секретируемые астроцитами молекулы принимают участие в процессах, имеющих патофизиологическое значение для астроглиальной популяции: 1) регуляция НСК и их потомства во взрослых нейрогенных нишах; 2) модуляция целостности и функции гематоэнцефалического барьера. Астроциты поддерживают нейроны как структурно, так и функционально, обеспечивая питательными веществами и нейротрофическими факторами, удаляя нейротрансмиттеры и метаболиты отходов, чтобы обеспечить гомеостатическую среду [21]. Полагают, что астроциты могут также высвобождать глиотрансмиттеры для модуляции синаптической передачи [22, 23]. Кроме того, после травмы головного мозга астроциты участвуют в нейровоспалительных реакциях в попытках восстановления и/или ремоделирования.

Мезенхимальные стволовые клетки

МСК являются наиболее изученным типом клеток в терапии БА стволовыми клетками из-за их доступности и широкого потенциала к дифференцировке. Их можно вводить внутривенно для преодоления гематоэнцефалического барьера при низком иммунном ответе. В частности, внеклеточные везикулы, полученные из МСК, способны обладать свойствами донора с минимальной иммуногенностью. Они также имеют небольшой риск формирования опухолей после терапии [24]. В 2019 г. E. Reza-Zaldivar и соавт. [25] обнаружили, что внеклеточные везикулы из МСК могут повышать пластичность нейронов и усиливать когнитивные функции. Они инъецировали агрегаты β_{1-42} -амилоида в зубчатую извилину мышей билатерально и проводили тест распознавания новых объектов на 14-й и 28-й день после введения везикул. Результаты показали, что везикулы стимулируют нейрогенез в субвентрикулярной зоне. В 2020 г. M. Nakano и соавт. [26] обнаружили, что МСК, происходящие из костного мозга (КМ-МСК), могут усиливать когнитивные функции в модели БА за счет усиления экспрессии микроРНК-146a в гиппокампе. КМ-МСК инъецировали интрацеребровентрикулярно в сосудистое сплетение в боковом желудочке, где они секретируют экзосомы

в спинно-мозговую жидкость. Эксперименты *in vitro* показали, что экзосомальная микроРНК-146а из МСК поглощалась астроцитами, и уровень микроРНК-146а повышался. В том же году Н. Wei и соавт. [27] исследовали, регулирует ли экзосомальная микроРНК-223, полученная из МСК, апоптоз нейрональных клеток. Она нацеливается на PTEN, таким образом активируя путь PI3K/Akt для ингибирования апоптоза нейронов, и, следовательно, становится потенциальным средством лечения БА.

Исследования на клиническом уровне также значительно прогрессировали в последнее время, однако они основаны преимущественно на терапии с помощью МСК. В 2021 г. Н. Kim и соавт. [28] выполнили интрацеребровентрикулярную инъекцию МСК пуповинной крови человека пациентам с БА в I фазе клинического исследования. Они отобрали 9 пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания и вводили им низкие и высокие дозы МСК соответственно. Все побочные явления прекратились в течение 36 ч, и симптомы БА были смягчены. В целом, терапия МСК уменьшает нейровоспаление за счет устранения β -амилоида, нейрофибриллярных клубков и аномальной деградации белков. Терапия МСК способствует восстановлению гематоэнцефалического барьера и аутофагии, регулирует уровень ацетилхолина и улучшает когнитивные функции головного мозга [14].

Эмбриональные стволовые клетки

Поскольку существуют этические и иммуногенные ограничения на использование ЭСК для лечения [29], клиническое применение терапии на основе ЭСК может оказаться бесперспективным, однако проводятся доклинические исследования ЭСК на животных моделях. В 2020 г. D. Kim и соавт. [29] исследовали эффективность и осуществимость внутриартериального введения ЭСК в животную модель БА. ЭСК трансплантировали в модели грызунов с БА, что приводило к генерации холинергических нейронов, усилению формирования синапсов и улучшению памяти [30–32]. Кроме того, сообщалось, что нейросферы, полученные из ЭСК мыши, генерировали холинергические нейроны в коре головного мозга у мышей, несущих повреждения базального ядра, что улучшило рабочую память мышей [33]. Было обнаружено, что предшественники двигательных нейронов, полученные из ЭСК мыши, обработанных SHH и RA, дифференцируются в базальные нейроны после их трансплантации в базальные отделы переднего мозга, что улучшает когнитивную функцию пораженных участков мозга крысы [32]. ЭСК мыши и человека также были дифференцированы в предшественники базальных переднемозговых холинергических нейронов (БПХН) и трансплантированы в передний мозг мышей с БА. Через 2 мес после

инъекции трансплантированные предшественники преимущественно дифференцировались в зрелые холинергические нейроны. Терапия предшественниками нейронов позволила облегчить когнитивный дефицит у двух линий мышей с БА (5XFAD и APP/PS1) в течение 6 мес после трансплантации [34]. ЭСК человека также дали начало нейральным клеткам-предшественникам медиального ганглионарного возвышения при обработке SHH. Трансплантированные клетки дифференцировались в базальные холинергические нейроны переднего мозга (БПХН) и ГАМК-интернейроны, нивелируя дефицит обучения и памяти у мышей с поврежденной медиальной перегородкой [35].

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

Появление технологии, при которой соматические клетки репрограммируются в плюрипотентные стволовые клетки, позволяет создать оптимальную модель, сохраняющую генетическую идентичность донора, предлагая альтернативу в отношении регенеративной терапии. При этом иПСК могут неограниченно самообновляться *in vitro* и дифференцироваться в различные типы клеток, что дает перспективы для моделирования и лечения БА у конкретных пациентов [36]. На генетическом и клеточном уровне было проведено множество исследований терапии с иПСК при БА. В 2020 г. R. Butler и соавт. [37] обнаружили генетическую значимость микроглии, полученной из иПСК человека, для БА. Используя экспрессию генов, характерную для данного типа клеток, было показано, что клетки микроглии, полученные из иПСК, генетически связаны с БА. В 2020 г. L. Zhang и соавт. [38] обнаружили, что нервные клетки человека, полученные из иПСК от пациентов с БА, проявляли различную восприимчивость к окислительному стрессу. Реакция нервных клеток на окислительный стресс является важным механизмом когнитивной дисфункции и старения. Под воздействием пероксида водорода жизнеспособность и длина нейритов нейронов человека значительно снижались. Из-за окислительных свойств нейронов существует потенциал для лечения БА, направленный на их деоксидизацию.

На сегодняшний день иПСК являются перспективным инструментом для регенеративной медицины благодаря отсутствию использования эмбрионального материала [39, 40] и возможности получения различных клеточных фенотипов на разных стадиях дифференцировки *in vitro*. Во многих исследованиях *in vivo* с использованием модельных животных нейральные предшественники, полученные из иПСК, показали улучшение когнитивных функций и памяти. Так, стереотаксическое введение аутологичных нейральных предшественников, полученных из иПСК, в гиппокамп мышей улуч-

шало синаптическую пластичность и уменьшало агрегаты β -амилоида [41]. В другом исследовании нейрональные предшественники холинэргического фенотипа, полученные из иПСК, трансплантировали в гиппокамп трансгенным животным в модели деменции PDAPP (управляемый промотором PDGF белок-предшественник амилоида) [42]. Было обнаружено, что через 45 дней после трансплантации клетки выживают и дифференцируются в холинэргические и ГАМКергические нейроны в мозге хозяина, что приводит к улучшению пространственной памяти [43]. Было изучено терапевтическое действие производных иПСК макрофагоподобных клеток (иПСК-МК) со сверхсекрецией белка неприлизина-2 (NEP2), являющегося протеазой с $A\beta$ -деградирующей активностью, иПСК-МК/NEP2 вводили в гиппокамп трансгенным животным 5XFAD [44, 45]. Хотя влияние на когнитивную функцию и повреждение нейронов не изучали, в мозге мышей наблюдали значительное снижение уровня $A\beta$. Снижение $A\beta$ не было значительным при трансплантации немодифицированных иПСК-МК, демонстрируя, что секреция NEP2, а не фагоцитоз, вызывала элиминацию $A\beta$. Это исследование предполагает потенциальное терапевтическое преимущество иПСК-МК, секретирующих NEP2, для лечения БА. Были исследованы нейральные предшественники, полученные из иПСК и предварительно обработанные ретиноевой кислотой, белками SHH и Noggin, которые, как показало исследование, дифференциро-

вались в холинэргические и ГАМКергические нейроны после трансплантации в гиппокамп животным с БА и способствовали восстановлению пространственной памяти [43].

Механизмы терапевтического эффекта стволовых клеток при болезни Альцгеймера

Терапевтический потенциал стволовых клеток был оценен в различных областях мозга животных с БА: гиппокампе и базальных отделах переднего мозга (табл. 1). Однако механизмы такой терапии остаются малоизученными по сегодняшний день, хотя существуют различные гипотезы, такие как клеточная нейропротекция, ведущая к увеличению плотности синапсов гиппокампа и улучшению зависимых от гиппокампа когнитивных функций [30]. Интересно, что BDNF-опосредованное восстановление когнитивных функций не изменяет патологию $A\beta$ или белка тау в мозге при БА, указывая на действие BDNF (нейротрофический фактор мозга) через амилоиднезависимый механизм [30]. Соответственно предшественники БПХН корректировали когнитивный дефицит у мышей с БА без изменения общего уровня агрегатов β -амилоида, при этом было продемонстрировано, что терапевтическое действие частично связано с секрецией BDNF [46, 47]. Нейропротекторные эффекты трансплантированных НСК, заключающиеся в предотвращении дегенерации или атрофии

Таблица 1.
Терапевтическое действие стволовых клеток при БА

Фенотип стволовых клеток	Мишень или терапевтическое действие	Источник литературы
НСК	Улучшение когнитивных функций, регенерация нервной ткани	[17]
	Уменьшение отложения β -амилоида	[19]
	Сокращение образования провоспалительных цитокинов	[20]
	BDNF-опосредованная нейропротекция, увеличение плотности синапсов гиппокампа	[30]
ГКП	Регуляция НСК в нейрогенных нишах	[21]
	Снижение нейровоспаления	[22]
	Модуляция синаптической передачи высвобожденными глиотрансмиттерами	[23]
МСК	Увеличение нейропластичности, стимуляция нейрогенеза	[25]
	Усиление экспрессии микроРНК в гиппокампе	[26]
	Ингибирование апоптоза нейронов активацией пути PI3K/Akt	[27]
	Сокращение нейрофибриллярных клубков и β -амилоида	[28]
ЭСК	Генерация холинэргических нейронов, усиление формирования синапсов	[30–32]
	Регенерация пораженных участков мозга, улучшение памяти	[33, 35]
иПСК	Улучшение памяти и синаптических аномалий	[41]
	Уменьшение отложения нейрофибриллярных клубков и β -амилоида	[44, 45]

нейронов и потере синапсов, были аналогичны эффектам, полученным при непосредственном введении BDNF в мозг трансгенных мышей с БА [48, 49]. Кроме того, трансплантированные предшественники БПХН секретировали ацетилхолин и продуцировали ацетилхолинэстеразу в базальных отделах переднего мозга мышей с БА, что было необходимо для восстановления когнитивных функций [34]. Эти данные указывают, что нейроны, происходящие из НСК, обладают сходными функциями с их аналогами *in vivo* в отношении метаболизма ацетилхолина в мозге при БА [34]. Таким образом, нейропротекторные свойства трансплантированных НСК или предшественников нейронов, по-видимому, в значительной степени достигаются за счет секреции нейротрофинов или нейротрансмиттеров, которые могут способствовать восстановлению повреждений головного мозга и коррекции когнитивных нарушений у пациентов с БА.

Заместительная терапия стволовыми клетками и их функционирование

Структурная целостность и правильная синаптическая активность необходимы для нормальной функции мозга. При дальнейшем исследовании трансплантированных НСК и производных нейронов стало ясно, что трансплантированные НСК могут функционально замещать дегенерированные нейроны в дополнение к их нейропротекторному действию на мозг при БА, демонстрируя терминальную дифференцировку в нейроны и долгосрочную выживаемость. Это подтверждает, что трансплантаты НСК хорошо переносят условия патологической среды головного мозга при БА [34, 35, 43, 50]. Кроме того, было обнаружено, что дифференцированные клетки-предшественники запускают потенциал действия и спонтанные постсинаптические токи у мышей с поврежденными холинергическими нейронами переднего мозга и ГАМК-нейронами. При этом нейроны, происходящие из НСК человека, обладают мембранными свойствами, типичными для зрелых нейронов [35]. Недавно несколько исследований [34, 47] систематически охарактеризовали нейроны, полученные из НСК, с точки зрения их выживания, пролиферации, дифференцировки, миграции, проекции и интеграции у мышей с БА, тем самым оценив потенциал НСК для замены утраченных нейронов и дегенерированных синапсов. Подтверждено, что трансплантированные предшественники БПХН дают начало зрелым нейронам, которые демонстрируют паттерны миграции, типичные для нативных нейронов в базальном ядре мышей с БА [34]. Были обнаружены сложные дендритные ветви и длинные аксоны, возникающие из трансплантированных БПХН, а синаптические структуры, обычно возникающие

между экзогенными и эндогенными нейронами, регистрировались с помощью электронной микроскопии [34]. Кроме того, обнаружено, что большинство трансплантированных БПХН проявляют возбуждающую и тормозную синаптическую активность, указывая на их возможность функционально интегрироваться в холинергическую систему в базальных отделах переднего мозга мышей с БА [34]. Также было показано, что НСК человека дифференцировались в глутаматергические нейроны через месяц после трансплантации в гиппокамп мышей с БА [47]. Глутаматергические нейрональные трансплантаты демонстрировали долгосрочную (до 12 мес) выживаемость без сверхактивации микроглии [47]. Оптогенетический анализ подтвердил, что экзогенные нейроны образуют синаптические связи трансплантат—хозяин с эндогенными нейронами гиппокампа и проявляют соответствующую постсинаптическую активность. Кроме того, повышенная синаптическая передача усиливала локальные нейронные сети мозга при БА, увеличивая уровень долговременной потенциации, повышая пластичность гиппокампа и смягчая когнитивный дефицит [47]. Эти наблюдения убедительно свидетельствуют, что НСК человека могут функционально интегрироваться в нервную ткань, заменять поврежденные нейроны и усиливать пластичность головного мозга при БА.

Заключение

Несмотря на достижения клеточной терапии, клинические разработки заместительной терапевтической стратегии на основе стволовых клеток человека для лечения болезни Альцгеймера пока недостаточны. С этой целью необходимо получить соответствующие стволовые клетки человека, подходящие для трансплантации, разработать эффективные стратегии трансплантации и модели животных с болезнью Альцгеймера для оценки терапевтических эффектов трансплантированных стволовых клеток.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bagheri-Mohammadi S. Stem cell-based therapy as a promising approach in Alzheimer's disease: Current perspectives on novel treatment // *Cell Tissue Bank*. 2021. Vol. 22. N. 3. P. 339–353. DOI: 10.1007/s10561-020-09896-3.
2. Ho J.K., Nation D.A. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Neuropsychological Profiles and Trajectories in Preclinical Alzheimer's Disease // *J. Int. Neuropsychol Soc.* 2018. Vol. 24. N. 7. P. 693–702. DOI: 10.1017/S135561771800022X.
3. Bali P., Lahiri D.K., Banik A., Nehru B., Anand A. Potential for Stem Cells Therapy in Alzheimer's Disease: Do Neurotrophic Factors Play Critical Role? // *Curr. Alzheimer Res.* 2017. Vol. 14. N. 2. P. 208–220. DOI: 10.2174/1567205013666160314145347.
4. Agatonovic-Kustrin S., Kettle C., Morton D.W. A molecular approach in drug development for Alzheimer's disease

- ase // *Biomed. Pharmacother.* 2018. Vol. 106. P. 553–565. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.147.
5. Kabir M.T., Uddin M.S., Mamun A.A. et al. Combination drug therapy for the management of Alzheimer's disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. N. 9. P. 3272. DOI: 10.3390/ijms21093272.
 6. Gao L., Zhang Y., Sterling K., Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential // *Transl. Neurodegener.* 2022. Vol. 11. N. 1. P. 4. DOI: 10.1186/s40035-022-00279-0.
 7. Craft S., Raman R., Chow T.W. et al. Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77. N. 9. P. 1099–1109. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1840.
 8. De la Torre J.C. Treating cognitive impairment with transcranial low level laser therapy // *J. Photochem. Photobiol.* 2017. Vol. 168. P. 149–155. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2017.02.008.
 9. Wu A.J., Tong B.C., Huang A.S., Li M., Cheung K.H. Mitochondrial Calcium Signaling as a Therapeutic Target for Alzheimer's Disease // *Curr. Alzheimer. Res.* 2020. Vol. 17. N. 4. P. 329–343. DOI: 10.2174/1567205016666191210091302.
 10. Dhana K., Evans D.A., Rajan K.B., Bennett D.A., Morris M.C. Healthy lifestyle and the risk of Alzheimer dementia: Findings from 2 longitudinal studies // *Neurology.* 2020. Vol. 95. N. 4. P. e374–e383. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009816.
 11. Chakari-Khiavi F., Dolati S., Chakari-Khiavi A. et al. Prospects for the application of mesenchymal stem cells in Alzheimer's disease treatment // *Life Sci.* 2019. Vol. 231. P. 116564. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116564.
 12. Duncan T., Valenzuela M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy // *Stem Cell Res Ther.* 2017. Vol. 8. N. 1. P. 111. DOI: 10.1186/s13287-017-0567-5.
 13. Lucke-Wold B.P., Logsdon A.F., Manoranjan B. et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. N. 4. P. 497. DOI: 10.3390/ijms17040497.
 14. Kim J., Lee Y., Lee S. et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy and Alzheimer's Disease: Current Status and Future Perspectives // *J. Alzheimer's Dis.* 2020. Vol. 77. N. 1. P. 1–14. DOI: 10.3233/JAD-200219.
 15. Hosseini S.A., Mohammadi R., Noruzi S. et al. Stem cell- and gene-based therapies as potential candidates in Alzheimer's therapy // *J. Cell Biochem.* 2018. Vol. 119. N. 11. P. 8723–8736. DOI: 10.1002/jcb.27202.
 16. Boese A.C., Hamblin M.H., Lee J.P. Neural stem cell therapy for neurovascular injury in Alzheimer's disease // *Exp. Neurol.* 2020. Vol. 324. P. 113112. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113112.
 17. McGinley L. M., Kashlan O.N., Bruno E.S. et al. Human neural stem cell transplantation improves cognition in a murine model of Alzheimer's disease // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. N. 1. P. 14776. DOI: 10.1038/s41598-018-33017-6.
 18. Hayashi Y., Lin H.T., Lee C.C., Tsai K.J. Effects of neural stem cell transplantation in Alzheimer's disease models // *J. Biomed. Sci.* 2020. Vol. 27. N. 1. P. 29. DOI: 10.1186/s12929-020-0622-x.
 19. Apodaca L.A., Baddour A.A. D., Garcia C.Jr. et al. Human neural stem cell-derived extracellular vesicles mitigate hallmarks of Alzheimer's disease // *Alzheimer's Res. Ther.* 2021. Vol. 13. N. 1. P. 57. DOI: 10.1186/s13195-021-00791-x.
 20. Revuelta M., Urrutia J., Villarroel A., Casis O. Microglia-Mediated Inflammation and Neural Stem Cell Differentiation in Alzheimer's Disease: Possible Therapeutic Role of K(V)1.3 Channel Blockade // *Front. Cell. Neurosci.* 2022. Vol. 16. P. 868842. DOI: 10.3389/fncel.2022.868842.
 21. Perez-Alvarez A., Araque A. Astrocyte-neuron interaction at tripartite synapses // *Current drug targets.* 2013. Vol. 14. N. 11. P. 1220–1224. DOI: 10.2174/13894501113149990203.
 22. Araque A., Carmignoto G., Haydon P. G. et al. Gliotransmitters travel in time and space // *Neuron.* 2014. Vol. 81. N. 4. P. 728–739. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.02.007.
 23. Fiacco T.A., McCarthy K.D. Multiple lines of evidence indicate that gliotransmission does not occur under physiological conditions // *J. Neuroscience.* 2018. Vol. 38. N. 1. P. 3–13. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0016-17.2017.
 24. Guo M., Yin Z., Chen F., Lei P. Mesenchymal stem cell-derived exosome: A promising alternative in the therapy of Alzheimer's disease // *Alzheimer's Res. Ther.* 2020. Vol. 12. N. 1. P. 109. DOI: 10.1186/s13195-020-00670-x.
 25. Reza-Zaldivar E.E., Hernández-Sapiéns M.A., Gutiérrez-Mercado Y.K. 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. Vol. 14. N. 9. P. 1626–1634. DOI: 10.4103/1673-5374.255978.
 26. Nakano M., Kubota K., Kobayashi E. et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve cognitive impairment in an Alzheimer's disease model by increasing the expression of microRNA-146a in hippocampus // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. N. 1. P. 10772. DOI: 10.1038/s41598-020-67460-1.
 27. Wei H., Xu Y., Chen Q. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-223 regulates neuronal cell apoptosis // *Cell Death Dis.* 2020. Vol. 11. N. 4. P. 290. DOI: 10.1038/s41419-020-2490-4.
 28. Kim H.J., Cho K.R., Jang H. et al. Intracerebroventricular injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: A phase I clinical trial // *Alzheimer's Res. Ther.* 2021. Vol. 13. N. 1. P. 154. DOI: 10.1186/s13195-021-00897-2.
 29. Kim D.Y., Choi S.H., Lee J.S. et al. Feasibility and Efficacy of Intra-Arterial Administration of Embryonic Stem Cell Derived-Mesenchymal Stem Cells in Animal Model of Alzheimer's Disease // *J. Alzheimer's Dis.* 2020. Vol. 76. N. 4. P. 1281–1296. DOI: 10.3233/JAD-200026.
 30. Blurton-Jones, M., Kitazawa M., Martinez-Coria H. et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. N. 32. P. 13594–13599. DOI: 10.1073/pnas.0901402106.
 31. Fouad G.I. Stem cells as a promising therapeutic approach for Alzheimer's disease: A review // *Bull. Natl.*

- Res. Cent. 2019. Vol. 43. P. 52. DOI: 10.1186/s42269-019-0078-x.
32. Moghadam F.H., Alaie H., Karbalaie K. et al. Transplantation of primed or unprimed mouse embryonic stem cell-derived neural precursor cells improves cognitive function in Alzheimerian rats // *Differentiation*. 2009. Vol. 78. N. 2–3. P. 59–68. DOI: 10.1016/j.diff.2009.06.005.
33. Wang Q., Matsumoto Y., Shindo T. et al. Neural stem cells transplantation in cortex in a mouse model of Alzheimer's disease // *J. Med. Invest.* 2006. Vol. 53. N. 1–2. P. 61–69. DOI: 10.2152/jmi.53.61.
34. Yue W., Li Y., Zhang T. et al. ESC-Derived Basal Forebrain Cholinergic Neurons Ameliorate the Cognitive Symptoms Associated with Alzheimer's Disease in Mouse Models // *Stem Cell Rep.* 2015. Vol. 5. N. 5. P. 776–790. DOI: 10.1016/j.stemcr.2015.09.010.
35. Liu Y., Weick J.P., Liu H. et al. Medial ganglionic eminence-like cells derived from human embryonic stem cells correct learning and memory deficits // *Nat. Biotechnol.* 2013. Vol. 31. N. 5. P. 440–447. DOI: 10.1038/nbt.2565.
36. Atkinson-Dell R., Mohamet L. Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Astroglia: A New Tool for Research towards the Treatment of Alzheimer's Disease // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. Vol. 1175. P. 383–405. DOI: 10.1007/978-981-13-9913-8_15.
37. Butler Iii R.R., Kozlova A., Zhang H. et al. The Genetic Relevance of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Microglia to Alzheimer's Disease and Major Neuropsychiatric Disorders // *Mol. Neuropsychiatry*. 2020. Vol. 5. Suppl. 1. P. 85–96. DOI: 10.1159/000501935.
38. Zhang L., Xu M., Ren Q. et al. Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells from Alzheimer's Disease Patients Exhibited Different Susceptibility to Oxidative Stress // *Stem Cells Dev.* 2020. Vol. 29. N. 22. P. 1444–1456. DOI: 10.1089/scd.2020.0103.
39. Kolagar T.A., Farzaneh M., Nikkar N., Khoshnam S.E. Human Pluripotent Stem Cells in Neurodegenerative Diseases: Potentials, Advances and Limitations // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2020. Vol. 15. N. 2. P. 102–110. DOI: 10.2174/1574888X14666190823142911.
40. Aboul-Soud M.A. M., Alzahrani A.J., Mahmoud A. Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) — Roles in Regenerative Therapies, Disease Modelling and Drug Screening // *Cells*. 2021. Vol. 10. N. 9. P. 2319. DOI: 10.3390/cells10092319.
41. Armijo E., Edwards G., Flores A. et al. Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Precursors Improve Memory, Synaptic and Pathological Abnormalities in a Mouse Model of Alzheimer's Disease // *Cells*. 2021. Vol. 10. N. 7. P. 1802. DOI: 10.3390/cells10071802.
42. Games D., Adams D., Alessandrini R. et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717Fbeta-amyloid precursor protein // *Nature*. 1995. Vol. 373. N. 6514. P. 523–527. DOI: 10.1038/373523a0.
43. Fujiwara N., Shimizu J., Takai K. et al. Restoration of spatial memory dysfunction of human APP transgenic mice by transplantation of neuronal precursors derived from human iPS cells // *Neurosci. Lett.* 2013. Vol. 557. Part B. P. 129–134. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.10.043.
44. Oakley H., Cole S.L., Logan S. et al. Intraneuronal beta-Amyloid Aggregates, Neurodegeneration, and Neuron Loss in Transgenic Mice with Five Familial Alzheimer's Disease Mutations: Potential Factors in Amyloid Plaque Formation // *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26. N. 40. P. 10129–10140. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006.
45. Takamatsu K., Ikeda T., Haruta M. et al. Degradation of amyloid beta by human induced pluripotent stem cell-derived macrophages expressing Nephilysin-2 // *Stem Cell Res.* 2014. Vol. 13. N. 3. Part A. P. 442–453. DOI: 10.1016/j.scr.2014.10.001.
46. Yue C., Jing N. The promise of stem cells in the therapy of Alzheimer's disease // *Transl. Neurodegener.* 2015. Vol. 4. P. 8. DOI: 10.1186/s40035-015-0029-x.
47. Zhang T., Ke W., Zhou X. et al. Human Neural Stem Cells Reinforce Hippocampal Synaptic Network and Rescue Cognitive Deficits in a Mouse Model of Alzheimer's Disease // *Stem Cell Reports*. 2019. Vol. 13. N. 6. P. 1022–1037. DOI: 10.1016/j.stemcr.2019.10.012.
48. Nagahara A.H., Merrill D.A., Coppola G. et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease // *Nat. Med.* 2009. Vol. 15. N. 3. P. 331–337. DOI: 10.1038/nm.1912.
49. Nagahara A.H., Mateling M., Kovacs I. et al. Early BDNF treatment ameliorates cell loss in the entorhinal cortex of APP transgenic mice // *J. Neurosci.* 2013. Vol. 33. N. 39. P. 15596–15602. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5195-12.2013.
50. Hemmer K., Zhang M., van Wüllen T. et al. Induced neural stem cells achieve long-term survival and functional integration in the adult mouse brain // *Stem Cell Reports*. 2014. Vol. 3. N. 3. P. 423–431. DOI: 10.1016/j.stemcr.2014.06.017.

Информация об авторах

Е.В. Белоусова^{1,2}, соискатель,
лаборант-исследователь,
ekaterina.belousova.2017@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-2511-5173>

Д.И. Салихова^{1,2}, кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник,
<https://orcid.org/0000-0001-7842-7635>

В.О. Небогатиков³, кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник,
<https://orcid.org/0000-0002-2454-9255>

А.А. Устюгов³, доктор биологических наук,
директор ИФАВ РАН,
<https://orcid.org/0000-0003-1977-4797>

Д.В. Гольдштейн^{1,2}, доктор биологических наук,
заведующий лабораторией,
<https://orcid.org/0000-0003-2438-1605>

¹ НИИ молекулярной и клеточной медицины
медицинского института РУДН,
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»,
115522, Россия, ул. Москворечье, д. 1, Москва.

³ Институт физиологически активных веществ
Федерального исследовательского центра
проблем химической физики и медицинской
химии РАН,
142432, Россия, Московская область,
г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1.

Information about the authors

E.V. Belousova^{1,2}, postgraduate student,
research assistant,
ekaterina.belousova.2017@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-2511-5173>

D.I. Salikhova^{1,2}, PhD in Biology, Senior Researcher,
<https://orcid.org/0000-0001-7842-7635>

V.O. Nebogatikov³, PhD in Biology,
Senior Researcher,
<https://orcid.org/0000-0002-2454-9255>

A.A. Ustyugov³, Doctor of Biology,
Head of IPAC RAS,
<https://orcid.org/0000-0003-1977-4797>

D.V. Goldshtein^{1,2}, Doctor of Biology,
Head of Laboratory,
<https://orcid.org/0000-0003-2438-1605>

¹ Research Institute of Molecular and Cellular
Medicine, RUDN Medical Institute,
117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya St., 6.

² Federal State Budgetary Institution "Research
Medical Genetic Center named after N.P. Bochkov",
115522, Russia, Moscow, Moskvorechye St., 1.

³ Institute of Physiologically Active Compounds
of Federal Research Center
of Problems of Chemical Physics and Medicinal
Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
142432, Russia, Moscow region,
Chernogolovka, Severnyy proezd, 1.

Вклад авторов в написание статьи

Е.В. Белоусова — анализ данных литературы,
написание и редактирование текста статьи.

Д.И. Салихова, В.О. Небогатиков —
редактирование текста статьи, утверждение
окончательного варианта для публикации.

А.А. Устюгов — существенный вклад
в концепцию работы, согласие нести
ответственность за все аспекты работы.

Д.В. Гольдштейн — существенный вклад
в концепцию работы.

Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.

Дата поступления рукописи
в редакцию: 01.12.2023

Дата рецензии статьи: 12.02.2024

Дата принятия статьи к публикации: 27.02.2024

Authors contribution

E.V. Belousova — literature analysis, writing
and editing the text of the article.

D.I. Salikhova, V.O. Nebogatikov — editing
the text of the article, approval of the final
version for publication.

A.A. Ustyugov — significant contribution
to the concept of the work, agreement
to be responsible for all aspects of the work.

D.V. Goldstein — significant contribution
to the concept of the work.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Received: 01.12.2023

Reviewed: 12.02.2024

Accepted for publication: 27.02.2024