

## Проблемы клеточной терапии и стволовых клеток

С.В. Яргин

*Российский университет дружбы народов  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6*

### Резюме

Стволовые клетки и клеточная терапия – одна из самых широко обсуждаемых тем в медико-биологической литературе. Предполагается дифференцировка стволовых клеток в направлении специализированных тканей, замещение поврежденных и стареющих клеточных элементов. Однако дифференцировка *in vitro* с экспрессией маркеров еще не доказывает замещение специализированных клеток *in vivo*. В данной статье обсуждается клеточная терапия при заболеваниях сердца, печени, суставов, центральной нервной системы, а также при сахарном диабете. Приведены недавние сведения по ее применению при COVID-19. Многие публикации преувеличивают эффективность клеточной терапии и не уделяют достаточного внимания побочным эффектам. В глобальном масштабе отмечается рост числа клиник, предлагающих данный способ лечения. В заключение, методы терапии с недоказанной эффективностью и возможными побочными эффектами должны применяться в рамках научных исследований высокого качественного уровня, свободных от конфликта интересов.

**Ключевые слова:** стволовые клетки, клеточная терапия, сердечно-сосудистые заболевания, остеоартроз, цирроз печени, сахарный диабет, центральная нервная система.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Яргин С.В., e-mail: sjargin@mail.ru

**Для цитирования:** Яргин С.В. Проблемы клеточной терапии и стволовых клеток. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (1): 4–15. doi: 10.18699/SSMJ20210101

## Some aspects of cell therapy and stem cells

S.V. Jargin

*Peoples' Friendship University of Russia  
117198, Moscow, Miklukho-Maklay str., 6*

### Abstract

Numerous publications on stem cells and cell therapies have appeared last time. Topics discussed in the literature include the differentiation of exogenous SC into various cell lineages, the replacement of senescent, dysfunctional, and damaged cells. However, *in vitro* differentiation with the expression of certain markers does not prove replacement of functioning cells *in vivo*. The application of cell therapies in cardiovascular, hepatic, neurodegenerative diseases, osteoarthritis and diabetes mellitus is discussed in this article. Recent data on COVID-19 are overviewed. Some publications exaggerate successes of cell therapies without giving due consideration to potential adverse effects. In recent years there has been a global expansion of stem cell treatments. In conclusion, therapeutic methods with unproven effects should be applied within the framework of high-quality scientific research shielded from conflicts of interest.

**Key words:** stem cells, cell therapy, cardiovascular diseases, osteoarthritis, liver cirrhosis, diabetes mellitus, central nervous system.

**Conflict of interest:** The author declares no conflict of interest.

**Correspondence author:** Jargin S.V., e-mail: sjargin@mail.ru

**Citation:** Jargin S.V. Some aspects of cell therapy and stem cells. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 4–15. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210101

## Введение

При подготовке обзоров медико-биологической литературы складывается впечатление, что качество аргументации на протяжении последних десятилетий в среднем снизилось. Сомнительные публикации продолжают появляться без ссылок на опубликованную критику. Конфликт интересов декларируется далеко не всегда; все труднее отличить достоверные публикации от недостоверных. В данных обстоятельствах возрастает значение теоретических аргументов. Заключение настоящей статьи частично основано на теоретических соображениях. Однозначных ответов на ряд вопросов пока нет; некоторые представленные здесь аргументы могут побудить к конструктивной дискуссии. Наблюдается маркетинг лекарственных препаратов и методов лечения с недоказанной эффективностью [1]. Доктора иногда рекомендуют подобное лечение, а больные за него платят. Именно это обстоятельство послужило мотивом для написания настоящей статьи.

Стволовые клетки (СК) и клеточная терапия – одна из широко обсуждаемых тем в медико-биологической литературе. Используются термины «омоложение» и «антивозрастная стратегия» [2–4]. Обсуждается дифференцировка экзогенных СК в направлении различных специализированных тканей, замена стареющих и патологически измененных клеток. Подобные предположения не подтверждаются на примере оплодотворенной яйцеклетки, которая представляет собой тотипотентную СК, тогда как клетки бластоцисты являются плюрипотентными [5]. При внематочной беременности не наблюдается дифференцировки СК в направлении окружающих тканей, а развивается эмбрион. В месте имплантации эмбриональных СК может возникнуть тератома [6]; известен также канцерогенный потенциал СК [7]: из них могут развиваться злокачественные опухоли [8–10], описаны десятки случаев лейкоза из донорских клеток. Обзор подобных сообщений представлен в монографии [11], в которой отмечается, что механизм развития опухолей у реципиентов СК связан с их плюрипотентностью и пролиферативной активностью. Среди причин малигнизации называют повреждение ДНК при культивировании и старении СК [12]. Аллотрансплантация СК иногда ведет к аутоиммунизации [11]. Онкологические и иммунологические последствия могут быть обусловлены как свойствами имплантируемых клеток, так и иммуносупрессивной терапией при аллотрансплантации. По-видимому, онкологические риски ограничены из-за слабой приживаемости СК.

Наблюдаемая *in vitro* дифференцировка с экспрессией маркеров зрелых клеток еще не доказывает возможности замещения специализированных клеток *in vivo*. Например, развитие нейроноподобного фенотипа в культуре СК объясняют изменениями цитоскелета под действием добавляемых в культуральную среду биологически активных веществ [13]. Отсутствуют стандартные рекомендации по получению и клиническому использованию СК [14]. Генетическая нестабильность, иммуно- и туморогенный потенциал ограничивают возможности их клинического использования. Генетические и эпигенетические нарушения, возникающие при культивировании клеток, могут придавать им канцерогенные свойства [15–17]. Из общей патологии известно, что локальная клеточная пролиферация ведет к росту узелка, а не к миграции отдельных клеток в поврежденные ткани, где в них предполагается потребность. Патоморфологу трудно представить себе перемещение СК или их потомства в тканях сердца, печени, в суставном хряще, тканях головного и спинного мозга, внедрение в трехмерную структуру миокарда и других тканей [16, 18]. В связи с этим обсуждаются альтернативные механизмы действия СК: иммуномодулирующий, трофический, паракринный, стимуляция клеточной пролиферации и ангиогенеза, активация клеток-предшественников из микроокружения, подавление воспаления, фиброза и апоптоза [4, 19, 20].

Предполагалось, что СК выделяют медиаторы, замедляющие старение [21]. Теоретически нет оснований ожидать от морфологически примитивных СК более выраженных специализированных функций по сравнению со зрелыми клетками. Основное предназначение СК – митоз, а не синтез биологически активных веществ. Во всяком случае, эксперименты с суспензиями зрелых клеток проще и дешевле, они лишены туморогенного потенциала. Примером использования зрелых клеток в терапевтических целях может служить трансплантация островковых клеток поджелудочной железы при сахарном диабете. При использовании бесклеточного материала достижима более точная дозировка, чем при имплантации клеток [22]. Бесклеточный материал с паракринными характеристиками соответствующих клеточных культур можно получать из культуральных сред.

**Сердечно-сосудистые заболевания.** Пути введения (имплантации) СК в кардиологической практике включают трансэндокардиальные, интракоронарные и трансэпикардиальные инъекции. Сообщалось, что имплантация СК ведет к рассасыванию рубцов в миокарде, регенерации

и васкуляризации сердечной мышцы [4, 23–26]. Однако участие СК в регенерации миокарда подвергается сомнению [25, 27]. С помощью иммуногистохимии не удается подтвердить ни дифференцировку мезенхимальных СК в кардиомиоциты, ни усиление васкуляризации миокарда [24]. Среди причин слабой приживаемости СК называют иммунное отторжение и неблагоприятное микроокружение [28, 29]. Дифференцировка в кардиомиоциты, если таковая имеет место, может привести к нарушению сердечного ритма [30]. Польза от разрастания микрососудов вызывает сомнение, поскольку ишемия обычно вызывается нарушением кровотока по крупным сосудам эпикарда. Ослаблению ишемии могли бы способствовать коллатерали, но не локальное усиление микроциркуляции [31, 32].

Считается, что методы клеточной терапии сердечно-сосудистых заболеваний находятся на ранних стадиях разработки [33, 34]. Среди препятствий к внедрению в практику отмечают отсутствие понятных физиологических механизмов и обоснованных рекомендаций [33]. Согласно систематическим обзорам, использование клеточной терапии инфаркта миокарда остается необоснованным [35, 36]. Имеются свидетельства в пользу увеличения под действием клеточной терапии фракции выброса левого желудочка и снижения смертности при сердечной недостаточности. Однако не исключена роль уклонов в связи с конфликтом интересов, а также в связи с тем, что исследования не были слепыми [35, 36]. В частности, системное и внутрисердечное введение мезенхимальных СК из жировой ткани не обладало отчетливой клинической эффективностью и сопровождалось нежелательными эффектами [37].

С начала 2000-х годов сообщалось о благоприятном действии костно-мозговых и иных СК при экспериментальном инфаркте миокарда у грызунов. Однако попытки трансляции в клинику явного успеха не принесли. Со временем стало очевидным, что донорские клетки не участвуют в построении ткани миокарда [38]. Трансплантация аллогенного клеточного материала сопряжена с иммунологическими и инфекционными рисками [15]. Такого рода опасения высказывались, например, в отношении клеток для интракоронарных инъекций, получаемых из абортного материала [39]. Введение аутологичных клеток сопряжено с меньшим риском, чем аллотрансплантация, однако польза во многих случаях сомнительна. Клеточные фракции собственной крови и костного мозга издавна использовались для восстановления популяции кроветворных клеток после химио- и лучевой терапии; сегодня

эти процедуры стали называть аутотрансплантацией СК (см. ниже). Многие методики клеточной терапии запатентованы, например инъекции клеток из плацент и пуповин в акупунктурные точки для лечения ишемической ангиопатии нижних конечностей [40].

**Болезни суставов.** Для достижения эффективной репарации хрящевой ткани введенным в полость сустава СК понадобилось бы перемещаться в плотном матриксе гиалинового хряща. Если предположить, что хоминг СК, пролиферация и синтез межклеточного вещества происходят в поверхностных дефектах суставного хряща и синовиальной оболочки, остается непонятным, каким образом сохраняется гладкость суставных поверхностей. Возможно, эти соображения не относятся к методикам прицельной имплантации СК или хондробластов в дефекты суставного хряща. Однако в области имплантата часто формируется функционально неадекватная волокнистая ткань [41]. Сообщалось, что СК исчезают из суставной полости вскоре после инъекции [42]. Отмечалось отсутствие воспроизводимых методик хондрогенеза с участием СК [43]. Во многих публикациях сообщалось об эффективности клеточной терапии заболеваний суставов, но доказательств высокого качественного уровня мало [14]; облегчение субъективной симптоматики в результате такого лечения, по аналогии с последствиями назначения хондропротекторов, может быть обусловлено эффектом плацебо [44]. В недавних обзорах сделан вывод об отсутствии достаточных оснований для клеточной терапии остеоартроза коленного сустава [45, 46]. Возможно, перспективными являются технологии восстановления хрящевой ткани с помощью трехмерных препаратов, включающих биodeградируемые матрицы, СК или другие клеточные элементы [41].

**Болезни печени.** При заболеваниях печени применяются внутривенные и внутripеченочные инъекции, а также введение СК в брюшную полость, воротную вену и селезенку. Отмечены низкая выживаемость введенных клеток, онкологические и инфекционные риски [47]. Обсуждается дифференцировка экзогенных СК в гепатоциты и стимуляция размножения собственных клеток печени. Последнее, однако, противоречит принципу контактного торможения. Предполагалось, что способность СК к дифференцировке в направлении гепатоцитов делает клеточную терапию адекватным методом лечения цирроза печени [48]. При этом часто не принимается во внимание возможная дифференцировка мезенхимальных СК, в соответствии с принципом дивергентного развития тканей, в направлении фибробластов. Подобная дифференцировка была отмечена *in vitro* [49].

Некоторые печеночные клетки-предшественники (из постнатальной человеческой печени) приобретали в культуре маркеры и морфологические характеристики фибробластов; при этом не исключалась эпителиально-мезенхимальная трансформация [12]. Образование фибробластов из СК может способствовать прогрессированию фиброза и цирроза печени. Теоретическая основа клеточной терапии цирроза остается малопонятной [50], поскольку гепатоциты способны к митозу и гиперрегенерации с образованием при циррозе узлов-регенератов. Возможно, приведенные выше соображения не относятся к клеточной терапии печеночной недостаточности как временной меры в ожидании трансплантации печени. Необходимы дальнейшие эксперименты с оценкой эффективности и безопасности. Перед началом клинических испытаний с привлечением больших контингентов пациентов метод желательно опробовать на крупных животных, поскольку результаты таких исследований позволяют лучше предсказывать реакции человеческого организма, чем эксперименты на грызунах [50].

#### **Заболевания почек и сахарный диабет.**

В принципе, все вышеизложенное относится и к использованию СК при заболеваниях почек и сахарном диабете. На основании имеющихся данных предполагается достаточная безопасность, однако необходимы независимые исследования для подтверждения эффективности, исключения поздних онкологических, иммунопатологических и других эффектов. Механизмы предполагаемого терапевтического действия СК при заболеваниях почек остаются малопонятными [51]. С помощью «коктейля» из медиаторов и других реактивов, а также манипуляций с геномом можно добиться *in vitro* дифференцировки СК в направлении  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы, выброс которыми инсулина, однако, значительно слабее, чем эндогенными  $\beta$ -клетками, так что их считают «нефункциональными» [52]. Отмечены признаки иммунного отторжения и опухолеобразующий потенциал эмбриональных СК *in vivo* [52–54]. Аллотрансплантация клеток островков поджелудочной железы – известный метод лечения сахарного диабета, не имеющий прямого отношения к имплантации СК. Сообщалось об успешном совместном применении обоих методов. Благоприятные эффекты СК объясняют действием паракринных факторов, поскольку введенные в кровотоки СК, по-видимому, не достигают островков Лангерганса [52]. Сообщалось о побочных эффектах терапии сахарного диабета, в том числе при использовании аутологичных СК [55–57]. Многие пациенты проявляют интерес к клеточной терапии, предпочитая ее ежедневным инъек-

циям инсулина, однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и безопасности такого способа лечения [57].

**Клеточная терапия COVID-19.** Растет число публикаций по терапии COVID-19 клеточным материалом [58–60]. Чаще всего используются внутривенный и ингаляционный пути его введения. В первом случае клетки разносятся по всему организму, частично задерживаясь в микрососудах малого круга кровообращения [61], во втором большинство из них оседает на слизистой оболочке трахеи и бронхов, а затем выделяется с мокротой. Даже в поддерживающей данные методики литературе признаются низкая выживаемость и эффективность хоминга экзогенных СК, их опухолеобразующий и иммуногенный потенциал [15, 62, 63]. Подобно другим направлениям клеточной терапии, предполагается паракринный механизм действия СК. Как отмечалось выше, нет оснований ожидать от морфологически примитивных СК более выраженных специализированных функций по сравнению со зрелыми клетками. Большинство клинических исследований при COVID-19 использовали аллогенные СК [64]. Аллотрансплантация ассоциирована с иммунологическими и инфекционными рисками [15, 63]. Иммунные реакции могут добавить провоспалительные агенты к «цитокиновому шторму», который считается одним из основных механизмов повреждения внутренних органов и танатогенеза при COVID-19 [65]. Ввиду недоказанной эффективности и возможных нежелательных эффектов, рекомендации широкомасштабных клинических исследований [62, 64] вызывают озабоченность. Систематические обзоры и метаанализы едва ли могут дать сегодня достоверные результаты ввиду трудности различения достоверных и недостоверных данных [66].

**Заболевания центральной нервной системы.** Трансплантация СК при нейродегенеративных заболеваниях оказалась менее результативной, чем предполагалось ранее на основании экспериментов [67]. Накапливаются данные о неэффективности и побочных эффектах [46]. Вызывает сомнения способность экзогенных СК мигрировать в очаги поражения и дифференцироваться в нейроны с ростом аксонов и установлением адекватных синаптических связей [19]. Как отмечалось выше, клеточные трансформации *in vitro* с экспрессией маркеров еще не означают возможности дифференцировки *in vivo*. Нейроподобный фенотип в культуре клеток может иметь транзиторный характер [13]. Новообразованные «нейроны» не генерируют потенциалы действия [68]. Трансплантация клеток-предшественников нейроглии [69] представляется необо-



снованной, так как глия способна к регенерации. Сообщалось, что экзогенные СК погибают вскоре после имплантации [70]. В связи с этим все больше внимания уделяется бесклеточным препаратам с фармакологическими свойствами соответствующих клеточных популяций. Одновременно интерес части исследователей переключается с терапии на изучение патогенеза [71, 72].

Основные результаты исследований по клеточной терапии бокового амиотрофического склероза касались безопасности метода [46]. Описываемые улучшения состояния больных [70] могли быть связаны с эффектом плацебо. Замена поврежденных нейронов СК и их потомством остается недоказанной, предполагаются иные механизмы действия [8, 73]. На основании клинических исследований при болезни Паркинсона сделан вывод, что клеточная терапия не имеет преимуществ перед обычным лечением, после имплантации СК у некоторых пациентов отмечалась дискинезия [71, 72]. При хорее Гентингтона результаты доклинических исследований разноречивы [74]. Имеются указания, что экзогенные СК не преодолевают интактный гематоэнцефалический барьер [46, 75, 76]. Одним из препятствий остается иммунное отторжение имплантированных клеток [71].

Сообщалось о хорошей переносимости интратекальной имплантации СК при рассеянном склерозе, однако клиническая эффективность процедуры требует верификации [77–79]. На мышинной модели рассеянного склероза клеточная терапия оказалась неэффективной [46, 80]. При аллогенной трансплантации применяется иммуносупрессивная терапия, в связи с чем имеют преимущество аутологичные клетки [81]. Нужно отметить смешение понятий: иммуносупрессивную терапию, например, при рассеянном склерозе, с последующим введением аутологичных клеток костного мозга или фракций крови типа лейкоконцентрата стали называть ауотрансплантацией СК [82–84]. Как отмечалось выше, фракции собственной крови или костного мозга издавна использовались для восстановления популяции кроветворных клеток после химио- и лучевой терапии.

При болезни Альцгеймера экспериментальные данные в целом плохо транслируются на человека [85]. Например, сообщалось об интракраниальном введении мезенхимальных СК из пупочных канатиков. Стереотаксические инъекции клеточного материала в область гиппокампа и предклинья (*presubiculum*) были выполнены девяти пациентам с болезнью Альцгеймера. Наблюдавшиеся побочные эффекты (головная боль, головокружения, послеоперационный делирий)

не расценивались как серьезные [86]. После процедуры не отмечено снижения темпа прогрессирования когнитивных нарушений при сроке наблюдения 24 месяца. С помощью позитронной эмиссионной томографии не выявлено уменьшения отложений амилоида по сравнению с контролем. Таким образом, экспериментальные данные о нейропротективном действии СК не получили подтверждения [85, 86]. Подобные исследования, в особенности, фиктивные интракраниальные манипуляции в контрольной группе, вызывали озабоченность с позиций этики [73]. Некоторые методы имплантации СК сопряжены с хирургическими рисками [11]. Известно, что инвазивные процедуры обладают эффектом плацебо, что может объяснить улучшение состояния пациентов.

Клеточной терапии при инсультах посвящено немало публикаций. Сообщалось о безопасности метода и улучшении состояния больных; но клинические исследования немногочисленны и направлены главным образом на оценку побочных эффектов и переносимости интрацеребрального, интратекального и внутриапериартериального введения клеток. Внутривенные инъекции наименее инвазивны, но клетки задерживаются в микрососудах легких и разносятся с кровью по всему организму [61], не достигая очага некроза [87], и даже могут вызывать нарушения микроциркуляции [77]. Наблюдавшиеся в экспериментах после внутривенного введения СК эффекты объясняют действием паракринных факторов [88]. Доказательства эффективности клеточной терапии инсультов расцениваются в целом как слабые, не исключается предвзятость (*bias*) [89–91]. Некоторые исследования не выявили ни уменьшения очага некроза, ни клинического улучшения [46, 87, 92, 93]. При внутриапериартериальном введении СК отмечен риск церебральных осложнений и увеличение размеров очага некроза. Данные по приживаемости СК после интрацеребрального введения разноречивы; распространено мнение, что положительные эффекты обусловлены действием паракринных факторов [88]. Стереотаксическая имплантация СК была представлена как безопасная процедура, которая вела к улучшению состояния больных, однако не исключалась роль эффекта плацебо (об этом свидетельствовало отсутствие зависимости эффективности от дозы клеточного материала); наиболее частым побочным эффектом была головная боль [93].

При повреждениях спинного мозга интратекальное и внутривенное введение СК хорошо переносится; побочные эффекты имеют обратимый характер. Значительных преимуществ в отношении восстановления моторных функций по сравнению с реабилитационной терапией не от-

мечено [77]. Некоторое улучшение тактильной чувствительности и функций мочевого пузыря можно объяснить эффектом плацебо. Большинство клинических исследований находятся на раннем этапе (фаза I/II); число наблюдений остается небольшим. Процент улучшений в разных публикациях колеблется от 0 до 100 % [94]. Клеточная терапия при повреждениях спинного мозга разрешена в Японии. Отметим, что в этой стране для регистрации подобных методов не требуются двойные слепые рандомизированные исследования [77]. В целом результаты клинических исследований расцениваются как малоубедительные. Пациенты и их родственники должны быть объективно информированы во избежание неоправданных расходов [95].

Ввиду недостаточной эффективности лечения ряда неврологических заболеваний клеточная терапия вызывает повышенный интерес, подкрепляемый эффектом плацебо. В связи с этим нужно подчеркнуть недостаток доказательств эффективности и безопасности. Механизмы действия СК остаются малопонятными [77]. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования, причем особое внимание нужно уделять объективности и достоверности экспериментальных данных. Клиническим исследованиям с привлечением больших контингентов пациентов (III фаза) должны предшествовать эксперименты по моделированию повреждений головного и спинного мозга с воспроизводимыми результатами.

## Обсуждение

Длинный список положительных результатов, полученный в экспериментах сомнительной достоверности, не является бесспорным доказательством [96, 97]. То же самое можно сказать о регистрации лекарственных средств и официальных разрешениях [1]. В глобальном масштабе отмечается рост числа медицинских кабинетов и клиник, предлагающих клеточную терапию с недоказанной клинической эффективностью и недостаточно изученными побочными эффектами [98]. Часть литературы преувеличивает успехи. Некоторые обзоры построены таким образом, что экспериментальные данные могут быть поняты как свидетельства клинической эффективности; встречается неточное и выборочное цитирование. Значительная часть статей на данную тему опубликована в платных изданиях. Реклама клеточной терапии осуществляется через интернет, причем эффективность часто преувеличивается, а риски остаются без должного внимания [99]. В сети публикуются описания успешной клеточной терапии вплоть до создания органов *in vitro* с

последующим функционированием *in vivo*, в том числе у человека. Достоверность таких сообщений требует подтверждения [100]. В целях рекламы используются подлинные или фиктивные «пациенты», распространяющие информацию об успехах лечения. Введение больных в заблуждение означает, что в ряде случаев не соблюдается принцип информированного согласия [101].

Нарастают масштабы «клеточного туризма» (stem cell tourism), главным образом в страны Азии и Латинской Америки. После имплантаций «туристов» должным образом не наблюдают [101]. Выражалась озабоченность по поводу безопасности методов клеточной терапии, применяемых в Китае [102]. Разнообразную клеточную терапию, включая аллотрансплантацию, предлагают в Японии, в частности, здоровым лицам или при наличии показаний к другим методам лечения [103]. Запреты ложной рекламы и необоснованных методов лечения не всегда эффективны. Несмотря на строгое законодательство, клеточная терапия распространяется в Индии [98]. Пациенты платят за лечение, в том числе за участие в исследовательских программах [101, 104]. Финансируемые пациентами программы предрасположены к конфликту интересов [105]. Сообщалось об опасных для жизни осложнениях [10, 104, 106]. Можно встретить возражение, что клеточная терапия является последней надеждой для некоторых больных. Очевидно, методы лечения с недоказанной эффективностью должны применяться в рамках методологически корректных исследований [104], свободных от конфликта интересов. Ввиду глобального характера «рынка СК» (stem cell market) необходимы меры на международном уровне [102].

## Заключение

Клиническое использование СК имеет смысл только в том случае, если с их участием формируется адекватно функционирующая ткань или происходит замена поврежденных клеточных элементов. При этом должны отсутствовать существенные побочные эффекты. На сегодняшний день убедительные доказательства соблюдения этих условий отсутствуют. Альтернативные механизмы действия клеточной терапии (паракринный, трофический, иммуномодулирующий) теоретически малопонятны, поскольку нет оснований ожидать от морфологически примитивных СК более выраженных специализированных функций по сравнению со зрелыми клетками. Основным предназначением СК является митоз, а не синтез биологически активных веществ. Тем не менее СК и клеточная терапия представляются

перспективными направлениями исследований. То же самое можно сказать о зрелых клетках и бесклеточных препаратах, обладающих паракринным или иными эффектами клеточной терапии. Многие вопросы, касающиеся эффективности и безопасности, пока остаются без ответа [15]. Вероятно, некоторые направления окажутся тупиковыми. Финансирование таких исследований отвлекает средства от перспективных направлений [38]. Многие пациенты платят за клеточную терапию, но опыт оказывается мало пригодным для объективной оценки, поскольку исследователи с конфликтом интересов склонны преувеличивать успехи и преуменьшать неблагоприятные последствия. Методы лечения с недоказанной эффективностью должны применяться в рамках независимых, методологически корректных исследований, по возможности бесплатно для пациентов. При этом необходимо соблюдать принцип информированного согласия, т.е. объективно информировать пациентов о возможностях метода и рисках. Во избежание необоснованного применения инвазивных процедур клиническим испытаниям должны предшествовать широкомасштабные долговременные эксперименты, в том числе на крупных животных [50]. Такие эксперименты могли бы дать информацию о возможных поздних онкологических последствиях манипуляций с СК. Для оценки суммарного полезного или вредного эффекта можно сравнивать среднюю продолжительность жизни животных в опытной и контрольной группах.

## Список литературы / References

1. Jargin S.V. Scientific papers and patents on substances with unproven effects. Part 2. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2019; 13 (3): 160–173. doi: 10.2174/172211313666190819124752
2. Lau A., Kennedy B.K., Kirkland J.L., Tullius S.G. Mixing old and young: enhancing rejuvenation and accelerating aging. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (1): 4–11. doi: 10.1172/JCI123946
3. Nguyen N., Sussman M.A. Rejuvenating the senescent heart. *Curr. Opin. Cardiol.* 2015; 30 (3): 235–239. doi: 10.1097/HCO.0000000000000161
4. Neves J., Sousa-Victor P., Jasper H. Rejuvenating strategies for stem cell-based therapies in aging. *Cell Stem Cell.* 2017; 20 (2): 161–175. doi: 10.1016/j.stem.2017.01.008
5. Zakrzewski W., Dobrzyński M., Szymonowicz M., Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10: 68. doi: 10.1186/s13287-019-1165-5
6. Blum B., Benvenisty N. The tumorigenicity of diploid and aneuploid human pluripotent stem cells. *Cell Cycle.* 2009; 8 (23): 3822–3830. doi: 10.4161/cc.8.23.10067
7. Lee H.Y., Hong I.S. Double-edged sword of mesenchymal stem cells: Cancer-promoting versus therapeutic potential. *Cancer Sci.* 2017; 108 (10): 1939–1946. doi: 10.1111/cas.13334
8. Amariglio N., Hirshberg A., Scheithauer B.W., Cohen Y., Loewenthal R., Trakhtenbrot L., Paz N., Koren-Michowitz M., Waldman D., Leider-Trejo L., Toren A., Constantini S., Rechavi G. Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. *PLoS Med.* 2009; 6: e1000029. doi: 10.1371/journal.pmed.1000029
9. Dlouhy B.J., Awe O., Rao R.C., Kirby P.A., Hitchon P.W. Autograft-derived spinal cord mass following olfactory mucosal cell transplantation in a spinal cord injury patient: Case report. *J. Neurosurg. Spine.* 2014; 21 (4): 618–622. doi: 10.3171/2014.5.SPINE13992
10. Berkowitz A.L., Miller M.B., Mir S.A., Cagney D., Chavakula V., Guleria I., Aizer A., Ligon K.L., Chi J.H. Glioproliferative lesion of the spinal cord as a complication of «stem-cell tourism». *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (2): 196–198. doi: 10.1056/NEJMc1600188
11. Анисимов С.В. Клеточная терапия болезни Паркинсона. СПб.: Н.-Л., 2014. 320 с.
12. Anisimov S.V. Cell therapy of Parkinson's disease. St. Petersburg: N.-L., 2014. 320 p. [In Russian].
13. Deblandre G.A., Scheers I., Sokal E.M. Stem and progenitor cells for liver regenerative medicine. In: *Regenerative medicine and cell therapy*. Ed. J.-F. Stoltz. Amsterdam: IOS Press, 2012; 390–402.
14. Ciervo Y., Ning K., Jun X., Shaw P.J., Mead R.J. Advances, challenges and future directions for stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *Mol. Neurodegener.* 2017; 12 (1): 85. doi: 10.1186/s13024-017-0227-3
15. Jevotovsky D.S., Alfonso A.R., Einhorn T.A., Chiu E.S. Osteoarthritis and stem cell therapy in humans: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018; 26: 711–729. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.906
16. Herberts C., Kwa M., Hermesen H. Risk factors in the development of stem cell therapy. *J. Transl. Med.* 2011; 9: 29. doi: 10.1186/1479-5876-9-29
17. Carotenuto F., Teodori L., Maccari A.M., Delbono M.L., Orlando G., di Nardo P. Turning regenerative technologies into treatment to repair myocardial injuries. *J. Cell. Mol. Med.* 2020; 24 (5): 2704–2716. doi: 10.1111/jcmm.14630
18. Neri S. Genetic stability of mesenchymal stromal cells for regenerative medicine applications: A fundamental biosafety aspect. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (10): 2406. doi: 10.3390/ijms20102406
19. Яргин С.В. Стволовые клетки и клеточная терапия: на подступах к научному подходу. *Цитология.* 2010; 52 (11): 918–920.
20. Jargin S.V. Stem cells and cell therapy: on the eve of scientific approach. *Cell Tissue Biol.* 2011; 5: 103. doi: 10.1134/S1990519X11020167



19. Marsh S.E., Blurton-Jones M. Neural stem cell therapy for neurodegenerative disorders: the role of neurotrophic support. *Neurochem. Int.* 2017; 106: 94–100. doi: 10.1016/j.neuint.2017.02.006
20. Watanabe T.K. A review of stem cell therapy for acquired brain injuries and neurodegenerative central nervous system diseases. *PM. R.* 2018; 10 (9, Suppl. 2): 151–156. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.07.008
21. Ullah M., Sun Z. Stem cells and anti-aging genes: double-edged sword-do the same job of life extension. *Stem Cell Res. Ther.* 2018; 9: 3. doi: 10.1186/s13287-017-0746-4
22. Terzic A., Behfar A. Posology for regenerative therapy. *Circ. Res.* 2017; 121: 1213–1215. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312074
23. Elnakish M.T., Hassan F., Dakhllallah D., Marsh C.B., Alhaider I.A., Khan M. Mesenchymal stem cells for cardiac regeneration: translation to bedside reality. *Stem Cells Int.* 2012; 2012: 646038. doi: 10.1155/2012/646038
24. Jaquet K., Krause K.T., Denschel J., Faessler P., Nauerz M., Geidel S., Boczor S., Lange C., Stute N., Zander A., Kuck K.-H. Reduction of myocardial scar size after implantation of mesenchymal stem cells in rats: what is the mechanism? *Stem Cells Dev.* 2005; 14 (3): 299–309. doi: 10.1089/scd.2005.14.299
25. Le T., Chong J. Cardiac progenitor cells for heart repair. *Cell Death Discov.* 2016; 2: 16052. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.52
26. Suncion V.Y., Ghersin E., Fishman J.E., Zambano J.P., Karantalis V., Mandel N., Nelson K.H., Gerstenblith G., DiFede Velazquez D.L., Breton E., Sitammagari K., Schulman I.H., Taldone S.N., Williams A.R., Sanina C., Johnston P.V., Brinker J., Altman P., Mushtaq M., Trachtenberg B., Mendizabal A.M., Tracy M., da Silva J., McNiece I.K., Lardo A.C., George R.T., Hare J.M., Heldman A.W. Does transcatheter injection of mesenchymal stem cells improve myocardial function locally or globally? An analysis from the Percutaneous Stem Cell Injection Delivery Effects on Neomyogenesis (POSEIDON) randomized trial. *Circ. Res.* 2014; 114 (8): 1292–1301. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302854
27. Martin-Rendon E., Brunskill S.J., Hyde C.J., Stanworth S.J., Mathur A., Watt S.M. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (15): 1807–1818. doi: 10.1093/eurheartj/ehn220
28. Wernly B., Mirna M., Rezar R., Prodinger C., Jung C., Podesser B.K., Kiss K., Hoppe U.C., Lichtenauer M. Regenerative cardiovascular therapies: stem cells and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 1420. doi: 10.3390/ijms20061420
29. Ghiroldi A., Piccoli M., Cirillo F., Monasky M.M., Ciconte G., Pappone C., Anastasia L. Cell-based therapies for cardiac regeneration: a comprehensive review of past and ongoing strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 3194. doi: 10.3390/ijms19103194
30. Christ G.J., Andersson K.-E. Introduction to regenerative pharmacology. In: *Regenerative pharmacology*. Eds. G.J. Christ, K.-E. Andersson. Cambridge: Cambridge University Press, 2013; 3–15.
31. Nagy J.A., Dvorak A.M., Dvorak H.F. VEGF-A (164/165) and PlGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc. Med.* 2003; 13 (5): 169–175. doi: 10.1016/s1050-1738(03)00056-2
32. Schaper W., Buschmann I. VEGF and therapeutic opportunities in cardiovascular diseases. *Curr. Opin. Biotechnol.* 1999; 10 (6): 541–543. doi: 10.1016/s0958-1669(99)00032-4
33. Purdon S., Patete C.L., Glassberg M.K. Multipotent mesenchymal stromal cells for pulmonary fibrosis? *Am. J. Med. Sci.* 2019; 357: 390–393. doi: 10.1016/j.amjms.2019.02.007
34. Bardelli S., Moccetti M. Stem and progenitor cells in human cardio-pulmonary development and regeneration. *Stem Cells Int.* 2017; 2017: 2653142. doi: 10.1155/2017/2653142
35. Fisher S.A., Zhang H., Doree C., Mathur A., Martin-Rendon E. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (9): CD006536. doi: 10.1002/14651858.CD006536.pub4
36. Fisher S.A., Brunskill S.J., Doree C., Mathur A., Taggart D.P., Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (12): CD007888. doi: 10.1002/14651858.CD007888.pub3
37. Toyserkani N.M., Jørgensen M.G., Tabatabaefar S., Jensen C.H., Sheikh S.P., Sørensen J.A. Concise review: a safety assessment of adipose-derived cell therapy in clinical trials: a systematic review of reported adverse events. *Stem Cells Transl. Med.* 2017; 6 (9): 1786–1794. doi: 10.1002/scrm.17-0031
38. Editorial. A futile cycle in cell therapy. Should a cell therapy for heart disease with scant evidence of efficacy continue to be tested in humans? *Nat. Biotechnol.* 2017; 35 (4): 291. doi: 10.1038/nbt.3857
39. Яргин С.В. Некоторые аспекты применения стволовых клеток в кардиологии. *Цитология.* 2019; 61 (6): 500–503. doi: 10.1134/S0041377119060099
- Jargin S.V. Some aspects of the stem cell use in cardiology. *Tsitologiya = Cell and Tissue Biology.* 2019; 61 (6): 500–503. [In Russian]. doi: 10.1134/S0041377119060099
40. Шомина Е.А., Ярыгин Н.В., Ярыгин К.Н. Способ лечения ишемической ангиопатии сосудов нижних конечностей. Пат. РФ RU2649498C1; Опубл. 03.04.2018.
- Shomina E.A., Yarygin N.V., Yarygin K.N. Method of treatment of ischemic angiopathy of lower extremity vessels. Patent RF RU2649498C1; Published 03.04.2018. [In Russian].
41. Николаенко Н.С. Восстановление хрящевой ткани с помощью клеточных технологий. В кн.: Клеточные технологии для регенеративной медици-



ны. Ред. Г.П. Пинаев, М.С. Богданова, А.М. Кольцова. СПб.: Политехн. ун-т, 2011; 162–176.

Nikolaenko N.S. Cartilage restoration with the help of cell technologies. In: Cellular technologies for regenerative medicine. Eds. G.P. Pinaev, M.S. Bogdanova, A.M. Kol'tsova. Saint-Petersburg: Politechnicheskiy universitet, 2011; 162–176. [In Russian].

42. Mancuso P., Raman S., Glynn A., Barry F., Murphy J.M. Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: The critical role of the cell secretome. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2019; 7: 9. doi: 10.3389/fbioe.2019.00009

43. Castro-Viñuelas R., Sanjurjo-Rodríguez C., Piñeiro-Ramil M., Hermida-Gómez T., Fuentes-Boquete I.M., de Toro-Santos F.J., Blanco-García F.J., Díaz-Prado S.M. Induced pluripotent stem cells for cartilage repair: current status and future perspectives. *Eur. Cell. Mater.* 2018; 36: 96–109. doi: 10.22203/eCM.v036a08

44. Jargin S.V. Supplementation of glycosaminoglycans and their precursors in osteoarthritis versus diet modification. *Int. J. Rheum. Dis.* 2012; 15 (3): 45–46. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01707.x

45. Rashid H., Kwok C.K. Should platelet-rich plasma or stem cell therapy be used to treat osteoarthritis? *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2019; 45: 417–438. doi: 10.1016/j.rdc.2019.04.010

46. Lukomska B., Staszczek L., Zuba-Surma E., Legosz P., Sarzynska S., Drela K. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy. *Stem Cells Int.* 2019; 2019: 9628536. doi: 10.1155/2019/9628536

47. Kang S.H., Kim M.Y., Eom Y.W., Baik S.K. Mesenchymal stem cells for the treatment of liver disease: Present and perspectives. *Gut Liver.* 2020; 14 (3): 306–315. doi: 10.5009/gnl18412

48. Guo Y., Chen B., Chen L.-J., Zhang C.-F., Xiang C. Current status and future prospects of mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2016; 17: 831–841. doi: 10.1631/jzus.B1600101

49. Mishra P.J., Mishra P.J., Humeniuk R., Medina D.J., Alexe G., Mesirov J.P., Ganesan S., Glod J.W., Banerjee D. Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells. *Cancer Res.* 2008; 68 (11): 4331–4339. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0943

50. Nicolas C., Wang Y., Luebke-Wheeler J., Nyberg S.L. Stem cell therapies for treatment of liver disease. *Biomedicines.* 2016; 4 (1): 2. doi: 10.3390/biomedicines4010002

51. Rota C., Morigi M., Imberti B. Stem cell therapies in kidney diseases: progress and challenges. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (11): 2790. doi: 10.3390/ijms20112790

52. Donzelli E., Scuteri A. Mesenchymal stem cells: a trump card for the treatment of diabetes? *Bio-*

*medicines.* 2020; 8 (5): 112. doi: 10.3390/biomedicines8050112

53. Shapiro A.M.J. Gearing up for stem cell-derived beta cells—are we ready? *Transplantation.* 2018; 102 (8): 1207–1208. doi: 10.1097/TP.0000000000002214

54. van der Torren C.R., Zaldumbide A., Duinkerken G., Brand-Schaaf S.H., Peakman M., Stangé G., Martinson L., Kroon E., Brandon E.P., Pipeleers D., Roep B.O. Immunogenicity of human embryonic stem cell-derived beta cells. *Diabetologia.* 2017; 60 (1): 126–133. doi: 10.1007/s00125-016-4125-y 1

55. Van de Vyver M. Intrinsic mesenchymal stem cell dysfunction in diabetes mellitus: implications for autologous cell therapy. *Stem Cells Dev.* 2017; 26 (14): 1042–1053. doi: 10.1089/scd.2017.0025

56. Kornicka K., Houston J., Marycz K. Dysfunction of mesenchymal stem cells isolated from metabolic syndrome and type 2 diabetic patients as result of oxidative stress and autophagy may limit their potential therapeutic use. *Stem Cell Rev. Rep.* 2018; 14 (3): 337–345. doi: 10.1007/s12015-018-9809-x

57. Cheng S.K., Park E.Y., Pehar A., Rooney A.C., Gallicano G.I. Current progress of human trials using stem cell therapy as a treatment for diabetes mellitus. *Am. J. Stem Cells.* 2016; 5 (3): 74–86.

58. Saldanha-Araujo F., Melgaço Garcez E., Silva-Carvalho A.E., Carvalho J.L. Mesenchymal stem cells: a new piece in the puzzle of COVID-19 treatment. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1563. doi: 10.3389/fimmu.2020.01563

59. FDA Warns About Stem Cell Therapies. Available at: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-warns-about-stem-cell-therapies>

60. Turner L. Preying on public fears and anxieties in a pandemic: businesses selling unproven and unlicensed «stem cell treatments» for COVID-19. *Cell Stem Cell.* 2020; 26 (6): 806–810. doi: 10.1016/j.stem.2020.05.003

61. Kenmuir C.L., Wechsler L.R. Update on cell therapy for stroke. *Stroke Vasc. Neurol.* 2017; 2 (2): 59–64. doi: 10.1136/svn-2017-000070

62. Xiao K., Hou F., Huang X., Li B., Qian Z.R., Xie L. Mesenchymal stem cells: current clinical progress in ARDS and COVID-19. *Stem Cell Res. Ther.* 2020; 11 (1): 305. doi: 10.1186/s13287-020-01804-6

63. Heslop J., Hammond T., Santeramo I., Hopp I., Zhou J., Baty R., Graziano E.L., Proto Marco B., Caron A., Sköld P., Andrews P.W., Baxter M.A., Hay D.C., Hamdam J., Sharpe M.E., Patel S., Jones D.R., Reinhardt J., Danen E.H.J., Ben-David U., Stacey G., Björquist P., Piner J., Mills J., Rowe C., Pellegrini G., Sethu S., Antoine D.J., Cross M.J., Murray P., Williams D.P., Kitteringham N.R., Goldring C.E.P., Park B.K. Concise review: workshop review: understanding and assessing the risks of stem cell-based therapies. *Stem Cells Transl. Med.* 2015; 4 (4): 389–400. doi: 10.5966/sctm.2014-0110

64. Bamba C., Singh S.P., Choudhury S. Can mesenchymal stem cell therapy be the interim management of COVID-19? *Drug Discov. Ther.* 2020; 14 (3): 139–142. doi: 10.5582/ddt.2020.03032
65. Liang B., Chen J., Li T., Wu H., Yang W., Li Y., Li J., Yu C., Nie F., Ma Z., Yang M., Xiao M., Nie P., Gao Y., Qian C., Hu M. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (31): e21429. doi: 10.1097/MD.00000000000021429
66. Jargin S. Some aspects of stem cell therapy. *Cyprus J. Med. Sci.* 2020; 5 (2): 183–185. doi: 10.5152/cjms.2020.812
67. Ревещин А.В., Павлова Г.В., Охотин В.Е., Яковлева К.А. Клеточная терапия при нейродегенеративных заболеваниях. М.: МПГУ, 2017. 160 с.
- Revishchin A.B., Pavlova G.V., Okhotin V.E., Iakovleva K.A. Cell therapy for neurodegenerative diseases. Moscow: MPGU, 2017. 160 p. [In Russian].
68. Willing A.E., Das M., Howell M., Mohapatra S.S., Mohapatra S. Potential of mesenchymal stem cells alone, or in combination, to treat traumatic brain injury. *CNS Neurosci. Ther.* 2020; 26 (6): 616–627. doi: 10.1111/cns.13300
69. Henriques D., Moreira R., Schwamborn J., de Almeida P.L., Mendonça L.S. Successes and hurdles in stem cells application and production for brain transplantation. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 1194. doi: 10.3389/fnins.2019.01194
70. Gugliandolo A., Bramanti P., Mazzon E. Mesenchymal stem cells: a potential therapeutic approach for amyotrophic lateral sclerosis? *Stem Cells Int.* 2019; 2019: 3675627. doi: 10.1155/2019/3675627
71. Fleifel D., Rahmoon M.A., AlOkda A., Nasr M., Elserafy M., El-Khamisy S.F. Recent advances in stem cells therapy: a focus on cancer, Parkinson's and Alzheimer's. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* 2018; 16: 427–432. doi: 10.1016/j.jgeb.2018.09.002
72. Scudellari M. How iPS cells changed the world. *Nature*. 2016; 534: 310–312. doi: 10.1038/534310a
73. Goutman S.A., Savelieff M.G., Sakowski S.A., Feldman E.L. Stem cell treatments for amyotrophic lateral sclerosis: a critical overview of early phase trials. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2019; 28 (6): 525–543. doi: 10.1080/13543784.2019.1627324
74. Tartaglione A.M., Popoli P., Calamandrei G. Regenerative medicine in Huntington's disease: Strengths and weaknesses of preclinical studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 77: 32–47. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.02.017
75. Lee N.K., Yang J., Chang E.H., Park S.E., Lee J., Choi S.J., Oh W., Chang J.W., Na D.L. Intra-arterially delivered mesenchymal stem cells are not detected in the brain parenchyma in an Alzheimer's disease mouse model. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155912. doi: 10.1371/journal.pone.0155912
76. Cerri S., Greco R., Levandis G., Ghezzi C., Mangione A.S., Fuzzati-Armentero M.-T., Bonizzi A., Avanzini M.A., Maccario R., Blandini F. Intracarotid infusion of mesenchymal stem cells in an animal model of Parkinson's disease's disease, focusing on cell distribution and neuroprotective and behavioral effects. *Stem Cells Transl. Med.* 2015; 4 (9): 1073–1085. doi: 10.5966/sctm.2015-0023
77. Alessandrini M., Preynat-Seauve O., de Bruin K., Pepper M.S. Stem cell therapy for neurological disorders. *S. Afr. Med. J.* 2019; 109 (8b): 70–77. doi: 10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.14009
78. Harris V.K., Stark J., Vyshkina T., Blackshear L., Joo G., Stefanova V., Sara G., Sadiq S.A. Phase I trial of intrathecal mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in progressive multiple sclerosis. *EBioMedicine*. 2018; 29: 23–30. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.02.002
79. Cuascat F.X., Hutton G.J. Stem cell-based therapies for multiple sclerosis: current perspectives. *Biomedicines*. 2019; 7 (2): 26. doi: 10.3390/biomedicines7020026
80. Abramowski P., Krasemann S., Ernst T., Lange C., Ittrich H., Schweizer M., Zander A.R., Martin R., Fehse B. Mesenchymal stromal/stem cells do not ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis and are not detectable in the central nervous system of transplanted mice. *Stem Cells Dev.* 2016; 25 (15): 1134–1148. doi: 10.1089/scd.2016.0020
81. Osborn T.M., Hallett P.J., Schumacher J.M., Isacson O. Advantages and recent developments of autologous cell therapy for Parkinson's disease patients. *Front. Cell. Neurosci.* 2020; 14: 58. doi: 10.3389/fncel.2020.00058
82. Новик А.А., Иванов Р.А., Шевченко Ю.Л. Клеточная терапия. М.: МИА, 2008. 240 с.
- Novik A.A., Ivanov R.A., Shevchenko Yu.L. Cell therapy. Moscow: MIA, 2008. 240 p. [In Russian].
83. Новик А.А., Ионова Т.И., Иванов Р.А. Аутологическая трансплантация стволовых кроветворных клеток – новый метод лечения рассеянного склероза. СПб.: Береста, 2008. 52 с.
- Novik A.A., Ionova T.I., Ivanov R.A. Autotransplantation of hematopoietic stem cells: the new treatment method of multiple sclerosis. Saint-Petersburg: Beresta, 2008. 52 p. [In Russian].
84. Мхеидзе Д.М., Гришина В.В., Мелкова К.Н. Заготовка гемопоэтических стволовых клеток: методические рекомендации. М.: Ин-т стволовых клеток человека, 2007.
- Mkheidze D.M., Grishina V.V., Melkova K.N. Harvesting of hematopoietic stem cells: methodical recommendations. Moscow: Institute of human stem cells, 2007. [In Russian].
85. Duncan T., Valenzuela M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem Cell Res. Ther.* 2017; 8 (1): 111. doi: 10.1186/s13287-017-0567-5
86. Kim H.J., Seo S.W., Chang J.W., Lee J.I., Kim C.H., Chin J., Choi S.J., Kwon H., Yun H.J.,

- Lee J.M., Kim S.T., Choe Y.S., Lee K.H., Na D.L. Stereotactic brain injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: a phase 1 clinical trial. *Alzheimers Dement. (NY)*. 2015; 1 (2): 95–102. doi: 10.1016/j.trci.2015.06.007
87. Argibay B., Trekker J., Himmelreich U., Beiras A., Topete A., Taboada P., Pérez-Mato M., Vieites-Prado A., Iglesias-Rey R., Rivas J., Planas A.M., Sobrino T., Castillo J., Campos F. Intraarterial route increases the risk of cerebral lesions after mesenchymal cell administration in animal model of ischemia. *Sci. Rep.* 2017; 7: 40758. doi: 10.1038/srep40758
88. Fernández-Susavila H., Bugallo-Casal A., Castillo J., Campos F. Adult stem cells and induced pluripotent stem cells for stroke treatment. *Front. Neurol.* 2019; 10: 908. doi: 10.3389/fneur.2019.00908
89. Chrostek M.R., Fellows E.G., Crane A.T., Grande A.W., Low W.C. Efficacy of stem cell-based therapies for stroke. *Brain Res.* 2019; 1722: 146362. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146362
90. Krause M., Phan T.G., Ma H., Sobey C.G., Lim R. Cell-based therapies for stroke: are we there yet? *Front. Neurol.* 2019; 10: 656. doi: 10.3389/fneur.2019.00656
91. Surugiu R., Olaru A., Hermann D.M., Glavan D., Catalin B., Popa-Wagner A. Recent advances in mono- and combined stem cell therapies of stroke in animal models and humans. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (23): 6029. doi: 10.3390/ijms20236029
92. Borlongan C.V. Concise review: stem cell therapy for stroke patients: are we there yet? *Stem Cells Transl. Med.* 2019; 8 (9): 983–988. doi: 10.1002/sctm.19-0076
93. Steinberg G.K., Kondziolka D., Wechsler L.R., Lunsford L.D., Kim A.S., Johnson J.N., Bates D., Poggio G., Case C., McGrogan M., Yankee E.W., Schwartz N.E. Two-year safety and clinical outcomes in chronic ischemic stroke patients after implantation of modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells (SB623): a phase 1/2a study. *J. Neurosurg.* 2018; 1–11. doi: 10.3171/2018.5.JNS173147
94. Yamazaki K., Kawabori M., Seki T., Houkin K. Clinical trials of stem cell treatment for spinal cord injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (11): 3994. doi: 10.3390/ijms21113994
95. Cofano F., Boido M., Monticelli M., Zenga F., Ducati A., Vercelli A., Garbossa D. Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: current options, limitations, and future of cell therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (11): 2698. doi: 10.3390/ijms20112698
96. Cucurachi S., Tamis W.L., Vijver M.G., Peijnenburg W.J., Bolte J.F., de Snoo G.R. A review of the ecological effects of radiofrequency electromagnetic fields (RF-EMF). *Environ. Int.* 2013; 51: 116–140. doi: 10.1016/j.envint.2012.10.009
97. Beers G.J. Biological effects of weak electromagnetic fields from 0 Hz to 200 MHz: a survey of the literature with special emphasis on possible magnetic resonance effects. *Magn. Reson. Imaging.* 1989; 7 (3): 309–331. doi: 10.1016/0730-725x(89)90556-0
98. Tiwari S.S., Desai P.N. Unproven stem cell therapies in India: regulatory challenges and proposed paths forward. *Cell Stem Cell.* 2018; 23 (5): 649–652. doi: 10.1016/j.stem.2018.10.007
99. Krivsky S. Stem cell dialogues: a philosophical and scientific inquiry into medical frontiers. New York: Columbia University Press, 2015. 239 p.
100. Пинаев Г.П. Проблемы и перспективы развития клеточных технологий. В кн.: *Клеточные технологии для регенеративной медицины*. Ред. Г.П. Пинаев, М.С. Богданова, А.М. Кольцова. СПб.: Политехн. ун-т, 2011; 8–24.
101. Pinaev G.P. Problems and perspectives of cellular technologies. In: *Cellular technologies for regenerative medicine*. Eds. G.P. Pinaev, M.S. Bogdanova, A.M. Kol'tsova. Saint-Petersburg: Politechnicheskii universitet, 2011; 8–24. [In Russian].
102. Knoepfler P. Stem cells: an insider's guide. Singapore: World scientific, 2014. 368 p.
103. Jiang L., Dong B.H. Fraudsters operate and officialdom turns a blind eye: a proposal for controlling stem cell therapy in China. *Med. Health Care Philos.* 2016; 19 (3): 403–410. doi: 10.1007/s11019-016-9692-7
104. Fujita M., Hata T., Ozeki R., Akabayashi A. The current status of clinics providing private practice cell therapy in Japan. *Regen. Med.* 2016; 11 (1): 23–32. doi: 10.2217/rme.15.64
105. Zarzeczny A., Clark M. Unproven stem cell-based interventions & physicians' professional obligations; a qualitative study with medical regulatory authorities in Canada. *BMC Med. Ethics.* 2014; 15: 75. doi: 10.1186/1472-6939-15-75
106. Amezcua L., Nelson F. Ethical considerations of patient-funded research for multiple sclerosis therapeutics. *Neurotherapeutics.* 2017; 14 (4): 945–951. doi: 10.1007/s13311-017-0560-9
107. Konomi K., Tobita M., Kimura K., Sato D. New Japanese initiatives on stem cell therapies. *Cell Stem Cell.* 2015; 16 (4): 350–352. doi: 10.1016/j.stem.2015.03.012



**Сведения об авторе:**

**Сергей Вадимович Яргин**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

**Information about the author:**

**Sergei V. Jargin**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

*Поступила в редакцию 14.07.2020*

*После доработки 12.10.2020*

*Принята к публикации 07.01.2021*

*Received 14.07.2020*

*Revision received 12.10.2020*

*Accepted 07.01.2021*