

Стволовые клетки и клеточная терапия: критический обзор

Яргин С.В.

Резюме. Качество аргументации на протяжении последних десятилетий в среднем снизилось; все труднее отличать достоверные публикации от недостоверных. Наблюдается маркетинг лекарственных препаратов и методов лечения с недоказанной эффективностью. В данных обстоятельствах возрастает значение теоретических аргументов. Стволовые клетки и клеточная терапия – одна из популярных тем в медико-биологической литературе. Обсуждается дифференцировка стволовых клеток в направлении различных специализированных тканей, замена стареющих и патологически измененных тканевых элементов. Некоторые публикации преувеличивают целительные свойства, не уделяя достаточного внимания побочным эффектам, в том числе, онкологическим и иммунным. Длинный список положительных результатов, полученный в экспериментах сомнительной достоверности, не является бесспорным доказательством эффективности и безопасности. Клиническое использование стволовых клеток имеет смысл в том случае, если с их участием формируется адекватно функционирующая ткань или происходит замена поврежденных тканевых элементов. При этом должны отсутствовать существенные побочные эффекты. На сегодняшний день доказательства соблюдения этих условий отсутствуют. Альтернативные механизмы действия клеточной терапии (паракринный, трофический, иммуномодулирующий) теоретически малопонятны, поскольку нет оснований ожидать от морфологически примитивных стволовых клеток более выраженных специализированных функций по сравнению со зрелыми клетками. Основным предназначением стволовых клеток является митоз, а не синтез биологически активных веществ. В настоящем обзоре кратко рассматриваются теоретические и практические аспекты использования стволовых клеток при заболеваниях сердца, суставов, печени и центральной нервной системы. Возможно, некоторые методы клеточной терапии являются перспективными направлениями исследований. То же самое можно сказать о зрелых клетках и бесклеточных препаратах, обладающих паракринным или иными эффектами клеточной терапии. Вероятно, некоторые направления окажутся тупиковыми. Финансирование таких исследований отвлекает средства от перспективных направлений.

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

Stem cells and cell therapy: critical review

Sergei V. Jargin

Summary. The quality of argumentation has declined on average over the past decades; it is increasingly difficult to distinguish reliable publications from unreliable ones. Drugs and treatments with unproven effects are advertized and recommended to patients. In these circumstances, the importance of theoretical arguments increases. Stem cells and cell therapy are popular topics in the medical and biological literature. Differentiation of exogenous stem cells in the direction of various specialized tissues, replacement of aging and pathologically altered cells is discussed. Some publications exaggerate healing properties of stem cells with insufficient attention to side effects: oncological, immunological and infectious. The long list of positive results obtained in experiments of questionable reliability is not an indisputable proof of effectiveness and safety. The clinical use of stem cells makes sense only if the cells participate in the formation of adequately functioning tissue or the replacement of damaged cellular elements. At that, there should be no significant side effects. There is no satisfactory evidence of compliance with these conditions to date. Alternative action mechanisms (paracrine, trophic, immunomodulatory) are hard to comprehend theoretically,

as there is no reason to expect morphologically primitive stem cells to have more developed specialized functions than mature cells. The main predestination of stem cells is mitosis, not the synthesis of biologically active substances. This review briefly examines the theoretical and practical aspects of the use of stem cells in certain diseases of the heart, joints, liver, and central nervous system. Perhaps some stem cell therapies are promising fields of research. The same can be said about mature cells and cell-free preparations with paracrine or other effects of cell therapy. Some directions may turn out to be dead ends. Financing such research diverts funds from promising areas.

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

Введение

При подготовке обзоров медико-биологической литературы складывается впечатление, что качество аргументации на протяжении последних десятилетий в среднем снизилось; все труднее отличить достоверные публикации от недостоверных. В данных обстоятельствах возрастает значение теоретических аргументов. Наблюдается маркетинг лекарственных препаратов и методов лечения с недоказанной эффективностью [1]. Доктора иногда рекомендуют подобное лечение, а больные за него платят. Однозначных ответов на ряд вопросов пока нет; некоторые представленные здесь аргументы могут побудить к конструктивной дискуссии.

Стволовые клетки (СК) – одна из популярных тем в медико-биологической литературе. Используются термины «омоложение» и «антивозрастная стратегия» [2]. Обсуждается дифференцировка экзогенных СК в направлении 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 [3]. При внематочной беременности не наблюдается дифференцировки СК в направлении окружающих тканей, а развивается эмбрион. В месте имплантации эмбриональных СК может возникнуть тератома [4]; известен также канцерогенный потенциал СК [5]. Генетическая нестабильность, иммуно- и туморогенный потенциал ограничивают возможности клинического использования СК. Описаны случаи лейкозов из донорских клеток; обзор подобных сообщений представлен в монографии [6]. Там же отмечается, что механизм развития опухолей у реципиентов связан с плюрипотентностью и пролиферативной активностью СК. Среди причин малигнизации называют повреждение ДНК и накопление мутаций при культивировании клеток [7,8]. Аллогенные СК вызывают реакцию отторжения, для подавления которой может понадобиться иммуносупрессия. Приготовление нужного количества аутологичных СК стоит дорого и требует времени [8]. Онкологические и иммунологические последствия могут быть обусловлены как свойствами имплантируемых клеток, так и иммуносупрессивной терапией. По-видимому, онкологические риски ограничены из-за слабой приживаемости СК.

Наблюдаемая *in vitro* дифференцировка с экспрессией маркеров зрелых клеток 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 [9]. Из общей патологии известно, что локальная клеточная пролиферация ведет к росту узелка, а не к миграции отдельных клеток в окружающие ткани, где в них предполагается потребность. Представляется сомнительным, что морфологически примитивные СК обладают цитоскелетом, необходимым для активного движения. Патоморфологу трудно представить себе перемещение СК или их потомства в тканях сердца, печени, ЦНС, в суставном хряще,

внедрение в трехмерную структуру миокарда и других тканей. В связи с этим, обсуждаются альтернативные механизмы действия СК: иммуномодулирующий, трофический, паракринный (т.н., секретом), стимуляция клеточной пролиферации и ангиогенеза, активация клеток-предшественников из микроокружения, подавление воспаления, фиброза и апоптоза [2]. Предполагалось, что СК выделяют медиаторы, замедляющие старение [10]. Теоретически, 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. Соответственно, в их цитоплазме мало органелл синтеза и секреции. Во всяком случае, эксперименты с суспензиями зрелых клеток проще и дешевле. Зрелые клетки лишены канцерогенного потенциала. Примером может служить трансплантация островковых клеток поджелудочной железы при сахарном диабете. При использовании бесклеточного материала достижима более точная дозировка, чем при имплантации клеток [11,12]. Бесклеточный материал с паракринными характеристиками соответствующих клеточных культур можно получать из культуральных сред. Наконец, существует концепция, согласно которой активация иммунной системы играет значительную роль в эффективности клеточной терапии [13]. Если бы это был единственный механизм, то речь шла бы о неспецифической иммуностимуляции, и вместо СК можно было бы использовать стерильный клеточный детрит.

Инфаркт миокарда

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 [2,14,15]. Однако участие экзогенных СК в регенерации миокарда подвергается сомнению [15,16]. С помощью иммуногистохимии не удастся подтвердить ни дифференцировку мезенхимальных СК в кардиомиоциты, ни усиление васкуляризации миокарда [14]. Трудно себе представить, как клетки, введенные в сосудистое русло или внутрисердечно, внедряются в трехмерную архитектуру миокарда и участвуют в регенерации. Среди причин слабой приживаемости СК указывают на иммунное отторжение и неблагоприятное микроокружение [17,18]. Дифференцировка в кардиомиоциты, если таковая имеет место, может привести к нарушению сердечного ритма [19]. 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 [20,21].

Среди препятствий к внедрению в практику методов клеточной терапии отмечают отсутствие понятных физиологических механизмов [22]. Согласно систематическим обзорам, использование клеточной терапии инфаркта миокарда остается необоснованным [23,24]. Имеются свидетельства в пользу увеличения под действием СК фракции выброса левого желудочка и снижения смертности от сердечной недостаточности. Однако не исключена роль уклонов в связи с конфликтом интересов, а также в связи с тем, что исследования не были слепыми [22,25]. В частности, системное и внутрисердечное введение мезенхимальных СК из жировой ткани не обладало отчетливой клинической эффективностью и сопровождалось нежелательными эффектами [26]. Выполненные в Европе крупные исследования клеточной терапии инфаркта миокарда показали убедительные результаты [27].

С начала 2000-х годов сообщалось о благоприятном действии костномозговых 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 [28,29]. Трансплантация аллогенного клеточного материала сопряжена с онкологическими, иммунологическими и инфекционными рисками [30]. Опасения высказывались, например, в отношении клеток для интракоронарных инъекций, получаемых из абортного материала [31,32]. 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; теперь эти процедуры стали называть аутотрансплантацией СК (см. ниже). Многие методики клеточной терапии были запатентованы, например инъекции клеток из плацент и пуповин в акупунктурные точки для лечения ишемической ангиопатии нижних конечностей [33].

Остеоартроз

Для достижения эффективной репарации хрящевой ткани, экзогенным 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, почему не возникают разрастания, которые крошились бы в просвет сустава. Возможно, эти соображения не относятся к прицельной имплантации СК или хондробластов в дефекты суставного хряща. Однако в области имплантата часто формируется функционально неадекватная волокнистая ткань [34].

Сообщалось, что СК исчезают из суставной полости вскоре после инъекции [35]. Отмечалось отсутствие воспроизводимых методик хондрогенеза с участием СК [36]. Во многих публикациях говорится об эффективности клеточной терапии заболеваний суставов, но доказательств высокого качественного уровня мало [37]. Качество доказательств (в т.ч., рентгенологических) эффективности аутологичных СК было оценено как низкое. Использованные методы приготовления клеточных суспензий и дозы значительно различались в разных публикациях [38]. По аналогии с хондропротекторами, субъективные улучшения могут быть обусловлены эффектом плацебо [39]. В обзорах был сделан вывод об отсутствии достаточных оснований для клеточной терапии остеоартроза коленного сустава [40,41]. Согласно Кокрейновскому и другим обзорам, на основании доказательств низкого качественного уровня, при высоком уровне разнообразия результатов и неопределенности в отношении побочных эффектов, возможно небольшое облегчение симптоматики гонартроза [38,42].

На основании экспериментов возлагались надежды на технологии восстановления хрящевой ткани с помощью биоинженерных агрегатов, включающих деградируемые матрицы, СК или другие клеточные элементы [43,44]. Однако, заживление экспериментального дефекта здорового сустава и терапия остеоартроза у человека – это не одно и то же [45,46]. Большое значение имеет достоверность публикаций и воспроизводимость результатов. Наконец, процедуры забора и инъекции клеток в полость сустава сопровождаются побочными эффектами (боль, отёк и др.), выраженность которых коррелирует с дозой [47].

Цирроз 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 [48]. 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 [49]. При этом не

принимается во внимание возможность дифференцировки мезенхимальных СК, в соответствии с принципом дивергентного развития тканей, в направлении фибробластов. Подобная дифференцировка была отмечена *in vitro* [50]. Некоторые печеночные клетки-предшественники (из постнатальной человеческой печени) приобретали в культуре маркеры и морфологические признаки фибробластов; при этом не исключалась эпителиально-мезенхимальная трансформация [7]. Образование фибробластов из СК может способствовать прогрессированию фиброза и цирроза печени. Теоретическое обоснование клеточной терапии цирроза остается малопонятным [51], поскольку гепатоциты способны к митозу и регенерации 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 широкомасштабных клинических испытаний метод желателен опробовать на крупных животных, поскольку результаты таких исследований позволяют лучше предсказывать реакции человеческого организма, чем эксперименты на грызунах [51].

Сахарный диабет

С помощью «коктейлей» из факторов роста, медиаторов и других реактивов, а также манипуляций с геномом, можно добиться *in vitro* дифференцировки СК в направлении бета-клеток островков поджелудочной железы. Однако синтез инсулина такими клетками выражен слабее, чем у эндогенных бета-клеток, так что их называли нефункциональными [52]. Благоприятные эффекты СК объясняют действием паракринных факторов, поскольку введенные в кровоток СК, по-видимому, не достигают островков поджелудочной железы [52]. Отмечены признаки иммунного отторжения и канцерогенный потенциал эмбриональных СК [52-54]. Сообщалось о различных побочных эффектах, в том числе, при использовании аутологических СК [55-57]. Согласно обзору, к недостаткам клеточной терапии сахарного диабета относят следующие: иммунный ответ, риск развития злокачественной опухоли, недостаточная секреция инсулина [58]. Отметим, что данные о секреции инсулина трансплантированными клетками получены главным образом в экспериментах. Аллотрансплантация зрелых бета-клеток островков поджелудочной железы – известный метод лечения сахарного диабета, не имеющий прямого отношения к имплантации СК.

Центральная нервная система

Трансплантация СК при нейродегенеративных заболеваниях человека оказалась менее результативной, чем предполагалось на основании экспериментов [59]. Накапливаются данные о побочных эффектах [40]. Существует мнение, что клеточная терапия заболеваний головного мозга в среднем приносит больше вреда, чем пользы. Примеры осложнений приведены в монографии [8]. Имеются указания, что экзогенные СК не преодолевают гематоэнцефалический барьер [40,60,61]. Сообщалось, что клетки погибают вскоре после имплантации [62]. Одним из препятствий остается иммунное отторжение [63]. Замена поврежденных нейронов СК или их потомством остается недоказанной [64,65]. Вызывает сомнения способность экзогенных СК мигрировать в очаги поражения и дифференцироваться в нейроны с ростом аксонов и установлением функционирующих синаптических связей [66]. Как отмечалось выше, клеточные трансформации *in vitro* с экспрессией маркеров еще не означают адекватной дифференцировки *in vivo*. Нейроноподобный фенотип в культуре клеток может иметь транзитный характер [9]. Не доказана электрофизиологическая активность новообразованных нейронов [67,68], если таковые образуются. Трансплантация предшественников нейроглии [69] представляется необоснованной, так как глия способна к клеточной регенерации.

Сообщалось о хорошей переносимости интратекального введения СК при рассеянном склерозе, однако клиническая эффективность не доказана [70-72]. При аллогенной трансплантации применяется иммуносупрессия, в связи с чем имеют преимущество аутологичные клетки [73]. Нужно отметить смешение понятий: иммуносупрессивную терапию, например, при рассеянном склерозе, с последующим введением аутологичных клеток костного мозга или фракций крови типа лейкоконцентрата стали называть аутотрансплантацией СК [74,75]. Фракции собственной крови или костного мозга издавна использовались для восстановления популяции кроветворных клеток после химио- и лучевой терапии. Согласно недавнему обзору, на сегодняшний день нет оснований для широкого использования СК при рассеянном склерозе [68]. Отсутствуют достоверно подтвержденные методы, способствующие восстановлению повреждений ЦНС или тормозящие прогрессирование рассеянного склероза [76].

На основании клинических исследований при болезни Паркинсона был сделан вывод, что клеточная терапия не имеет преимуществ перед обычным лечением. После имплантации у некоторых пациентов отмечалась дискинезия [63,77,78]. В экспериментах на приматах аллогенные СК вызывали иммунную реакцию. В исследованиях на пациентах применялась иммуносупрессия [79]. Согласно недавнему обзору, имеющиеся методы лечения не обладают нейропротективным эффектом [80]. При болезни Паркинсона, хорее Гентингтона и других заболеваниях результаты исследований разноречивы, отмечаются риски и побочные эффекты [81-84]. Терапия с использованием СК при болезни Альцгеймера находится на стадии изучения [85]. Экспериментальные данные в целом плохо транслируются на человека [86]. Например, пациенты с болезнью Альцгеймера получали инъекции СК в область гиппокампа. Наблюдавшиеся побочные эффекты (головная боль, головокружение, делирий) не расценивались как серьезные. 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 [87]. Некоторые исследования, в особенности, интракраниальные манипуляции в контрольной группе, вызывали озабоченность с позиций этики [65].

Клеточной терапии при инсультах посвящено немало публикаций. Часть исследований была направлена на оценку побочных эффектов и переносимости интрацеребрального, интратекального и внутриартериального введения клеток. Внутривенные инъекции наименее инвазивны, но клетки задерживаются в микрососудах легких и разносятся с кровью по всему организму, по-видимому, не достигая очага некроза [88,89]. Доказательства эффективности клеточной терапии инсультов расцениваются в целом как слабые, не исключается роль уклонов (bias) [90-92]. Согласно недавним обзорам, убедительные доказательства эффективности у больных с инсультом на сегодняшний день отсутствует, несмотря на лейтмотив «great promise - большие надежды» [93,94]. Некоторые исследования не выявили ни уменьшения очага некроза, ни клинического улучшения [40,88,95,96]. Введенные в просвет сосуда СК могут вызвать нарушения микроциркуляции [70]. При внутриартериальном введении 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 [97]. Стереотаксическая имплантация СК была представлена как безопасная процедура, которая вела к улучшению состояния больных [96]. Эффективность не зависела от дозы клеточного материала, что характерно для плацебо. Наиболее частым побочным эффектом была головная боль [96].

Согласно сообщениям, интратекальное и внутривенное введение СК при повреждениях спинного мозга хорошо переносится; побочные эффекты имеют обратимый характер [70]. Некоторое улучшение тактильной чувствительности и функций мочевого пузыря можно

объяснить эффектом плацебо. Процент улучшений в разных публикациях колебался от 0 до 100% [98]. В целом, результаты клинических исследований расцениваются как малоубедительные. Согласно последнему систематическому обзору и метаанализу, использование СК при повреждениях спинного мозга ведет к «умеренному улучшению» [99]. На основании другого систематического обзора был сделан вывод, что из-за низкого качества доказательств еще рано делать выводы об эффективности СК при спинномозговой травме [100]. Отметим, что обзоры вышеназванного типа включают исследования разной степени достоверности. Ввиду большого числа публикаций имеет преимущество теоретический анализ возможных механизмов, которые остаются малопонятными [70].

Согласно недавним обзорам, достоверного клинического улучшения от терапии СК при повреждениях спинного мозга, инсультах, рассеянном склерозе и других неврологических заболеваниях не отмечено, тогда как некоторые процедуры имплантации сопряжены с риском [78,101]. Как и в целом для СК, доказательная база остается слабой и противоречивой [102]. В то же время, имеется немало сообщений об успехах клеточной терапии. В обзорах высокого качественного уровня обычно следует комментарий, что исследования находятся на ранней стадии [78]. Представляется вероятным участие эффекта плацебо. Пациенты и их родственники должны быть объективно информированы во избежание неоправданных затрат [103]. Требуются дальнейшие исследования, причем особое внимание необходимо уделять достоверности. Для моделируемых повреждений головного и спинного мозга, клиническим исследованиям с привлечением больших контингентов пациентов должны предшествовать эксперименты с воспроизводимыми результатами.

Обсуждение

Длинный список положительных результатов, полученный в экспериментах сомнительной достоверности, не является бесспорным доказательством [104,105]. То же самое можно сказать о регистрации лекарственных средств и официальных разрешениях [1,106]. Отмечается рост числа медицинских кабинетов и клиник, предлагающих клеточную терапию с недоказанной эффективностью и недостаточно изученными побочными эффектами [107]. Часть литературы преувеличивает успехи. Большинство подобных публикаций подготовлены в странах Азии или выходцами из названного региона, работающими в других странах. Сообщалось о недостоверности более 80% данных клинических испытаний, представленных для поддержки регистрации новых лекарственных препаратов в Китае [108]. Аналогично, не имеют научного подтверждения многие публикации об эффективности и механизмах действия традиционной медицины данного региона [106]. Как отмечалось выше, недавние обзоры показали неубедительные результаты. Механизмы предполагаемого терапевтического действия СК при заболеваниях, упомянутых выше, а также почек, легких и других органов остаются малопонятными [22,51,70,109].

Некоторые обзоры формулируются 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 [110]. В Интернете публикуются описания успешной клеточной терапии вплоть до создания органов *in vitro* с последующим функционированием *in vivo*. Подобные сообщения требует проверки [111]. 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 [112]. Сообщалось об осложнениях клеточной терапии [8,113-116]. Некоторые исследования подвергали критике по этическим соображениям: инвазивные процедуры в контрольной

группе и др. [117,118]. Многие публикации преувеличивают эффективность и недооценивают побочные эффекты, что необходимо учитывать при подготовке обзоров литературы. В этих условиях большое значение имеет оценка качества исследований. Использование СК с косметическими целями выходит за рамки настоящего обзора. Безопасность и эффективность некоторых косметических процедур вызывает сомнения [119].

Нарастают масштабы «клеточного туризма» (stem cell tourism), преимущественно в страны Азии. Наряду с неэффективностью, отмечались инфекционные, иммунологические и онкологические осложнения. После имплантаций, «туристов» должным образом не наблюдают [112,113]. Выражалась озабоченность по поводу безопасности методов клеточной терапии, применяемых в Китае [120]. Разнообразную клеточную терапию, включая аллотрансплантацию, предлагают в Японии, в частности, здоровым лицам или при наличии показаний к другим методам лечения [121]. Многие рекламируемые методы клеточной терапии не имеют научного обоснования и не одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), которое препятствует шарлатанству в США [113,122]. Клеточная терапия распространяется в Индии [107]. Пациенты платят за лечение, в том числе, за участие в исследовательских программах [112,116]. Финансируемые пациентами программы часто сопровождаются конфликтами интересов [123]. Можно услышать возражение, что клеточная терапия является последней надеждой для некоторых больных. Очевидно, методы лечения с недоказанной эффективностью должны применяться в рамках методологически корректных исследований [116], свободных от конфликта интересов. Ввиду глобального характера «рынка СК» (stem cell market), необходимы меры на международном уровне [120].

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 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 или внеклеточных везикул (экзосом). Это также относится предполагаемой «оркестровке (orchestrating)» процесса регенерации путем секреции различных трофических факторов» [124]. «Оркестровка» или регуляция предполагает механизм обратной связи, который трудно себе представить при использовании изолированных клеток.

Возможно, некоторые методы клеточной терапии являются перспективными направлениями исследований. То же самое можно сказать о зрелых клетках и бесклеточных препаратах, обладающих паракринным или иными эффектами клеточной терапии [68]. Многие вопросы, касающиеся эффективности и безопасности, пока остаются без ответа. Вероятно, некоторые направления окажутся тупиковыми. Финансирование таких исследований отвлекает средства от перспективных направлений [28]. Многие пациенты платят за клеточную терапию, но опыт оказывается малоприменимым для статистической обработки, 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 больных. 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 [51]. 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 мелких животных в опытной и контрольной группах.

Литература

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: 10.2174/1872211313666190819124752.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Анисимов С.В. Клеточная терапия болезни Паркинсона. СПб: Н.-Л., 2014. Anisimov S.V. Cell therapy of Parkinson's disease. St. Petersburg: N.-L.; 2014.
7. Deblandre G.A., Scheers I., Sokal E.M. Stem- and progenitor cells for liver regenerative medicine. In: Stoltz J.-F., ed. Regenerative medicine and cell therapy. Amsterdam: IOS Press; 2012; 390-402.
8. Price J. The future of brain repair: a realist's guide to stem cell therapy. London: MIT Press; 2020.
9. Ciervo Y., Ning K., Jun X., et al. 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.
10. 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.
11. Terzic A., Behfar A. Posology for regenerative therapy. Circ Res. 2017; 121: 1213-1215. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312074.
12. Zelinka A., Roelofs A.J., Kandel R.A., De Bari C. Cellular therapy and tissue engineering for cartilage repair. Osteoarthritis Cartilage. 2022; 30: 1547-1560.
13. Hoogduijn M.J., Lombardo E. Mesenchymal stromal cells anno 2019: Dawn of the therapeutic era? Concise Review. Stem Cells Transl Med. 2019; 8: 1126-1134.
14. Jaquet K., Krause K.T., Denschel J., et al. 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.
15. Le T., Chong J. Cardiac progenitor cells for heart repair. Cell Death Discov. 2016; 2: 16052. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.52.

16. Martin-Rendon E., Brunskill S.J., Hyde C.J., et al. 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.
17. Ghiroldi A., Piccoli M., Cirillo F., et al. Cell-based therapies for cardiac regeneration: a comprehensive review of past and ongoing strategies. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: E3194. doi: 10.3390/ijms19103194.
18. Wernly B., Mirna M., Rezar R., et al. Regenerative cardiovascular therapies: stem cells and beyond. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: E1420. doi: 10.3390/ijms20061420.
19. Christ G.J., Andersson K.-E. Introduction to regenerative pharmacology. In: Christ G.J., Andersson K.-E., eds. *Regenerative pharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013; 3-15.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Fisher S.A., Zhang H., Doree C., et al. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (9): CD006536. doi: 10.1002/14651858.CD006536.pub4.
24. Fisher S.A., Doree C., Mathur A., et al. 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.
25. 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.
26. Toyserkani N.M., Jørgensen M.G., Tabatabaieifar S., et al. 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: 1786-1794. doi: 10.1002/sctm.17-0031.
27. Carbone R.G., Monselise A., Bottino G., et al. Stem cells therapy in acute myocardial infarction: a new era? *Clin Exp Med.* 2021; 21(2): 231-237. doi: 10.1007/s10238-021-00682-3.
28. 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: 291. doi: 10.1038/nbt.3857.
29. Tsai I.T., Sun C.K. Stem Cell Therapy against Ischemic Heart Disease. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(7): 3778. doi: 10.3390/ijms25073778.
30. Herberts C., Kwa M., Hermesen H. Risk factors in the development of stem cell therapy. *J Transl Med.* 2011; 9: 114. doi: 10.1186/1479-5876-9-29.
31. Яргин С.В. Некоторые аспекты применения стволовых клеток в кардиологии. *Цитология.* 2019; 61(6): 500-503. Jargin S.V. Some aspects of stem cell use in cardiology. *Tsitologiya* 2019; 61(6): 500-503. doi: 10.1134/S0041377119060099.
32. Jargin SV. Some aspects of stem cell therapy. *Cyprus J Med Sci.* 2020;5(2):183-185. doi: 10.5152/cjms.2020.812.

33. Шомина Е.А., Ярыгин Н.В., Ярыгин К.Н. Способ лечения ишемической ангиопатии сосудов нижних конечностей. Пат. РФ № RU2649498C1; опубли. 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.
34. Николаенко Н.С. Восстановление хрящевой ткани с помощью клеточных технологий. В кн.: Пинаев Г.П., Богданова М.С., Кольцова А.М., ред. Клеточные технологии для регенеративной медицины. РедСПб: Политехн. ун-т, 2011; 162-176. Nikolaenko N.S. Cartilage restoration with the help of cell technologies. In: Pinaev G.P., Bogdanova M.S., Koltsova A.M., eds. Cellular technologies for regenerative medicine. St. Petersburg: Polytechnic University; 2011; 162-176.
35. Mancuso P., Raman S., Glynn A., et al. 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.
36. Castro-Viñuelas R., Sanjurjo-Rodríguez C., Piñeiro-Ramil M., et al. Induced pluripotent stem cells for cartilage repair: current status and future perspectives. *Eur Cell Mater.* 2018; 36: 96-109. doi: 10.22203/eCM.v036a08.
37. 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.
38. Wiggers T.G., Winters M., Van den Boom N.A., et al. Autologous stem cell therapy in knee osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2021; 55(20): 1161-1169.
39. Яргин С.В. К вопросу о роли хондропротекторов в лечении артроза: на пути к доказательной медицине *Травматология и ортопедия России.* 2010; 3(57):179-182. Jargin S.V. On the role of chondroprotective agents in osteoarthritis: on the way to evidence-based medicine. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2010; 3(57):179-182. doi: 10.21823/2311-2905-2010-03-179-182.
40. Lukomska B., Stanaszek L., Zuba-Surma E., et al. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy. *Stem Cells Int.* 2019; 2019: 9628536. doi:10.1155/2019/9628536.
41. 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.
42. Whittle S.L., Johnston R.V., McDonald S., et al. Stem cell injections for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025; 4(4): CD013342. doi: 10.1002/14651858.CD013342.pub2.
43. Evenbratt H., Andreasson L., Bicknell V., et al. Insights into the present and future of cartilage regeneration and joint repair. *Cell Regen.* 2022; 11(1): 3. doi: 10.1186/s13619-021-00104-5.
44. Torrecillas-Baena B., Pulido-Escribano V., Dorado G., et al. Clinical potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes in bone regeneration. *J Clin Med.* 2023; 12(13): 4385.
45. Grogan S., Kopcow J., D'Lima D. Challenges facing the translation of embryonic stem cell therapy for the treatment of cartilage lesions. *Stem Cells Transl Med.* 2022; 11: 1186-1195.
46. Shang Z., Wanyan P., Zhang B., et al. A systematic review, umbrella review, and quality assessment on clinical translation of stem cell therapy for knee osteoarthritis: Are we there yet? *Stem Cell Res Ther.* 2023; 14(1): 91.

47. Huang Z., Zhang S., Cao M., et al. What is the optimal dose of adipose-derived mesenchymal stem cells treatment for knee osteoarthritis? A conventional and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther.* 2023; 14(1): 245. doi: 10.1186/s13287-023-03475-5.
48. 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.
49. Guo Y., Chen B., Chen L.-J., et al. 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.
50. Mishra P.J., Mishra P.J., Humeniuk R., et al. 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.
51. Nicolas C., Wang Y., Luebke-Wheeler J., Nyberg S.L. Stem cell therapies for treatment of liver disease. *Biomedicines.* 2016; 4: E2. doi: 10.3390/biomedicines4010002.
52. Donzelli E., Scuteri A. Mesenchymal stem cells: a trump card for the treatment of diabetes? *Biomedicines.* 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: 1207-1208. doi: 10.1097/TP.0000000000002214.
54. van der Torren C.R., Zaldumbide A., Duinkerken G., et al. Immunogenicity of human embryonic stem cell-derived beta cells. *Diabetologia.* 2017; 60: 126-133. doi: 10.1007/s00125-016-4125-y.
55. Cheng S.K., Park E.Y., Pehar A., et al. Current progress of human trials using stem cell therapy as a treatment for diabetes mellitus. *Am J Stem Cells.* 2016; 5(3): 74-86.
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: 337-345. doi: 10.1007/s12015-018-9809-x
57. van de Vyver M. Intrinsic mesenchymal stem cell dysfunction in diabetes mellitus: implications for autologous cell therapy. *Stem Cells Dev.* 2017; 26: 1042-1053. doi: 10.1089/scd.2017.0025.
58. Inoue R., Nishiyama K., Li J., et al. The feasibility and applicability of stem cell therapy for the cure of type 1 diabetes. *Cells.* 2021; 10(7): 1589. doi: 10.3390/cells10071589.
59. Ревещин А.В., Павлова Г.В., Охотин В.Е., Яковлева К.А. Клеточная терапия при нейродегенеративных заболеваниях. М.: МПГУ, 2017. Revishchin A.B., Pavlova G.V., Okhotin V.E., Iakovleva K.A. Cell therapy for neurodegenerative diseases. Moscow: MPGU; 2017.
60. Cerri S., Greco R., Levandis G., Ghezzi C., Mangione A.S., Fuzzati-Armentero M.T., et al. Intracarotid infusion of mesenchymal stem cells in an animal model of Parkinson'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.
61. Lee N.K., Yang J., Chang E.H., et al. 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.
62. 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.

63. Fleifel D., Rahmoon M.A., Al Okda A., et al. Recent advances in stem cells therapy: a focus on cancer, Parkinson's Disease's and Alzheimer's. *J Genet Eng Biotechnol.* 2018; 16: 427-432. doi: 10.1016/j.jgeb.2018.09.002.
64. Amariglio N., Hirshberg A., Scheithauer B.W., et al. 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.
65. 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: 525-543. doi: 10.1080/13543784.2019.1627324.
66. 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.
67. Willing A.E., Das M., Howell M., et al. 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.
68. Gavasso S., Kråkenes T., Olsen H., Evjenth E.C., Ytterdal M., Haugsøen J.B., Kvistad C.E. The therapeutic mechanisms of mesenchymal stem cells in MS-A review focusing on neuroprotective properties. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(3): 1365. doi: 10.3390/ijms25031365.
69. Henriques D., Moreira R., Schwamborn J., et al. Successes and hurdles in stem cells application and production for brain transplantation. *Front Neurosci.* 2019; 13: 1194. doi: 10.3389/fnins.2019.01194.
70. 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.
71. Cuascut F.X., Hutton G.J. Stem Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis: Current Perspectives. *Biomedicines.* 2019; 7(2): 26. doi: 10.3390/biomedicines7020026.
72. Harris V.K., Stark J., Vyshkina T., et al. 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.
73. Osborn T.M., Hallett P.J., Schumacher J.M., Isacson O. Advantages and recent developments of autologous cell therapy for Parkinson's Disease's disease patients. *Front Cell Neurosci.* 2020; 14: 58. doi:10.3389/fncel.2020.00058.
74. 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.
75. Новик А.А., Ионов Т.И., Иванов Р.А. Аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток - новый метод лечения рассеянного склероза. СПб: Береста, 2008. Novik A.A., Ionova T.I., Ivanov R.A. Autotransplantation of hematopoietic stem cells: the new treatment method of multiple sclerosis. St. Petersburg: Beresta; 2008.
76. Christodoulou M.V., Petkou E., Atzemoglou N., Gkorla E., Karamitrou A., Simos Y.V., et al. Cell replacement therapy with stem cells in multiple sclerosis, a systematic review. *Hum Cell.* 2024; 37(1): 9-53. doi: 10.1007/s13577-023-01006-1.
77. Scudellari M. How iPS cells changed the world. *Nature.* 2016; 534: 310-312. doi: 10.1038/534310a.

78. Pappolla M.A., Wu P., Fang X., Poeggeler B., Sambamurti K., Wisniewski T., Perry G. Stem cell interventions in neurology: from bench to bedside. *J Alzheimers Dis.* 2024; 101(s1): S395-S416. doi: 10.3233/JAD-230897.
79. Emborg M.E., Metzger J.M., D'Amour K., Colwell J.C., Neumann L.C., Zhang A., Federoff H.J. Advantages and challenges of using allogeneic vs. autologous sources for neuronal cell replacement in Parkinson's disease: Insights from non-human primate studies. *Brain Res Bull.* 2025; 224: 111297. doi: 10.1016/j.brainresbull.2025.111297.
80. Valadez-Barba V., Juárez-Navarro K., Padilla-Camberos E., Díaz N.F., Guerra-Mora J.R., Díaz-Martínez N.E. Parkinson's disease: an update on preclinical studies of induced pluripotent stem cells. *Neurologia (Engl Ed).* 2023; 38(9): 681-694. doi: 10.1016/j.nrleng.2023.10.004.
81. 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.
82. Polgar S., Finkelstein D.I., Karimi L. Overcoming methodological challenges for advancing stem cell therapies in Parkinson's Disease. *Cell Transplant.* 2024; 33: 9636897241246355. doi: 10.1177/09636897241246355.
83. Oz T., Kaushik A., Kujawska M. Neural stem cells for Parkinson's disease management: Challenges, nanobased support, and prospects. *World J Stem Cells.* 2023; 15(7): 687-700. doi: 10.4252/wjsc.v15.i7.687.
84. Bruno A., Milillo C., Anaclerio F., Buccolini C., Dell'Elice A., Angilletta I., et al. Perinatal Tissue-derived stem cells: an emerging therapeutic strategy for challenging neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(2): 976. doi: 10.3390/ijms25020976.
85. Hamadelseed O., Skutella T. Stem cell-based therapeutic strategies for down syndrome and Alzheimer's disease. *Stem Cell Res Ther.* 2025; 16(1): 420. doi: 10.1186/s13287-025-04556-3.
86. Duncan T., Valenzuela M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem Cell Res Ther.* 2017; 8: 111. doi: 10.1186/s13287-017-0567-5.
87. Kim H.J., Seo S.W., Chang J.W., et al. 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.* 2015; 1: 95-102. doi: 10.1016/j.trci.2015.06.007.
88. Argibay B., Trekker J., Himmelreich U., et al. 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.
89. 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.
90. Chrostek M.R., Fellows E.G., Crane A.T., et al. Efficacy of stem cell-based therapies for stroke. *Brain Res.* 2019; 1722: 146362. doi:10.1016/j.brainres.2019.146362.
91. Krause M., Phan T.G., Ma H., et al. Cell-based therapies for stroke: are we there yet? *Front Neurol.* 2019; 10: 656. doi:10.3389/fneur.2019.00656.
92. Surugiu R., Olaru A., Hermann D.M., et al. 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.
93. Detante O., Legris L., Moisan A., Rome C. Cell therapy and functional recovery of stroke. *Neuroscience.* 2024; 550: 79-88. doi: 10.1016/j.neuroscience.2023.11.027.

94. Brooks B., Ebedes D., Usmani A., Gonzales-Portillo J.V., Gonzales-Portillo D., Borlongan C.V. Mesenchymal stromal cells in ischemic brain injury. *Cells*. 2022;11(6):1013. doi: 10.3390/cells11061013.
95. 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.
96. Steinberg G.K., Kondziolka D., Wechsler L.R., et al. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Troiani Z., Chipman D.E., Ryan T.J., Haider M.N., Kowalski D., Hasanspahic B., et al. Efficacy of mesenchymal and embryonic stem cell therapy for the treatment of spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis of human studies. *Global Spine J*. 2025; 21925682251345450. doi: 10.1177/21925682251345450.
100. Tiwari S., Khan S., Kumar S.V., Rajak R., Sultana A., Pasha S.A., et al. Efficacy and safety of neural stem cell therapy for spinal cord injury: A systematic literature review. *Therapie*. 2021; 76(3): 201-210. doi: 10.1016/j.therap.2020.06.011.
101. Kvistad C.E., Kråkenes T., Gjerde C., Mustafa K., Rekand T., Bø L. Safety and clinical efficacy of mesenchymal stem cell treatment in traumatic spinal cord injury, multiple sclerosis and ischemic stroke - a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2022; 13: 891514. doi: 10.3389/fneur.2022.891514.
102. Frawley L., Taylor N.T., Sivills O., et al. Stem cell therapy for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: comparison of the efficacy of mesenchymal stem cells, neural stem cells, and induced pluripotent stem cells. *Biomedicines*. 2024; 13(1): 35. doi: 10.3390/biomedicines13010035.
103. Cofano F., Boido M., Monticelli M., et al. Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: current options, limitations, and future of cell therapy. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(11): 2698.
104. 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: 309-331. doi: 10.1016/0730-725x(89)90556-0.
105. Cucurachi S., Tamis W.L., Vijver M.G., et al. A review of the ecological effects of radiofrequency electromagnetic fields (RF-EMF). *Environ Int*. 2013; 51: 116-40. doi: 10.1016/j.envint.2012.10.009.
106. Яргин С.В. О термоалгометрии и измерении сопротивления кожи в акупунктурных точках с позиций физики. *Молодой ученый*. 2013; 2 (49): 14-17. Jargin S.V. On the thermoalgotometry and skin conductance measurements in the acupuncture points from the viewpoint of physics. *Milodoi Uchenyi*. 2013; 2 (49): 14-17.
107. Tiwari S.S., Desai P.N. Unproven stem cell therapies in India: regulatory challenges and proposed paths forward. *Cell Stem Cell*. 2018; 23: 649-652. doi: 10.1016/j.stem.2018.10.007.
108. Woodhead M. 80% of China's clinical trial data are fraudulent, investigation finds. *BMJ*. 2016; 355: 5396.

109. 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.
110. Krinsky S. Stem cell dialogues: a philosophical and scientific inquiry into medical frontiers. New York: Columbia University Press; 2015.
111. Пинаев Г.П. Проблемы и перспективы развития клеточных технологий. В кн.: Пинаев Г.П., Богданова М.С., Кольцова А.М., ред. Клеточные технологии для регенеративной медицины. РедСПб: Политехн. ун-т, 2011; 162-176. Nikolaenko N.S. Cartilage restoration with the help of cell technologies. In: Pinaev G.P., Bogdanova M.S., Koltsova A.M., eds. Cellular technologies for regenerative medicine. St. Petersburg: Polytechnic University; 2011; 8-24.
112. Knoepfler P. Stem cells: an insider's guide. Singapore: World scientific; 2014.
113. Lyons S., Salgaonkar S., Flaherty G.T. International stem cell tourism: a critical literature review and evidence-based recommendations. *Int Health.* 2022; 14(2): 132-141.
114. Berkowitz A.L., Miller M.B., Mir S.A., et al. Glioproliferative lesion of the spinal cord as a complication of "Stem-Cell Tourism". *N Engl J Med.* 2016; 375(2): 196-198.
115. Konomi K., Tobita M., Kimura K., Sato D. New Japanese initiatives on stem cell therapies. *Cell Stem Cell.* 2015; 16(4): 350-352.
116. 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.
117. Dlouhy B.J., Awe O., Rao R.C., et al. 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.
118. Heslop J., Hammond T., Santeramo I., et al. 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.
119. Devolder K. The ethics of embryonic stem cell research. Oxford University Press; 2015.
120. 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: 403-410. doi: 10.1007/s11019-016-9692-7.
121. Fujita M., Hatta T., Ozeki R., Akabayashi A. The current status of clinics providing private practice cell therapy in Japan. *Regen Med.* 2016; 11: 23-32. doi: 10.2217/rme.15.64.
122. Rheault-Henry M., White I., Grover D., Atoui R. Stem cell therapy for heart failure: Medical breakthrough, or dead end? *World J Stem Cells.* 2021; 13(4): 236-259. doi: 10.4252/wjsc.v13.i4.236.
123. Amezcua L., Nelson F. Ethical considerations of patient-funded research for multiple sclerosis therapeutics. *Neurotherapeutics.* 2017; 14: 945-951. doi: 10.1007/s13311-017-0560-9.
124. Zhang Y., Zhuang H., Ren X., et al. Therapeutic effects of different intervention forms of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11: 1246504.