

Нейротрансплантация: настало ли время?

С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Сложности лечения заболеваний мозга обусловлены рядом характерных особенностей нервной ткани, таких как постмитотическая природа нейронов, их ограниченный репаративный потенциал, значительная энергозависимость и т.д. В связи с особой ранимостью и высочайшей специализацией нейроны очень чувствительны к действию любых патологических факторов, а существующие возможности их трофической и метаболической поддержки весьма ограничены. Поэтому в неврологии неотложной является разработка новых репаративных стратегий, в том числе заместительных клеточных технологий. «Идеальной» моделью для разработки таких стратегий являются нейродегенеративные заболевания – болезнь Паркинсона (БП), болезнь Гентингтона и др. В связи с тем, что основные двигательные симптомы БП связаны с дегенерацией дофаминергического nigrostriatalного пути, лечение таких пациентов, теоретически, может базироваться на трансплантации дофамин-продуцирующих нейронов в область полосатого тела. В статье анализируются результаты многолетних экспериментальных (на моделях паркинсонизма) и предварительных клинических исследований нейро-трансплантации с использованием фетальных тканей (дофаминергические клетки вентральной области среднего мозга), а также дофаминергических нейронов, дифференцированных из эмбриональных стволовых клеток и индуцируемых плюрипотентных стволовых клеток. Новейшие достижения науки в этой области, усовершенствование клеточных протоколов и успешное решение ряда технических и медицинских проблем позволяют говорить о том, что нейротрансплантация на наших глазах становится клинической реальностью.

Ключевые слова: нейротрансплантация, дофаминергические нейроны, фетальные клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, болезнь Паркинсона.

Адрес для корреспонденции: 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5. Отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН. E-mail: snillario@gmail.com. Иллариошкин С.Н.

Для цитирования: Иллариошкин С.Н. Нейротрансплантация: настало ли время? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 16–24.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.2

Neurotransplantation: the time has come?

Sergey N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Problems in curing disorders of the brain are caused by several characteristic features of the nervous tissue, such as postmitotic nature of neurons, their limited reparative potential, significant energy dependence, etc. Because of special vulnerability and extremely high specialization, neurons are very sensitive to the action of any pathological factors, while existing possibilities of their trophic and metabolic support are scanty. Therefore, the creation of new reparative strategies, including substitutive cell technologies, is immediate task in neurology. Neurodegenerative disorders, Parkinson's disease (PD), Huntington's disease and others, are an "ideal" model for elaborating such strategies. As main motor symptoms of PD are related to degeneration of the dopaminergic nigrostriatal pathway, treatment of these patients, theoretically, may be based on transplantation of dopamine-producing neurons into the striatum. In the paper, analyzed are the results of many-year experimental (on models of parkinsonism) and preliminary clinical trials of neurotransplantation with the use of fetal tissues (dopaminergic cells of the ventral midbrain) and dopaminergic neurons differentiated from embryonal stem cells and induced pluripotent. Newest scientific achievements in this field, improvement of cell protocols and successful resolving of a number of technical and medical problems allow saying that neurotransplantation becomes clinical reality just before our eyes.

Keywords: neurotransplantation, dopaminergic neurons, fetal cells, induced pluripotent stem cells, Parkinson's disease.

For correspondence: 105064, Russia, Moscow, per. Obukha, 5, Department for Brain Research, Research Center of Neurology. E-mail: snillario@gmail.com. Illarioshkin S.N.

For citation: Illarioshkin S.N. [Neurotransplantation: the time has come?]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 16–24 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.2

Лечение заболеваний нервной системы представляет собой одну из наиболее сложных проблем современной медицины. Это обусловлено целым рядом характерных особенностей нервной ткани, делающей ее проблемным объектом для терапевтических вмешательств. Дифференцированные нейроны – это постмитотические клетки с ограниченным

репаративным потенциалом, имеющие исключительную энергозависимость в силу значительной сложности выполняемых ими функций, таких как аксональный транспорт, поддержание мембранного потенциала действия и генерация нервных импульсов, динамическая организация синаптических контактов и т.д. [25]. В связи с особой ранимостью и высочайшей специализацией нейроны очень

чувствительны к действию любых патологических факторов (гипоксия, эксайтотоксичность, окислительный и про-теолитический стрессы и т.д.), а существующие возможности их трофической и метаболической поддержки весьма ограничены.

На сегодня в клинике нет ни одного препарата со строго доказанным нейропротекторным действием, несмотря на результаты многочисленных экспериментальных исследований со свидетельствами в пользу нейропротекции для того или иного соединения [22, 25]. Поэтому необходимость разработки новых репаративных стратегий совершенно очевидна. Большие надежды в восстановлении функций вещества мозга, утраченных в результате разнообразных острых катастроф либо хронических прогрессирующих заболеваний нервной системы, связаны с замещающими клеточными технологиями, в том числе с нейротрансплантацией [43].

Одним из хронических нейродегенеративных заболеваний, при котором применение клеточной заместительной терапии для восполнения центрального дофаминергического дефицита особенно перспективно, является болезнь Паркинсона (БП) [2, 38, 50]. Двигательные проявления БП обусловлены прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции среднего мозга (наиболее ранняя субпопуляция – нейроны А9), дегенерацией nigro-стриатного пути и, как следствие, значительным (>80%) снижением уровня дофамина в стриатуме [51]. В связи с этим ведущими подходами к лечению на протяжении многих лет являются заместительная терапия леводопой (биологическим предшественником дофамина), назначение агонистов дофаминовых рецепторов и корректоров других звеньев центрального нейротрансмиссивного дисбаланса, а также хирургическая стереотаксическая модуляция активности нейронной сети базальных ядер [48, 51]. Однако нарастающие осложнения многолетней терапии и появление симптомов, резистентных к дофаминергической стимуляции, ставят перед врачом все новые и нередко трудноразрешимые проблемы. Следует добавить, что современные методы лечения паркинсонизма не предотвращают прогрессирования текущего нейродегенеративного процесса [51].

С учетом сравнительной ограниченности нейроанатомического дефекта, определяющего нарушения моторики при БП, в качестве базовой альтернативы в лечении пациентов может рассматриваться трансплантация дофамин-продуцирующих нейронов в область полосатого тела. Она направлена на возобновление nigro-стриатной иннервации и восстановление утраченного уровня дофамина в стриатуме, а также (за счет дополнительного трофического эффекта) на предотвращение или замедление дегенерации сохранившихся собственных nigralных нейронов реципиента [38].

В конце 70-х и в 80-х годах прошлого столетия было показано, что эмбриональные дофаминергические нейроны вентрального среднего мозга, трансплантированные в мозг грызунам и низшим приматам с моделью БП, переживают эту манипуляцию и реиннервируют стриатум реципиента [9, 12]. При этом наблюдается частичное восстановление утраченных моторных функций.

Первые клинические исследования с применением клеточной терапии для лечения БП, в которых участвовало более 400 пациентов, были проведены в конце 1980-х годов в Университете Лунда в Швеции [14]. Имплантация в хвостатое ядро и/или скорлупу больных БП фетального клеточ-

ного материала, богатого дофаминергическими нейронами и получаемого из среднего мозга абортированных эмбрионов человека, сопровождалась в ряде случаев позитивным клиническим эффектом, что коррелировало с восстановлением уровня дофамина в стриатуме и улучшением качества жизни [40, 53]. В 1990-е годы данный протокол нейротрансплантации был исследован в рамках европейского мультицентрового исследования NESTAR, в том числе с участием российских ученых [7]. Однако результаты двух НИИ-спонсируемых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований оказались разочаровывающими: помимо отсутствия убедительного клинического эффекта, фетальная нейротрансплантация сопровождалась у многих пациентов тяжелыми трансплантат-индуцированными дискинезиями [24, 46]. Неприемлемые осложнения в виде тяжелых дискинезий подтвердились при ретроспективном анализе пациентов с БП, вошедших в открытое исследование [28], что привело к временному прекращению таких хирургических операций.

Несмотря на вынужденный перерыв клинических исследований с трансплантацией фетальных клеток пациентам с БП, в начале 2000-х годов были инициированы масштабные исследования механизмов указанных осложнений, что ознаменовало начало современной эры в оценке возможностей регенеративной клеточной терапии [51]. В результате проведенных исследований было высказано предположение, что риск послеоперационных гиперкинезов может быть снижен при минимизации числа серотонинергических нейронов в трансплантате [18] и при отборе на операцию пациентов с БП без предшествующих леводопа-индуцированных дискинезий [37]. Еще одной проблемой, которая широко обсуждалась в литературе, стали данные аутопсий оперированных пациентов: было показано, что спустя годы после операции в трансплантированных фетальных клетках появляются тельца Леви – т.е. хозяйские «больные» нейроны передают α -синуклеиновую патологию вводимым извне «здоровым» клеткам [13]. В нейронах, имплантированных в мозг больных БП, действительно происходит индукция «паркинсонического» нейродегенеративного процесса по сходному с прионными болезнями механизму, что подтверждается снижением в этих клетках экспрессии тирозингидроксилазы (ТН) и транспортера дофамина (DAT) [13]. Однако этот процесс протекает медленно и лишь примерно через 15 лет может нарушить функционирование трансплантата, что, согласно достигнутому консенсусу, оправдывает продолжение клинических исследований и не может поставить под сомнение возможность получения пациентами достаточно стойкого клинического улучшения [51]. Это подтверждается двумя уникальными клиническими наблюдениями пациентов с БП, у которых стойкий клинический эффект и улучшение обмена дофамина в стриатуме по данным ПЭТ сохранялись спустя 15–18 лет после трансплантации, причем оба пациента на протяжении всего послеоперационного периода не получали никакой противопаркинсонической терапии [32].

После длительного перерыва в 2015 году было инициировано новое открытое клиническое исследование трансплантации в стриатум фетальных дофаминергических нейронов, проводимое под эгидой специальной научной группы Евросоюза – TRANSNEURO. В рамках этого исследования планируется детально оценить эффекты нейротрансплантации у 20 пациентов в сравнительно ранней стадии БП без лекарственных осложнений [50], с последующим возможным набором до 100 больных. Согласно опубликованным

пресс-релизам, на сегодняшний день все операции, запланированные для первого этапа данного проекта, уже проведены, и сейчас идет тщательное наблюдение за больными. Цель этого важного этапа состоит в оценке возможности избежать трансплантат-индуцированных дискинезий и в подготовке фундаментальной базы для будущих исследований с использованием стволовых клеток (см. далее).

Существенными недостатками фетальной нейротрансплантации, помимо послеоперационных дискинетических осложнений, остаются ограниченное количество ткани для трансплантации, а также серьезные иммунологические (несовместимость донора и реципиента) и этические (использование человеческого abortивного материала) проблемы [10, 11]. Поэтому на протяжении длительного времени при паркинсонизме в эксперименте и клинике делались попытки трансплантации в мозг других типов клеток – катехоламиновых хромоаффинных клеток коры надпочечников, дофаминергических клеток каротидных телец, мезенхимальных стволовых клеток, ретинальных дофаминсодержащих клеток, прогениторных клеток обонятельного эпителия, ксенотрансплантатов от различных животных, однако какого-либо существенного эффекта получено не было [1, 26, 27, 38, 41, 47]. На сегодняшний день все эти методы клеточной терапии БП не имеют доказательной базы [47]. Серьезную альтернативу представляют эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), получаемые из бластоцисты человека и способные дифференцироваться в дофаминергические нейроны: трансплантация таких нейрональных ЭСК-производных эффективна на моделях паркинсонизма у грызунов [2, 51]. Однако для их применения в клинике имеется ряд препятствий, связанных, в первую очередь, с необходимостью манипуляций на человеческих эмбрионах.

Новый уникальный источник клеточных трансплантатов, содержащих аутологичные дофаминергические нейроны, был найден благодаря открытию индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК). Их получают в результате репрограммирования доступных соматических клеток (например, фибробластов) с помощью экспрессии в них пептидных факторов плюрипотентности [54], после чего в рамках разработанных протоколов осуществляют дифференцировку ИПСК *in vitro* в нейрональном направлении [2]. В настоящее время морфофункциональное соответствие дофаминергических нейронов, дифференцированных из ИПСК, нативным дофаминергическим нейронам подтверждается при их интратриатной трансплантации в моделях БП у грызунов и низших приматов. Критериями этого соответствия служат такие основные гистологические, биохимические и физиологические показатели, как выживаемость трансплантированных нейронов, интенсивность нейритного роста из трансплантата, формирование в стриатуме диффузной сети дофаминергических терминалей, высвобождение из них дофамина, параметры их биоэлектрической активности, а также восстановление утраченных моторных функций у животных с моделью БП [2, 10].

Первые попытки трансплантировать экспериментальным животным дофаминергические нейроны, дифференцированные из ИПСК человека, были предприняты в течение последнего десятилетия на моделях паркинсонизма у крыс [16, 30, 52, 55]. После трансплантации этих нейронов в стриатум происходило частичное восстановление двигательных и поведенческих функций. Трансплантирован-

ные стволовые клетки-предшественники оказывали положительный эффект, по-видимому, благодаря не только замещению погибших клеток реципиента, но и в результате трофической поддержки, иммуномодуляции и стимулирования нейрональной пластичности [2]. Позднее было показано, что трансплантаты с большим числом аутологичных дофаминергических нейронов, дифференцированных из ИПСК, переживая в мозге яванского макака с моделью БП до 2 лет, реиннервируют стриатум и улучшают моторную функцию без применения противоопухолевых препаратов и иммунодепрессантов [29].

Функциональные предшественники дофаминергических нейронов, помимо их генерации через стадию трансформации в ИПСК, можно получать и путем прямой конверсии из фибробластов человека, минуя стадию плюрипотентности [17], что может представлять значительный интерес для клиники. Показано, что дофаминергические нейроны, дифференцированные из мышечных фибробластов без их предшествующего репрограммирования в ИПСК, сохраняют стабильный фенотип *in vivo* и *in vitro*, а, будучи пересаженными в денервированный стриатум крысы, функционально интегрируются в ткань ее мозга, причем эта интеграция сопровождается интенсивным ростом аксонов [21]. Кроме того, такие трансплантированные нейроны обладали электровозбудимыми мембранами, генерировали синаптические потенциалы, высвобождали дофамин и способствовали устранению моторных нарушений у экспериментальных животных [21].

Серьезным подтверждением возможности формирования функциональных синаптических связей между дофаминергическими нейронами трансплантата, дифференцированными из ИПСК человека, и тканью мозга реципиента, послужили результаты работы Avaliani и соавт. (2014): в ней были детально охарактеризованы функциональные свойства этих нейронов, трансплантированных в органотипические эксплантаты гиппокампа *in vitro* и в мозг взрослой крысы [8]. Перед трансплантацией ИПСК трансформировали в длительно живущие самообновляющиеся нейроэпителиальные стволовые клетки (It-NES-клетки), которые являются предшественниками первичных ГАМК-ергических нейронов. Через 6 недель после пересадки в эксплантат нейроны, дифференцированные из It-NES-клеток, проявляли такие свойства, характерные для зрелых нейронов, как генерация мембранных тетродотоксин-чувствительных натриевых токов, потенциалов действия, спонтанных и вызванных постсинаптических токов, что указывало на наличие функциональных афферентных синаптических входов. Таким образом, были получены веские доказательства того, что нейроны, дифференцированные из ИПСК, могут достигать высокой степени морфофункциональной интеграции с нервной тканью реципиента.

В наших собственных исследованиях, проведенных Научным центром неврологии совместно с Институтом молекулярной генетики РАН и Институтом общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, был изучен потенциал нейротрансплантации на токсической модели паркинсонизма у крыс с использованием дофаминергических нейронов, полученных из ИПСК человека [3, 4, 6]. Моделирование паркинсонизма проводилось путем введения в область черной субстанции головного мозга крыс нейротоксина 6-ОНДА, специфически повреждающего дофаминергические нейроны. Работа была выполнена на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 3–4 месяцев (n=12), анализ поведенче-

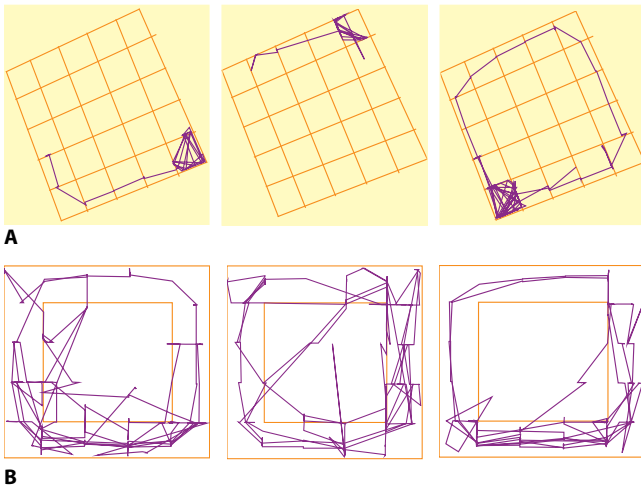


Рис. 1. Примеры треков в «открытом поле» у крыс с индуцированным паркинсоническим синдромом (А) и через 33 суток после трансплантации тем же животным дофаминергических нейронов в стриатум (В)

Fig. 1. Examples of the “open field” tracking of rats with induced parkinsonism (A) and of the same animals 33 days after striatal transplantation of dopaminergic neurons (B)

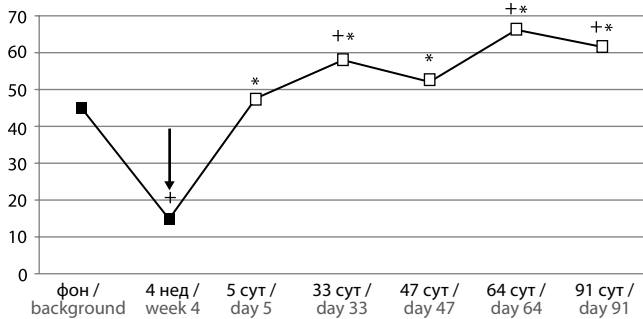


Рис. 2. Средние изменения двигательной активности в «открытом поле» у крыс с паркинсоническим синдромом на протяжении длительного времени после трансплантации дофаминергических нейронов в стриатум.

По оси ординат: число пересеченных квадратов. Стрелкой обозначен момент введения дофаминергических нейронов. + – различия значимы по сравнению с фоном; * – различия значимы по сравнению с уровнем моторики при максимальной выраженности паркинсонического синдрома (спустя 4 нед после введения токсина)

Fig. 2. Mean changes of “open field” motor activity in rats with parkinsonian syndrome during a long period after striatal transplantation of dopaminergic neurons.

Y-axis: the number of crossed squares. Arrow indicates the moment of implantation of dopaminergic neurons. + – differences are significant compared to the background; * – differences are significant compared to the level of motor functions in maximal parkinsonian syndrome (4 weeks after toxin injection)

ских экспериментов проводили с помощью системы видео наблюдения за поведением животных Any-maze.

К концу 4-й недели после введения 6-OHDA у животных было отмечено неуклонное нарастание ригидности, гипокинезии, птоза и других моторных симптомов, резкое снижение двигательной активности в «открытом поле» (рис. 1А) и типичное вращательное поведение в апоморфиновом тесте, что свидетельствовало о развитии паркинсонического синдрома. На этом фоне крысам основной группы (n=8) в стриатум стереотаксически были трансплантированы дифференцированные дофаминергические нейроны, полученные из человеческих ИПСК, в виде суспензии, со-

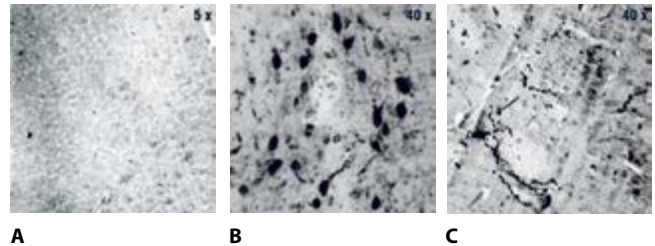


Рис. 3. Выявление ТН в транспланте.

А – дофаминовая денервация стриатума на стороне разрушенной нейротоксином черной субстанции. В – ТН-позитивные клетки в стриатуме на 4-й неделе после нейротрансплантации. С – распределение ТН-позитивных отростков в краевой зоне трансплантата на 6-й неделе

Fig. 3. Identification of TH in the graft.

А – dopamine denervation of the striatum on the side of neurotoxin-destroyed substantia nigra. В – TH-positive cells in the striatum on week 4 after neurotransplantation. С – distribution of the TH-positive processes in the marginal zone of the graft on week 6

державшей клетки в концентрации 1×10^6 в 10 мкл физиологического раствора. Животным из группы сравнения (n=4) по той же схеме вводились человеческие фибробласты. С целью иммуносупрессии все крысы-реципиенты получали ежедневные инъекции циклоспорина (15 мг/кг).

Через 3 недели после проведенной нейротрансплантации у всех крыс-реципиентов было отмечено стабильное, отчетливое повышение двигательной активности в «открытом поле», сохранявшееся и при последующем наблюдении (рис. 1Б). При этом имело место также значительное уменьшение ригидности и птоза. В течение всего времени эксперимента (вплоть до 16 недель наблюдения) величина двигательной активности оставалась статистически значимо более высокой по сравнению с активностью, зафиксированной до нейротрансплантации (рис. 2). К концу 6-й недели наблюдения у оперированных животных полностью регрессировали мышечная ригидность, гипокинезия, нарушения позы и птоза, причем эти позитивные изменения, как и повышение двигательной активности, сохранялись до 16 недель наблюдения. Вращательное поведение, наблюдаемое в первом апоморфиновом тесте (после введения токсина), статистически значимо ослаблялось при втором тестировании (спустя 4 недели после нейротрансплантации). В группе сравнения трансплантация фибробластов в хвостатые ядра не оказала выраженного эффекта на поведение животных.

На разных сроках после нейротрансплантации (3, 5, 7, 14, 32 дня и 4 месяца) проводилось иммуногистохимическое исследование экспрессии ТН и DAT, являющихся маркерами дофаминергических нейронов, а также ядерного антигена человека (HNA) – для выявления трансплантированных клеток. Исходное одностороннее повреждение черной субстанции после интранигрального введения 6-OHDA подтверждалось резким снижением экспрессии ТН в ипсилатеральном стриатуме (рис. 3А).

После проведенной нейротрансплантации на серийных срезах в трансплантате выявлялись клетки, содержащие как ядерный антиген человека, так и дофаминергические маркеры, причем локализация ТН и DAT-позитивных клеток была одинаковой (рис. 3В). За пределами области трансплантации наблюдали единичные дофаминовые нейроны, не экспрессирующие HNA и являющиеся собственными нейронами стриатума крысы. Область трансплантации

к 5–7-му дню была окружена глиальным валом, состоящим из астроцитарных клеток крысы. Число HNA-позитивных клеток в области трансплантации статистически значительно снижалось в течение первой недели после введения} (в среднем на 46%), после чего объем трансплантата оставался стабильным и составлял 0,06–0,1 мм³, а общее число выявляемых клеток человека через месяц после введения составляло до 150 000. Количество дофаминергических нейронов в трансплантатах на 3–4-й неделе после введения составило менее 10% от выявляемых HNA-позитивных клеток, но эти трансплантированные дофаминергические нейроны оставались жизнеспособными в стриатуме животных-реципиентов во все сроки наблюдения (до 4 месяцев). Начиная с 7-го дня после операции в области трансплантата наблюдалось появление TH-позитивных отростков трансплантированных нейронов, а на сроках 32 дня и 4 месяца отростки выявлялись и за пределами области трансплантации, до 1 мм от ее границы (рис. 3С), что позволяет предположить формирование контактов между клетками трансплантата и стриатными нейронами экспериментальных животных.

Проведенное исследование подтвердило принципиальную возможность коррекции нарушений моторики у экспериментальных животных с 6-ОНДА-моделью паркинсонизма за счет репопуляции дофаминергических нейронов, источником которых могут быть ИПСК, получаемые из соматических клеток.

Следует подчеркнуть, что стратегия применения дофаминергических нейронов, конвертированных из ИПСК, для клеточной терапии БП должна быть направлена на разработку способов ускорения интеграции жизнеспособных трансплантированных клеток с мозгом реципиента, prolongation их выживаемости и стимулирования дальнейшей дифференцировки, роста аксонов и иннервации трансплантатов. С этой целью предложено много важных технологических модификаций:

- подавление воспаления, развивающегося в трансплантате, путем внедрения протоколов культивирования и дифференцировки ИПСК без использования фидерных клеток ксеногенной природы и сред, содержащих компоненты животного происхождения [33];
- ингибирование специальными ферментами протеогликанов, которые входят в состав внеклеточного матрикса и подавляют рост аксонов [31];
- активация дифференцировки ИПСК в дофаминергические нейроны и их выживаемости с помощью докозагексаеновой кислоты и других малых молекул [19] либо пептидных соединений [44];
- обогащение предшественников дофаминергических нейронов путем целенаправленного сортирования и отбора клеток с требуемым фенотипом [23];
- безвирусное получение ИПСК путем прямой доставки репрограммирующих белков в соматические клетки [35].

Рассмотренные выше результаты трансплантации фетальной ткани среднего мозга в эксперименте и клинике доказали возможность длительного переживания, роста и интеграции дофаминергических нейронов в мозге реципиента, поэтому они могут служить хорошим стандартом для оценки качества дофаминергических нейронов, дифференцированных из ИПСК. Так, число выживших имплантированных в мозг крысы фетальных дофаминергических нейронов человека составляло от нескольких сотен до примерно 4 000 на трансплантат, и 500–700 живых функцио-

нальных клеток было достаточно, чтобы скорректировать медикаментозное ротационное поведение. Напротив, хотя из имплантированных дофаминергических клеток, полученных из ИПСК, выживало от 5 000 до 29 000, для полной коррекции моторики их требовалось уже не менее нескольких тысяч [52]. У фетальных дофаминергических нейронов происходил интенсивный рост нейритов на расстояние до 6 мм и они реиннервировали весь стриатум [15, 20]. Нейритный рост у дофаминергических нейронов из ИПСК варьировал от случая к случаю, но в целом оставался лимитированным границами трансплантата или выходил за его пределы в стриатум не далее чем на 2–3 мм, реиннервируя его не более чем на 10%, несмотря на большое количество выживших нейронов [23]. Таким образом, применявшиеся до последнего времени дифференцировочные протоколы, скорее всего, не обеспечивали создания полностью специфической популяции фетальных дофаминергических нейронов типа А9, которые обладают собственными внутренними свойствами, позволяющими им иннервировать стриатум.

В ряде обобщающих работ [38, 39] были сформулированы основные проблемы, которые необходимо решить для успешного применения ИПСК в клинике у пациентов с БП.

Во-первых, дофаминергические нейроны, дифференцированные из ИПСК, при их трансплантации в мозг экспериментальных животных с моделью БП должны обладать высоким терапевтическим потенциалом, и, прежде всего, обеспечивать компенсацию утраченных функций, что может быть достигнуто в результате активного роста аксонов из трансплантата и высвобождения дофамина из аксонных терминалей. Количественная оценка способности аксонов к росту позволит определить оптимальное число клеток для трансплантации и количество трансплантатов для каждого реципиента.

Во-вторых, трансплантация должна быть безопасной. Риск развития дискинезий должен быть сведен к минимуму, а туморогенность трансплантата должна быть полностью исключена, для чего важно определить в нем идентичность всех клеточных типов и элиминировать путем сортирования онкогенные клетки.

В-третьих, для первого клинического применения дофаминергических нейронов, полученных из ИПСК, важен выбор наиболее «подходящих» пациентов. Кандидат на такую нейротрансплантацию должен иметь высокие шансы на терапевтический успех, а именно – находиться в клинически выраженной, но не поздней стадии заболевания, когда дефицит дофаминергической иннервации ограничен областью caudate/putamen и не распространяется на передний мозг.

Для клинического использования ИПСК в клеточной терапии важно избежать иммунологических проблем в плане реакции «трансплантат против хозяина», и данная технология это позволяет, поскольку персонифицированные линии ИПСК можно получать для каждого индивидуального пациента. Хотя мозг считается иммунологически привилегированной зоной, было показано, что существует разница между трансплантацией аутологических и аллогенных клеток, не соответствующих реципиенту по генам главного комплекса гистосовместимости [42]. Тем не менее, хотя терапия аутологичными клетками идеально подхо-

дит теоретически, репрограммирование исходных клеток в ИПСК и их дальнейшая дифференцировка для каждого пациента обременены высокой стоимостью и затратами по времени. В качестве альтернативы ученые Киотского университета запустили «Stock проект», который представляет собой создание банка различных линий ИПСК от HLA-гомозиготных доноров. Было подсчитано, что 50 линий HLA-гомозиготных ИПСК позволят охватить 73% населения Японии при типировании и учете трех основных локусов (HLA-A, B, и DR) [45]. Следует отметить, что другие «минорные» HLA-специфичности или клетки врожденной иммунной системы, такие как макрофаги и NK-клетки, могут также способствовать развитию иммунного ответа. В целом исследователи должны в каждом случае рассматривать преимущества и недостатки аутологичной и HLA-совместимой аллогенной трансплантации, прежде чем определить, какой из этих типов клеток трансплантировать пациенту.

Крупнейшим достижением на пути развития нейротрансплантации при БП стала работа японских исследователей, опубликованная в 2017 году [34]. Авторы показали, что дофаминергические нейрональные предшественники, полученные из ИПСК человека, будучи трансплантированными в скорлупу макака с токсической МРТР-моделью паркинсонизма, способны длительно выживать в мозге реципиентных животных, созревать в зрелые нейроны и оказывать отчетливый терапевтический эффект в течение, как минимум, 2 лет наблюдения. По данным гистологического анализа, имплантированные дофаминергические нейроны формировали плотную сеть нейритов в полосатом теле хозяина, причем этот эффект был одинаков для клеток, полученных от здоровых доноров и от пациентов с БП. Имплантированные клетки, прошедшие процедуру сортировки на маркер CORIN (сериновая протеаза, экспрессируемая в донной пластинке во время эмбрионального развития мозга), не формировали каких-либо опухолей в мозге хозяина на протяжении всего периода наблюдения. В работе представлены убедительные данные МРТ и ПЭТ, демонстрирующие выживание, экспансию, дофаминергическую активность трансплантата, а также отсутствие иммунного ответа со стороны вещества мозга на фоне стандартного протокола иммуносупрессии [34]. Этот прорывный результат, полученный при долгосрочном анализе результатов нейротрансплантации на модели паркинсонизма у приматов, открывает прямую дорогу применению нейрональных дофаминергических ИПСК-производных в клинике у пациентов с БП.

Проведение клинических исследований нейротрансплантации должно соответствовать строгим нормам и рекомендациям, сформулированным Международным обществом исследований стволовых клеток [36]. В нашей стране важным регламентирующим шагом стало принятие в 2016 году Закона о биомедицинских клеточных продуктах (№180-ФЗ). Прогрессу в этой области значительно способствует создание международного консорциума специалистов GForce-PD (www.gforce-pd.com), ориентированного на совершенствование технологий нейротрансплантации и скорейшую трансляцию результатов экспериментальных

исследований в клинику. В рамках этой программы у пациентов с БП предполагается провести сопоставительную оценку эффективности трех источников вводимого в мозг дофаминергического клеточного материала – фетальных мезенцефалических клеток (Евросоюз и Великобритания), нейрональных производных ЭСК (США, Великобритания) и нейрональных производных ИПСК (Япония, США). И если трансплантация фетальных клеток будет, в определенном смысле, «повторением пройденного» (разумеется, на более высоком технологическом уровне), то для нейронов, получаемых из стволовых клеток (ЭСК, ИПСК), это станет поистине революционным шагом.

Согласно пресс-релизу Международного общества исследований стволовых клеток (<http://www.isscr.org/docs/default-source/clinical-resources/isscr-ctc-pd-one-page-summary-for-clinicians-v5-final.pdf?sfvrsn=2>), первые клинические исследования нейротрансплантации при БП, основанные на использовании стволовых клеток, будут начаты в 2018/2019 годах. Трансплантацию в стриатум дофаминергических нейронов, дифференцированных из ИПСК, планируется начать в Киотском университете – «Мекке» современных ИПСК-технологий (именно здесь работает пионер клеточного репрограммирования Нобелевский лауреат S. Yamanaka). В исследовании могут принять участие пациенты со спорадической формой БП в возрасте 50–70 лет, болеющие не менее 5 лет и отвечающие на лечение леводопой. Целями исследования являются оценка опухоленности и разрастания трансплантата с помощью МРТ и/или ПЭТ, а также оценка динамики неврологического статуса пациентов и способности трансплантированных клеток к захвату [18F]-DOPA (т.е. оценка улучшения синаптического кругооборота дофамина). Ожидается, что параллельно в США будет инициирован протокол трансплантации в стриатум пациентов с БП дофаминергических нейронов, дифференцированных из ЭСК. В Европе клинические исследования нейротрансплантации при БП будут ориентировочно начаты в 2020/21 гг.

В настоящем обзоре основной акцент сделан на БП, поскольку данное заболевание является «локомотивом» в разработке фундаментальных и прикладных основ клеточной терапии [50]. Однако успехи в области нейротрансплантации есть и применительно к другим нейродегенеративным заболеваниям, инсульту, спинальной травме и т.д. [5, 43, 49]. Очевидно, что мощный импульс, который получила неврология в связи со стремительным развитием технологий стволовых клеток, будет в значительной степени определять лицо этой клинической специальности в ближайшее десятилетие.

Уже когда верстался номер, ведущие новостные интернет-сайты 9 ноября сообщили о том, что в Японии специалисты из Университета Киото провели у пациента с болезнью Паркинсона первую операцию трансплантации дофаминергических нейронов, полученных из его собственных ИПСК.

Таким образом, отвечая на вопрос, вынесенный в заголовок статьи, можно с уверенностью сказать: время для нейротрансплантации настало!

Список литературы

1. Викторов И.В., Савченко Е.А., Ухова О.В. и др. Мультипотентные стволовые и прогениторные клетки обонятельного эпителия. *Клеточные технологии в биологии и медицине* 2006; 4: 185–193.
2. Иллариошкин С.Н., Хаспеков Л.Г., Гривенников И.А. Моделирование болезни Паркинсона и использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. М.: Соверо-пресс, 2016. 183 с.
3. Лебедева О.С., Лагарькова М.А., Киселев С.Л. и др. Морфофункциональные свойства индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученных из фибробластов кожи человека и дифференцированных в дофаминергические нейроны. *Нейрохимия* 2013; 3: 233–241.
4. Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ямщикова Н.Г. и др. Морфохимическая оценка результатов нейротрансплантации при экспериментальном паркинсонизме. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 2: 28–32.
5. Ставровская А.В., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С. и др. Трансплантация нейрональных предшественников, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, в стриатум крыс с токсической моделью болезни Гентингтона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 4: 39–44.
6. Хаспеков Л.Г., Ставровская А.В., Худоевков Р.М. и др. Экспериментальные аспекты изучения дофаминергических нейронов, полученных из фибробластов кожи человека на основе технологии индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. В сб.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений* (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М.: Соверо-пресс, 2014: 49–55.
7. Шток В.Н., Угрюмов М.В., Федорова Н.В. и др. Нейротрансплантация в лечении болезни Паркинсона (катамнез). *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко* 2002; 2: 29–33.
8. Avaliani N., Sørensen A.T., Ledri M. et al. Optogenetics reveal delayed afferent synaptogenesis on grafted human-induced pluripotent stem cell-derived neural progenitors. *Stem Cells* 2014; 32: 3088–3098. DOI: 10.1002/stem.1823. PMID: 25183299.
9. Bakay R.A., Flandaca M.S., Barrow D.L. et al. Preliminary report on the use of fetal tissue transplantation to correct MPTP-induced Parkinson-like syndrome in primates. *Appl Neurophysiol* 1985; 48: 358–361. PMID: 3879797.
10. Barker R.A., Parmar M., Kirkeby A. et al. Are stem cell-based therapies for Parkinson's disease ready for the clinic in 2016? *J Parkinsons Dis* 2016; 6: 57–63. DOI: 10.3233/JPD-160798. PMID: 27003785.
11. Bjorklund A., Kordower J.H. Cell therapy for Parkinson's disease: what next? *Mov Disord* 2013; 28: 110–115. DOI: 10.1002/mds.25343. PMID: 23390097.
12. Bjorklund A., Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res* 1979; 177: 555–560. PMID: 574053.
13. Brundin P., Kordower J.H. Neuropathology in transplants in Parkinson's disease: implications for disease pathogenesis and the future of cell therapy. *Prog Brain Res* 2012; 200: 221–241. DOI: 10.1016/B978-0-444-59575-1.00010-7. PMID: 23195421.
14. Brundin P., Strecker R.E., Lindvall O. et al. Intracerebral grafting of dopamine neurons. Experimental basis for clinical trials in patients with Parkinson's disease. *Ann NY Acad Sci* 1987; 495: 473–496. PMID: 3474955.
15. Brundin P., Strecker R.E., Widner H. et al. Human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease: immunological aspects, spontaneous and drug-induced behaviour, and dopamine release. *Exp Brain Res* 1988; 70: 192–208. PMID: 3402564.
16. Cai J., Yang M., Poremsky E. et al. Dopaminergic neurons derived from human induced pluripotent stem cells survive and integrate into 6-OHDA-lesioned rats. *Stem Cells Dev* 2010; 19: 1017–1023. DOI: 10.1089/scd.2009.0319. PMID: 19824823.
17. Caiazzo M., Dell'Anno M.T., Dvoretzkova E. et al. Direct generation of functional dopaminergic neurons from mouse and human fibroblasts. *Nature* 2011; 476: 224–227. DOI: 10.1038/nature10284. PMID: 2172532.
18. Carta M., Carlsson T., Munoz A. et al. Role of serotonin neurons in the induction of levodopa- and graft-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: S174–S179. DOI: 10.1002/mds.22792. PMID: 20187238.
19. Chang Y.L., Chen S.J., Kao C.L. et al. Docosahexaenoic acid promotes dopaminergic differentiation in induced pluripotent stem cells and inhibits teratoma formation in rats with Parkinson-like pathology. *Cell Transplant* 2012; 21: 313–332. DOI: 10.3727/096368911X580572. PMID: 21669041.
20. Clarke D.J., Brundin P., Strecker R.E. et al. Human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease: ultrastructural evidence for synapse formation using tyrosine hydroxylase immunocytochemistry. *Exp Brain Res* 1988; 73: 115–126. PMID: 3145209.
21. Dell'Anno M.T., Caiazzo M., Leo D. et al. Remote control of induced dopaminergic neurons in parkinsonian rats. *J Clin Invest* 2014; 124: 3215–3229. DOI: 10.1172/JCI74664. PMID: 24937431.
22. Demuth H.-U., Dijkhuizen R.M., Farr T.D. et al. Recent progress in translational research on neurovascular and neurodegenerative disorders. *Restor Neurol Neurosci* 2017; 35: 87–103. DOI: 10.3233/RNN-160690. PMID: 28059802.
23. Doi D., Samata B., Katsukawa M. et al. Isolation of human induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors by cell sorting for successful transplantation. *Stem Cell Reports* 2014; 2: 337–350. DOI: 10.1016/j.stemcr.2014.01.013. PMID: 24672756.

References

1. Viktorov I.V., Savchenko E.A., Ukhova O.V. et al. [Multipotent stem cells and progenitor cells of the olfactory epithelium]. *Kletochnyye tekhnologii v biologii i meditsine* 2006; 4: 185–193. (In Russ.)
2. Illarioshkin S.N., Khaspekov L.G., Grivennikov I.A. Modelirovaniye bolezni Parkinsona s ispol'zovaniyem indutsirovannykh pluripotentnykh stvolovykh kletok. [Modeling of Parkinson's disease with the use of induced pluripotent stem cells] Moscow: Sovero-press, 2016. 183 p. (In Russ.)
3. Lebedeva O.S., Lagarkova M.A., Kiselev S.L. et al. [Morphofunctional properties of induced pluripotent stem cells derived from human skin fibroblasts and differentiated into dopaminergic neurons]. *Neyrokimiya* 2013; 3: 233–241. (In Russ.)
4. Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Yamshchikova N.G. et al. [Morphochemical evaluation of the results of neurotransplantation in experimental parkinsonism]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2015; 2: 28–32. (In Russ.)
5. Stavrovskaya A.V., Yamshchikova N.G., Ol'shansky A.S. et al. [Transplantation of neuronal precursors obtained from induced pluripotent stem cells in the striatum of rats with a toxic model of Huntington's disease]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2016; 4: 39–44. (in Russ.)
6. Khaspekov L.G., Stavrovskaya A.V., Khudoyerkov R.M. et al. [Experimental aspects of the study of dopaminergic neurons obtained from human skin fibroblasts with the technology of induced pluripotent stem cells]. In: [S.N. Illarioshkin, O.S. Levin (Eds.) Parkinson's Disease and Movement Disorders]. Moscow: Sovero-press, 2014: 49–55. (In Russ.)
7. Shtok V.N., Ugryumov M.V., Fedorova N.V. et al. [Neurotransplantation in the treatment of Parkinson's disease (follow-up study)]. *Zhurnal voprosy neyrokhirurgii im. N.N.Burdenko* 2002; 2: 29–33. (In Russ.)
8. Avaliani N., Sørensen A.T., Ledri M. et al. Optogenetics reveal delayed afferent synaptogenesis on grafted human-induced pluripotent stem cell-derived neural progenitors. *Stem Cells* 2014; 32: 3088–3098. DOI: 10.1002/stem.1823. PMID: 25183299.
9. Bakay R.A., Flandaca M.S., Barrow D.L. et al. Preliminary report on the use of fetal tissue transplantation to correct MPTP-induced Parkinson-like syndrome in primates. *Appl Neurophysiol* 1985; 48: 358–361. PMID: 3879797.
10. Barker R.A., Parmar M., Kirkeby A. et al. Are stem cell-based therapies for Parkinson's disease ready for the clinic in 2016? *J Parkinsons Dis* 2016; 6: 57–63. DOI: 10.3233/JPD-160798. PMID: 27003785.
11. Bjorklund A., Kordower J.H. Cell therapy for Parkinson's disease: what next? *Mov Disord* 2013; 28: 110–115. DOI: 10.1002/mds.25343. PMID: 23390097.
12. Bjorklund A., Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res* 1979; 177: 555–560. PMID: 574053.
13. Brundin P., Kordower J.H. Neuropathology in transplants in Parkinson's disease: implications for disease pathogenesis and the future of cell therapy. *Prog Brain Res* 2012; 200: 221–241. DOI: 10.1016/B978-0-444-59575-1.00010-7. PMID: 23195421.
14. Brundin P., Strecker R.E., Lindvall O. et al. Intracerebral grafting of dopamine neurons. Experimental basis for clinical trials in patients with Parkinson's disease. *Ann NY Acad Sci* 1987; 495: 473–496. PMID: 3474955.
15. Brundin P., Strecker R.E., Widner H. et al. Human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease: immunological aspects, spontaneous and drug-induced behaviour, and dopamine release. *Exp Brain Res* 1988; 70: 192–208. PMID: 3402564.
16. Cai J., Yang M., Poremsky E. et al. Dopaminergic neurons derived from human induced pluripotent stem cells survive and integrate into 6-OHDA-lesioned rats. *Stem Cells Dev* 2010; 19: 1017–1023. DOI: 10.1089/scd.2009.0319. PMID: 19824823.
17. Caiazzo M., Dell'Anno M.T., Dvoretzkova E. et al. Direct generation of functional dopaminergic neurons from mouse and human fibroblasts. *Nature* 2011; 476: 224–227. DOI: 10.1038/nature10284. PMID: 2172532.
18. Carta M., Carlsson T., Munoz A. et al. Role of serotonin neurons in the induction of levodopa- and graft-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: S174–S179. DOI: 10.1002/mds.22792. PMID: 20187238.
19. Chang Y.L., Chen S.J., Kao C.L. et al. Docosahexaenoic acid promotes dopaminergic differentiation in induced pluripotent stem cells and inhibits teratoma formation in rats with Parkinson-like pathology. *Cell Transplant* 2012; 21: 313–332. DOI: 10.3727/096368911X580572. PMID: 21669041.
20. Clarke D.J., Brundin P., Strecker R.E. et al. Human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease: ultrastructural evidence for synapse formation using tyrosine hydroxylase immunocytochemistry. *Exp Brain Res* 1988; 73: 115–126. PMID: 3145209.
21. Dell'Anno M.T., Caiazzo M., Leo D. et al. Remote control of induced dopaminergic neurons in parkinsonian rats. *J Clin Invest* 2014; 124: 3215–3229. DOI: 10.1172/JCI74664. PMID: 24937431.
22. Demuth H.-U., Dijkhuizen R.M., Farr T.D. et al. Recent progress in translational research on neurovascular and neurodegenerative disorders. *Restor Neurol Neurosci* 2017; 35: 87–103. DOI: 10.3233/RNN-160690. PMID: 28059802.
23. Doi D., Samata B., Katsukawa M. et al. Isolation of human induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors by cell sorting for successful transplantation. *Stem Cell Reports* 2014; 2: 337–350. DOI: 10.1016/j.stemcr.2014.01.013. PMID: 24672756.

24. Freed C.R., Greene P.E., Breeze R.E. et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710–719. DOI: 10.1056/NEJM200103083441002. PMID: 11236774.
25. Fundamental neuroscience (eds. L. Squire, D. Berg, Bloom F. et al.). 3rd ed. Academic Press, 2008.
26. Goetz C.G., Stebbins G.T., Klawans H.L. et al. United Parkinson Foundation Neurotransplantation Registry on adrenal medullary transplants: presurgical, and 1- and 2-year follow-up. *Neurology* 1991; 41: 1719–1722. PMID: 1944898.
27. Gross R.E., Watts R.L., Hauser R.A. et al. Intrastratial transplantation of microcarrier-bound human retinal pigment epithelial cells versus sham surgery in patients with advanced Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 509–519. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70097-7. PMID: 21565557.
28. Hagell P., Piccini P., Bjrkklund A. et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nature Neurosci* 2002; 5: 627–628. DOI: 10.1038/nn863. PMID: 12042822.
29. Hallett P.J., Deleidi M., Astradsson A. et al. Successful function of autologous iPSC-derived dopamine neurons following transplantation in a non-human primate model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell* 2015; 16: 269–274. DOI: 10.1016/j.stem.2015.01.018. PMID: 25732245.
30. Hargus G., Cooper O., Deleidi M. et al. Differentiated Parkinson patient-derived induced pluripotent cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in Parkinsonian rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 15921–15926. DOI: 10.1073/pnas.1010209107. PMID: 20798034.
31. Kauhausen J.A., Thompson L.H., Parish C.L. Chondroitinase improves midbrain pathway reconstruction by transplanted dopamine progenitors in Parkinsonian mice. *Mol Cell Neurosci* 2015; 69: 22–29. DOI: 10.1016/j.mcn.2015.10.002. PMID: 26463051.
32. Kefalopoulou Z., Politis M., Piccini P. et al. Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease: two case reports. *JAMA Neurol* 2014; 71: 83–87. DOI: 10.1001/jamaneuro.2013.4749. PMID: 24217017.
33. Kikuchi T., Morizane A., Doi D. et al. Survival of human induced pluripotent stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons in the brain of a primate model of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2011; 1: 395–412. DOI: 10.3233/JPD-2011-11070. PMID: 23933658.
34. Kikuchi T., Morizane A., Doi D. et al. Human iPSC cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature* 2017; 548: 592–596. DOI: 10.1038/nature23664. PMID: 28858313.
35. Kim D., Kim C.H., Moon J.I. et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 472–476. DOI: 10.1016/j.stem.2009.05.005. PMID: 19481515.
36. Kimmelman J., Heslop H.E., Sugarman J. et al. New ISSCR guidelines: clinical translation of stem cell research. *Lancet* 2016; 387: 1979–1981. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30390-7. PMID: 27179752.
37. Lane E.L., Vercammen L., Cenci M.A., Brundin P. Priming for L-DOPA-induced abnormal involuntary movements increases the severity of amphetamine-induced dyskinesia in grafted rats. *Exp Neurol* 2009; 219: 355–358. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.04.010. PMID: 19393238.
38. Lindvall O. Treatment of Parkinson's disease using cell transplantation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015; 370: 20140370. DOI: 10.1098/rstb.2014.0370. PMID: 26416681.
39. Lindvall O. Clinical translation of stem cell transplantation in Parkinson's disease. *J Intern Med* 2016; 279: 30–40. DOI: 10.1111/joim.12415. PMID: 26332959.
40. Lindvall O., Sawle G., Widner H. et al. Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 172–180. DOI: 10.1002/ana.410350208. PMID: 8109898.
41. Minguez-Castellanos A., Escamilla-Sevilla F., Hotton G.R. et al. Carotid body autotransplantation in Parkinson disease: a clinical anSSCRd positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 825–831. DOI: 10.1136/jnnp.2006.106021. PMID: 17220289.
42. Morizane A., Doi D., Kikuchi T. et al. Direct comparison of autologous and allogeneic transplantation of iPSC-derived neural cells in the brain of a non-human primate. *Stem Cell Reports* 2013; 1: 283–292. DOI: 10.1016/j.stemcr.2013.08.007. PMID: 24319664.
43. Neal E.G., Liska M.G., Lippert T. et al. An update on intracerebral stem cell grafts. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 557–572. DOI: 10.1080/14737175.2018.1491309. PMID: 29961357.
44. Nishimura K., Murayama S., Takahashi J. Identification of neurexophilin 3 as a novel supportive factor for survival of induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors. *Stem Cells Transl Med* 2015; 4: 932–944. DOI: 10.5966/sctm.2014-0197. PMID: 26041738.
45. Okita K., Matsumura Y., Sato Y. et al. A more efficient method to generate integration-free human iPSC cells. *Nat Methods* 2011; 8: 409–412. DOI: 10.1038/nmeth.1591. PMID: 21460823.
46. Olanow C.W., Goetz C.G., Kordower J.H. et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 403–414. DOI: 10.1002/ana.10720. PMID: 12953276.
47. Olanow C.W., Isacson O. Stem cells for Parkinson's disease: advancing science but protecting patients. *Mov Disord* 2012; 27: 1475–1477. DOI: 10.1002/mds.25170. PMID: 23032987.
48. Olanow C.W., Schapira A.H. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013; 74: 337–347. DOI: 10.1002/ana.24011. PMID: 2403834.
24. Freed C.R., Greene P.E., Breeze R.E. et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710–719. DOI: 10.1056/NEJM200103083441002. PMID: 11236774.
25. Fundamental neuroscience (eds. L. Squire, D. Berg, Bloom F. et al.). 3rd ed. Academic Press, 2008.
26. Goetz C.G., Stebbins G.T., Klawans H.L. et al. United Parkinson Foundation Neurotransplantation Registry on adrenal medullary transplants: presurgical, and 1- and 2-year follow-up. *Neurology* 1991; 41: 1719–1722. PMID: 1944898.
27. Gross R.E., Watts R.L., Hauser R.A. et al. Intrastratial transplantation of microcarrier-bound human retinal pigment epithelial cells versus sham surgery in patients with advanced Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 509–519. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70097-7. PMID: 21565557.
28. Hagell P., Piccini P., Bjrkklund A. et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nature Neurosci* 2002; 5: 627–628. DOI: 10.1038/nn863. PMID: 12042822.
29. Hallett P.J., Deleidi M., Astradsson A. et al. Successful function of autologous iPSC-derived dopamine neurons following transplantation in a non-human primate model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell* 2015; 16: 269–274. DOI: 10.1016/j.stem.2015.01.018. PMID: 25732245.
30. Hargus G., Cooper O., Deleidi M. et al. Differentiated Parkinson patient-derived induced pluripotent cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in Parkinsonian rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 15921–15926. DOI: 10.1073/pnas.1010209107. PMID: 20798034.
31. Kauhausen J.A., Thompson L.H., Parish C.L. Chondroitinase improves midbrain pathway reconstruction by transplanted dopamine progenitors in Parkinsonian mice. *Mol Cell Neurosci* 2015; 69: 22–29. DOI: 10.1016/j.mcn.2015.10.002. PMID: 26463051.
32. Kefalopoulou Z., Politis M., Piccini P. et al. Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease: two case reports. *JAMA Neurol* 2014; 71: 83–87. DOI: 10.1001/jamaneuro.2013.4749. PMID: 24217017.
33. Kikuchi T., Morizane A., Doi D. et al. Survival of human induced pluripotent stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons in the brain of a primate model of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2011; 1: 395–412. DOI: 10.3233/JPD-2011-11070. PMID: 23933658.
34. Kikuchi T., Morizane A., Doi D. et al. Human iPSC cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature* 2017; 548: 592–596. DOI: 10.1038/nature23664. PMID: 28858313.
35. Kim D., Kim C.H., Moon J.I. et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 472–476. DOI: 10.1016/j.stem.2009.05.005. PMID: 19481515.
36. Kimmelman J., Heslop H.E., Sugarman J. et al. New ISSCR guidelines: clinical translation of stem cell research. *Lancet* 2016; 387: 1979–1981. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30390-7. PMID: 27179752.
37. Lane E.L., Vercammen L., Cenci M.A., Brundin P. Priming for L-DOPA-induced abnormal involuntary movements increases the severity of amphetamine-induced dyskinesia in grafted rats. *Exp Neurol* 2009; 219: 355–358. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.04.010. PMID: 19393238.
38. Lindvall O. Treatment of Parkinson's disease using cell transplantation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015; 370: 20140370. DOI: 10.1098/rstb.2014.0370. PMID: 26416681.
39. Lindvall O. Clinical translation of stem cell transplantation in Parkinson's disease. *J Intern Med* 2016; 279: 30–40. DOI: 10.1111/joim.12415. PMID: 26332959.
40. Lindvall O., Sawle G., Widner H. et al. Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 172–180. DOI: 10.1002/ana.410350208. PMID: 8109898.
41. Minguez-Castellanos A., Escamilla-Sevilla F., Hotton G.R. et al. Carotid body autotransplantation in Parkinson disease: a clinical anSSCRd positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 825–831. DOI: 10.1136/jnnp.2006.106021. PMID: 17220289.
42. Morizane A., Doi D., Kikuchi T. et al. Direct comparison of autologous and allogeneic transplantation of iPSC-derived neural cells in the brain of a non-human primate. *Stem Cell Reports* 2013; 1: 283–292. DOI: 10.1016/j.stemcr.2013.08.007. PMID: 24319664.
43. Neal E.G., Liska M.G., Lippert T. et al. An update on intracerebral stem cell grafts. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 557–572. DOI: 10.1080/14737175.2018.1491309. PMID: 29961357.
44. Nishimura K., Murayama S., Takahashi J. Identification of neurexophilin 3 as a novel supportive factor for survival of induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors. *Stem Cells Transl Med* 2015; 4: 932–944. DOI: 10.5966/sctm.2014-0197. PMID: 26041738.
45. Okita K., Matsumura Y., Sato Y. et al. A more efficient method to generate integration-free human iPSC cells. *Nat Methods* 2011; 8: 409–412. DOI: 10.1038/nmeth.1591. PMID: 21460823.
46. Olanow C.W., Goetz C.G., Kordower J.H. et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 403–414. DOI: 10.1002/ana.10720. PMID: 12953276.
47. Olanow C.W., Isacson O. Stem cells for Parkinson's disease: advancing science but protecting patients. *Mov Disord* 2012; 27: 1475–1477. DOI: 10.1002/mds.25170. PMID: 23032987.
48. Olanow C.W., Schapira A.H. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013; 74: 337–347. DOI: 10.1002/ana.24011. PMID: 2403834.

49. Park Y.S., Lee J.W., Kwon H.B., Kwak K.A. Current perspectives regarding stem cell-based therapy for ischemic stroke. *Curr Pharm Des* 2018. DOI: 10.2174/1381612824666180604111806. PMID: 29866000 [Epub ahead of print].
50. Petit G.H., Olsson T.T., Brundin P. The future of cell therapies and brain repair: Parkinson's disease leads the way. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40: 60–70. DOI: 10.1111/nan.12110. PMID: 24372386.
51. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M. et al. Parkinson's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.
52. Rhee Y.H., Ko J.Y., Chang M.Y. et al. Protein-based human iPS cells efficiently generate functional dopamine neurons and can treat a rat model of Parkinson disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2326–2335. DOI: 10.1172/JCI45794. PMID: 21576821.
53. Spencer D.D., Robbins R.J., Naftolin F. et al. Unilateral transplantation of human fetal mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1541–1548. DOI: 10.1056/NEJM199211263272201. PMID: 1435880.
54. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663–676. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024. PMID: 16904174.
55. Wernig M., Zhao J.P., Pruszak J. et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 5856–5861. DOI: 10.1073/pnas.0801677105. PMID: 18391196.
49. Park Y.S., Lee J.W., Kwon H.B., Kwak K.A. Current perspectives regarding stem cell-based therapy for ischemic stroke. *Curr Pharm Des* 2018. DOI: 10.2174/1381612824666180604111806. PMID: 29866000 [Epub ahead of print].
50. Petit G.H., Olsson T.T., Brundin P. The future of cell therapies and brain repair: Parkinson's disease leads the way. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40: 60–70. DOI: 10.1111/nan.12110. PMID: 24372386.
51. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M. et al. Parkinson's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.
52. Rhee Y.H., Ko J.Y., Chang M.Y. et al. Protein-based human iPS cells efficiently generate functional dopamine neurons and can treat a rat model of Parkinson disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2326–2335. DOI: 10.1172/JCI45794. PMID: 21576821.
53. Spencer D.D., Robbins R.J., Naftolin F. et al. Unilateral transplantation of human fetal mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1541–1548. DOI: 10.1056/NEJM199211263272201. PMID: 1435880.
54. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663–676. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024. PMID: 16904174.
55. Wernig M., Zhao J.P., Pruszak J. et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 5856–5861. DOI: 10.1073/pnas.0801677105. PMID: 18391196.

Информация об авторах: Иллариошкин Сергей Николаевич – член-корреспондент РАН, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, рук. Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Sergey N. Illarioshkin, Corresponding Member of RAS, D.Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Head of Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.