Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти Том 4, № 2, 2008
© ДонНМУ

УДК 611.018.8:616.8-08

В.В. Добровольский

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА В СВЕТЕ НОВЫХ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Одесский государственный медицинский университет, Украина

Реферат. *В обзоре представлены возможные подходы к лечению заболеваний центральной нервной системы. Для дифференцировки стволовых клеток в нервную ткань перспективным является применение нейротрофических и ростовых факторов, регуляторных пептидов и других цитокинов. Несмотря на эффективность клеточной терапии в эксперименте, механизм действия трансплантированных клеток, в целом, остаётся пока неясным и, следовательно, требует дальнейшего изучения.*

Ключевые слова: *заболевания центральной нервной системы, нейрональные стволовые клетки*

Заболевания центральной нервной системы (ЦНС), как правило, являются наиболее инвалидизирующими, приносящими страдания людям всего мира. До настоящего времени не существует реальных методов полного восстановления повреждений нервной системы человека. Неврологии, как никакой другой медицинской науке, необходимы принципиально новые, безопасные методы лечения заболеваний ЦНС [1].

Применение стволовых клеток (СК), новые клеточные технологии, используемые в регенеративной медицине, дают шанс с оптимизмом взглянуть на существующие проблемы [53].

Применение СК при болезни Паркинсона. В последние десятилетия с увеличением продолжительности жизни отмечается значительный рост числа пациентов с паркинсонизмом. Данное заболевание характеризуется дегенерацией дофаминергических нейронов нигростриатума, выраженным прогрессированием с последующей инвалидизацией пациентов и значительными социально-экономическими потерями общества. Частота встречаемости паркинсонизма – от 65 до 187 пациентов на 100 000 населения, а у лиц в возрасте 70 - 79 лет – от 300 до 1800 пациентов на 100 000 населения [7]. В последние десятилетия отмечается увеличение числа больных среди лиц трудоспособного возраста, что требует дальнейшей разработки различных методик лечения и реабилитации пациентов с паркинсонизмом.

Применение традиционных методов лечения паркинсонизма – медикаментозной терапии, паллидотомии или вентролатеральной таламотомии – не всегда приводит к положительному эффек-ту [2, 3, 28, 30].

В поисках более эффективного метода лечения болезни Паркинсона (БП) стали применять трансплантацию клеток нервной ткани. Причем, наибольший опыт нейротрансплантации на экспериментальных моделях у животных и при клинических наблюдениях у людей был получен именно при лечении БП и паркинсонизма [11].

Возможность лечения паркинсонизма у экспериментальных животных путем аутотрансплантации хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников или трансплантации эмбриональной нервной ткани черной субстанции подготовила основу для клинического испытания этих методик при лечении паркинсонизма у человека [12, 13].

Впервые нейротрансплантацию эмбриональных тканей человека (надпочечника, черной субстанции) в область хвостатого ядра пациентам с паркинсонизмом провели в 1987 г. Донорский материал получали от 7-недельного плода, причем, с целью уменьшения иммунологической реакции трансплантация проводилась с учетом тестирования группы крови плода. У прооперированного пациента, который страдал БП в течение 20 лет, наблюдалось улучшение двигательной активности на протяжении одного года после трансплантации [18].

К настоящему времени во всем мире проведено уже более 200 нейротрансплантаций эмбриональной ткани мезэнцефалона человека пациентам с БП. Трансплантацию проводили в путамен, хвостатое ядро либо вентролатеральное ядро таламуса. Для имплантации чаще использовали мезэнцефалическую ткань 4-5 эмбрионов, возраст которых колебался в пределах 6-19 недель. Результаты наблюдения через 5-48 месяцев после операции свидетельствуют, что практически у всех пациентов был регресс двигательных нарушений в той или иной степени, однако ни в одном из случаев не наблюдали полного исчезновения симптомов болезни. В большей степени регрессу подвергались симптомы акинезии, брадикинезии, ригидности, в меньшей – тремора. Также отмечалась положительная динамика в виде улучшения реакции на препараты леводопы [18, 27]. Пересаженные нейральные клетки не только выживали, функционировали, но и образовывали аксональные связи со стриатумом реципиента, а также способствовали нормализации нарушенного синтеза и высвобождению дофамина в мозге [27, 40], что приводило к восстановлению поврежденных корковых двигательных функций. Нейральные трансплантаты функционально интегрировались в нервные связи мозга [18. 29, 41].

После пересадки эмбриональной ткани [37, 41, 50] клинический результат не превышал эффективности лечения методом глубокой стимуляции головного мозга [27], не приводил к явному уменьшению лекарственно-зависимых симптомов у пациентов с БП [41].

Контролируемые клинические исследования недавних лет показали только незначительную эффективность этого метода лечения [37, 50]. Низкая результативность метода объясняется слабой выживаемостью пересаженных дофаминергических нейронов [24, 27, 37, 40], выраженными

Кореспонденція: В.В. Добровольський, Одес.держ.мед.універ., пер. Валиховский, 2, Одесса, 65082, Украина

неврологическими, общесоматическими нарушениями у пациентов, подвергшихся нейротрансплантации [25, 50]. У 7-15 % пациентов после трансплантации возникали те или иные двигательные нарушения (дискинезии) [25, 37, 50].

На основании результатов исследований с пересадкой эмбриональной ткани у животных и людей с синдромом паркинсонизма стало возможным обозначить перечень условий, которые должны быть выполнены для получения ожидаемого клинического эффекта:

– пересаженные клетки должны секретировать дофамин в естественном виде, обладать молекулярными, морфологическими и электрофизиологическими свойствами нейронов черной субстанции; быть способны изменить у животных те нарушения двигательных функций (акинезии, ригидность), которые имеют место у пациентов с БП [23];

– пересаженная ткань должна содержать, как минимум, 100 тысяч дофаминергических нейронов, чтобы обеспечить долгосрочную выживаемость их в базальных ганглиях реципиента [46];

– пересаженные дофаминергические нейроны должны устанавливать тесную морфологическую, функциональную связь с базальными ганглиями, интегрироваться в нервные связи реципиента. Только 5-10 % клеток в эмбриональных мезенцефальных тканях – это нейроны, способные секретировать дофамин. Пока не известен точный качественный состав клеток трансплантата и ответ на вопрос, нужно пересаживать только дофаминергические нейроны или же пересаживаемая ткань должна содержать определенный состав других типов клеток (в том числе, и глиальных), чтобы поддерживать жизнеспособность, рост нейронов, вызывать максимальный регресс симптомов БП? [29].

Исследования последних лет указывают на ведущую роль астроцитов в определении нейронального фенотипа при эмбриональном развитии, подтверждают, что клетки глии имеют выраженное влияние на жизнеспособность нейрональных СК до и после пересадки [51, 54]. Вопрос о том, образуются ли новые дофаминергические нейроны из эндогенных нейрональных СК во взрослом мозге, спорен. Существует непрерывное образование дофаминергических нейронов в черной субстанции взрослых мышей, причем, уровень нейрогенеза удваивается во время повреждения нервной системы [31]. Согласно другим сообщениям, в ответ на повреждение происходит лишь разрастание глиальной ткани без явных признаков нейрогенеза [32]. Даже если с помощью клеточных технологий удастся получать большое количество дофаминергических нейронов, для эффективного лечения БП понадобится выполнение определенных условий. Во-первых, необходим тщательный отбор пациентов. Наиболее перспективны те, у которых наблюдается выраженный клинический эффект от приема препаратов L-ДОФА, у которых заболевание обусловлено количественным недостатком дофаминергических нейронов [37]. Во-вторых, пересаженные клетки должны обладать большим потенциалом к выживанию, росту, секреции дофамина, устанавливать тесную морфологическую, функциональную связь с базальными ганглиями [29]. Кроме того, как показали результаты исследований с применением аллогенных эмбриональных тканей, иммуносупрессивная терапия необходима, как минимум, в течение одного года после трансплантации [50].

Возможность применения СК при мозговом инсульте. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой. Заболеваемость мозговым инсультом (МИ) составляет 2,5-3 случая на 1000 населения в год, смертность – 1 случай на 1000 населения в год. Летальность в остром периоде МИ достигает 35 %, увеличиваясь на 12-15 % к концу первого года после перенесенного инсульта. Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех причин инвалидизации и составляет 3,2 случая на 10000 населения.

Большое значение в снижении смертности вследствие МИ принадлежит первичной профилактике (борьба с гипертонией, гиперхолестеринемией, гипергликемией), ургентной системе поэтапной медицинской помощи (бригада “скорой помощи”, специализированное инсультное, нейрохирургическое отделения, реабилитационные центры), рациональной фармакотерапии ОНМК и сопутствующей соматической патологии [5, 48].

На современном этапе развития медицинской науки стоит задача разработки и внедрения клеточных технологий в лечении больных, смертность и инвалидизация которых, даже при своевременном лечении, крайне высока.

МИ вследствие окклюзии мозговой артерии приводит к некрозу мозговой ткани в очаге ишемии, соответствующем бассейну кровоснабжения данной артерии, отсроченной гибели нервных клеток в зоне ишемической полутени. При этом погибает множество различных типов нейрональных и глиальных клеток. Первые исследования с введением эмбриональных клеток были направлены на восполнение количества нейронов в очаге поражения. Не было доказано четкой взаимосвязи между восполнением клеточного состава очага поражения при МИ и регрессом неврологического дефицита (двигательного, сенсорного и т.д.).

Анализируя результаты многочисленных опытов, проведенных на животных, предложен альтернативный подход к клеточной терапии МИ, основанный на эффекте “самовосстановления“. Получение доказательств образования новых нейрональных и глиальных клеток в зрелом мозге млекопитающих [6], сделало очевидным тот факт, что мозг обладает способностью изменять и восстанавливать нарушенные связи с заменой поврежденных клеток. Более того, в последнее время показано, что неогенез нервных клеток может происходить и при нормальном функционировании мозга, т.к. в зрелом мозге выявлены клетки, сохраняющие способность к пролиферации [4]. При асимметричном делении таких нейрональных стволовых клеток образуются прогениторные клетки-предшественники как нервных, так и глиальных клеток разных типов, которые способны мигрировать и встраиваться в сформирован-

ные структуры зрелого мозга [16, 39]. МИ приводит к увеличению генерации нейронов из эндогенных нервных СК в суправентрикулярной зоне головного мозга [9, 22], которые мигрируют в поврежденную область мозга, приобретая фенотип погибших нейронов. Однако более 80 % новых нейронов погибает в течение первых недель после МИ [22].

Некоторые факторы могут потенцировать нейрогенез во взрослом мозге путем стимуляции образования и повышения выживаемости новых нейронов: фактор роста фибробластов (FGF-2) [52, 49], эпидермальный фактор роста (EGF), фактор СК (stem cell factor) [45], эритропоетин, ингибиторы каспаз [15], и противовоспалительные лекарственные средства [17, 33].

У человека новые нервные клетки образуются из нейрональных СК, которые под действием стимулирующих факторов мигрируют из суправентрикулярной зоны в различные области головного мозга [36, 42]. Наличие прогениторных клеток-предшественников было выявлено в подкорковом белом веществе [38]. Для выживания и роста молодых нервных клеток необходимо адекватное кровоснабжение,так как нейрогенез тесно связан с ангиогенезом [47]. Добавление эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) стимулирует как ангио-, так и нейрогенез в зоне ишемической полутени (ischemic penumbra) при МИ [55], потенцирует направленную миграцию нейронаальных СК из суправентрикулярной зоны [44].

Перспективным является применение гранулоцит-макрофаг- колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) при остром мозговом инсульте. В дозе 40 мкг/кг ГМ-КСФ проявляет себя как стимулятор ангиогенеза, а в условиях гипотензии, гипоперфузии мозговой ткани эффективное нейропротекторное средство [43].

При внутривенном введении гранулоцит-колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 60 мкг/кг через 30 минут после перевязки средней мозговой артерии у крыс отмечалось уменьшение зоны инфаркта ткани мозга на 47%. Нейропротективный эффект Г-КСФ авторы связывают с антиглутаматной, мембраностабилизирующей, антиапоптической активностью [20].

Возможность применения СК при боковом амиотрофическом склерозе. Боковой амиотрофический склероз (БАС) характеризуется нарушением функции и прогрессирующей дегенерацией двигательных нейронов в мозговой коре, стволе мозга и спинном мозге (т.н. болезнь двигательного нейрона). Мышечная слабость быстро прогрессирует и может приводить к летальному исходу (из-за слабости дыхательной мускулатуры) в течение нескольких лет.

Для эффективности лечения данного заболевания необходимо восстановление функции как верхних (кора), так и нижележащих (спинной мозг) мотонейронов, интеграции их друг с другом. Пока не удалось добиться реконструкции кортико-спинальных, кортико-бульбарных связей у взрослых животных после введения, например, эмбриональной корковой ткани [19]. Однако пересаженные эмбриональные нервные клетки коры заменяли нейроны реципиента, находящиеся в стадии апоптоза, интегрировались в связи с контралатеральным полушарием [34].

Исследования подтверждают стратегию дифференцировки нервных клеток коры в специфическом окружении in vitro, дальнейшей трансплантации нейронов, способных интегрироваться в нервные связи реципиента, хотя до настоящего времени неизвестно, сможет ли пересадка эмбриональных нервных клеток коры помочь пациентам с БАС. Были предприняты попытки пересадки спинальных мотонейронов. Донорские эмбриональные моторные нейроны, введенные взрослым больным крысам, мигрировали к вентральному рогу спинного мозга, образовывали функциональные связи с мышцами [14, 21]. Каким образом трансплантат интегрировался в существующие нервные связи, улучшал двигательную активность животных, остается неизвестным.

Пересадка спинальных мотонейронов, получаемых от линии клеток человека NT-2 [21], и внутривенное введение клеток пуповинной крови человека [26] задерживало прогрессирование болезни у мышей. У крыс с симптоматикой болезни двигательного нейрона частичное восстановление двигательной функции происходило после эндолюмбального введения эмбриональных нервных клеток человека [8]. Движения у парализованных крыс частично восстанавливались, что связано, вероятно, с протективным действием секретируемых факторов роста пересаженной эмбриональной ткани.

Возможность применения СК при рассеянном склерозе. Рассеянный склероз (РС) относится к числу достаточно распространенных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). В России насчитывается более 150 тысяч таких больных [35], в США – 350 тысяч, большинство из которых – люди молодого трудоспособного возраста [10]. РС – аутоиммунное заболевание, основным патофизиологическим механизмом которого является аутоагрессия против миелина ЦНС. Однако, как показали недавние исследования, морфологическим изменениям при РС подвергаются не только оболочки проводников ЦНС, но и сами аксоны. Именно аксональная дегенерация является причиной развития атрофии головного мозга и необратимого неврологического дефицита, приводящего к инвалидизации больных. Особенно важен тот факт, что повреждение аксонов начинается уже на начальной стадии болезни, что диктует необходимость проведения ранней активной терапии РС. К сожалению, и сегодня это заболевание остается неизлечимым. Применение препаратов превентивной терапии, в первую очередь, β-интерферонов, приводит к уменьшению числа обострений болезни, делает их менее выраженными и замедляет развитие инвалидизации, что является основной целью лечения больных РС. Для лечения обострений используют, в основном, высокие дозы гормонов, иммуномодуляторы, плазмаферез. Существующие методы позволяют только несколько облегчить общее состояние больного и замедлить прогрессирование болезни.

Клеточная терапия РС была предложена более 10 лет назад и прошла “долгий экспериментальный путь”. Первой мишенью клеточной терапии

стало конечное звено патогенеза – демиелинизация. Для целей ремиелинизации были предложены различные варианты нейротрансплантации – внутривенное и интрацеребральное введение нейрональных стволовых, шванновских клеток и целых нейросфер. Были получены хорошие результаты на крысах с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом. Наблюдались признаки ремиелинизации и снижения воспаления в ЦНС. Основное внимание исследователей было направлено на главное патогенетическое звено заболевания – аутоиммунный компонент. Первые экспериментальные данные о положительном влиянии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) на аутоиммунный процесс были получены при моделировании рассеянного склероза. Оптимальным клеточным материалом для терапии РС на сегодняшний день являются аутологичные ГСК периферической крови. Результаты первых трансплантаций аутологичных ГСК, выделенных из периферической крови, при рассеянном склерозе были впервые опубликованы в 1997 году [10]. С тех пор было произведено более 200 трансплантаций в различных центрах Европы и США.

Технология трансплантации ГСК включает следующие этапы:

– мобилизация ГСК такими препаратами, как Г-КСФ, ГМ-КСФ, циклофосфамид;

– очистка трансплантата путем селекции CD34(+)-клеток и удаления Т-лимфоцитов;

– Т - клеточная деплеция (удаление) антитимоцитарным глобулином;

– иммуносупрессия (миелоабляция) митоксантроном, циклофосфамидом, бусульфаном, этопозидом и т.д. или тотальное облучение;

– реинфузия стволовых клеток.

Весь клинический протокол занимает 7-12 дней. После анализа клинических результатов было выявлено, что терапия аутологичными ГСК подавляет системную воспалительную реакцию, ассоциированную с прогрессом заболевания, не вызывая системной токсичности. Наибольший шанс на положительный ответ к терапии имеют молодые пациенты с низкой степенью нарушения функций, но с быстрым прогрессом заболевания, связанным с системным воспалением и иммунными нарушениями.

Однако стоит принимать во внимание то, что эффективность данного метода зависит, в первую очередь, от высокодозовой иммуносупрессии. Отбор, консервация ГСК с последующей реинфузией выполняют в лечении данной категории пациентов, скорее всего, роль “золотого запаса”, используемого для “перезагрузки” костного мозга после элиминации аутоагрессивного клона.

Таким образом, проанализировав современные возможности терапии наиболее актуальных заболеваний ЦНС, можно заключить, что в лечении дегенеративних заболеваний нервной системы методы клеточной терапии являются многообещающими,ноиспользование для трансплантации человеческих фетальных тканей является этически неприемлемым, не оправдывает себя из-за необходимости большого количества фетальных тканей для получения жизнеспособного трансплантанта, возможного возникновения негативных последствий. Для регенерации нервной ткани с использованием СК перспективным является применение нейротрофических и ростовых факторов, регуляторных пептидов и других цитокинов. Несмотря на эффективность клеточной терапии в эксперименте (исчезновение клинических симптомов заболевания, гистологически доказанное выживание трансплантанта и интеграция его в нервные связи реципиента), механизм действия трансплантированных клеток, в целом, остаётся пока неясным и, следовательно, требует дальнейшего изучения.

V.V. Dobrovolskyi

Possibilities for Treatment of the Human Central Nervous System Diseases in the Light of New Cellular Technologies

Possible approaches to treatment the diseases of the central nervous system are described in the review. For directed differentiation of stem cells in nervous tissue the application of neurotrophic and growth factors, regulatory peptides and other cytokines should be used. In spite of efficiency of cellular therapy in experiments, the whole mechanism of the transplanted cells action remains not clear as for today. Therefore, this area requires further study. (Neuroscience: Theor. Clin. Asp. — 2008. — Vol. 4, № 2. — P. 53-57.).

Keywords: diseases of the central nervous system, neural stem cells

В.В. Добровольський

Можливості лікування захворювань центральної нервової системи людини в світлі нових клітинних технологій

У огляді представлені можливі підходи до лікування захворювань центральної нервової системи. Для диференціювання стовбурних клітин в нервову тканину перспективним є застосування нейротрофічних, ростових факторів, регуляторних пептидів і інших цитокінів. Не дивлячись на ефективність клітинної терапії в експерименті, механізм дії трансплантованих клітин, в цілому, залишається поки неясним, а отже, вимагає подальшого вивчення. (Нейронауки: теор. клін. асп.— 2008. — Т. 4, № 2. — С. 53-57.).

Ключові слова: захворювання центральної нервової системи, нейрональні стовбурні клітини

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Запорожан В.М., Холодкова О.Л.* До питання про біобезпечність використання генних та клітинних технологій // Трансплантология. – 2004. – №3. – С.97-103.
2. *Иларионшкин С.Н.* Основные принципы терапии болезни Паркинсона // РМЖ. – 2001. – Т.12, №10. – С.604.
3. *Кандель Э.И.* Паркинсонизм и его хирургическое лечение. – 1965.
4. *Лосева Е.В.* Нейротрансплантация фетальных тканей и компенсаторно-восстановительные процессы в центральной нервной системе реципиентов // Успехи физиол. наук. – 2001. – Т.12. – С.19-37.
5. *Симоненко В.Б., Широков Е.А.* Основы кардионеврологии: Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, – 2001.– 240 с.
6. *Сосунов А.А., Челышев Ю.А Маккаханн Г. и др.* Нейрогенез в головном мозгу зрелых млекопитающих // Успехи физиол. наук. – 2002. – Т. 33. – С. 17-28.
7. *Широков Е.А.* Мирапекс в терапии болезни Паркинсона // РМЖ. - 2001. – Т.9, №7-8. – С. 328.

8. *Шмидт Т.Е.* Лечение рассеянного склероза // РМЖ. – 2001. – Т.9, №7-8. – С.322.
9. *Arvidsson A., Collin T., Kirik D., et all.* Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke // Nat. Med. – 2002. – Vol.8. – P. 963–970.
10. *Fassas A., et all.* Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study // Bone Marrow Transplant. – 1997. – Vol.20. – P.631–638.
11. *Tabbal S., Fahn S., Frucht S.* Fetal tissue transplantation in Parkinson's disease // Curr.Opin.Neurol. – 1998.– Vol.11. –P.341-349.
12. *Edwards B., Gearhart J., Wallach E.* The human pluripotent stem cell: impact on medicine and society // Fertil. Steril. – 2000.– Vol.74. – P. 1-7.
13. *Bjorklund A, Lindvall O.* Cell replacement therapies for central nervous system disorders // Nat. Neurosci. – 2000. – Vol.3. – P.537-544.
14. *Clowry G., Sieradzan K., Vrbovõ G.* Transplants of embryonic motoneurones to adult spinal cord: survival and innervation abilities // Trends Neurosci. – 1991. – Vol.14. – P.355-357.
15. *Ekdahl C.T., Claasen J.H., Bonde S., et all.* Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol.203. – P.13632-13637.
16. *England U., Bjorklund A., Wictorin K.* Migration pattern and phenotypic differentiation of long-term expanded human neural progenitor cells after transplantation into the adult rat brain // Devel. Brain Res. – 2002. – Vol.134. – P.123-141.
17. *Eriksson P.S., et all.* Neurogenesis in the adult human hippocampus // Nat. Med. – 1998. – Vol.4. – P.1313-1317.
18. *Freed C.R., Green P.E., Breeze R.E., et all.* Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease // N.Engl.J.Med. – 2001. – Vol.344. – P.710-719.
19. *Fricker-Gates R.A., Shin J.J., Tai C.C., et all.* Late-stage immature neocortical neurons reconstruct interhemispheric connections and form synaptic contacts with increased efficiency in adult mouse cortex undergoing targeted neurodegeneration// J. Neurosci. – 2002. – Vol.22. – P.4045-4056.
20. *Gates M.A., Fricker-Gates R.A., Macklis J.D.* Reconstruction of cortical circuitry // Prog. Brain Res. – 2000. – Vol.127. – P.115-156.
21. *Garbuzova-Davis S. et al.* Intravenous administration of human umbilical cord blood cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: distribution, migration, and differentiation // J. Hematother. Stem Cell Res. – 2003. – Vol. 12. – P.255-270.
22. *Jin K., et all.* Directed migration of neuronal precursors into the ischemic cerebral cortex and striatum // Mol. Cell Neurosci. – 2003. – Vol.24. – P.171-189.
23. *Hagell P., Brundin P.* Cell survival and clinical outcome following intrastriatal transplantation in Parkinson disease // J.Neuropathol.Exp.Neurol. – 2001. – Vol.60. – P.741-752.
24. *Hagell P., et all.* Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease // Nat. Neurosci. – 2002. – Vol.5. – P.627-628.
25. *Isacson O., Bjцrklund L.M., Schumacher J.M.* Toward full restoration of synaptic and terminal function of the dopaminergic system in Parkinson's disease by stem cells // Ann. Neurol. – 2003. – Vol.53. – P.135-146.
26. *Kerr D.A., et all.* Human embryonic germ cell derivatives facilitate motor recovery of rats with diffuse motor neuron injury // J. Neurosci. – 2003. – Vol.23. – P.5131-5140.
27. *Kordower J.H., et all.* Fetal nigral grafts survive and mediate clinical benefit in a patient with Parkinson's disease // Mov.Disord. – 1998. – Vol.13. – P.383-393.
28. *Lang A.E., Lozano A.M.* Parkinson's disease // N.Engl.J.Med. – 1998. – Vol.339. – P.1044-1053.
29. *Lindvall O., et all.* Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders–how to make it work // Nature Medicine – 2004, – Vol.–10, – P.42-50.
30. *Lozano A.M., Lang A.E., Hutchison W.D., Dostrovsky J.O.* New developments in understanding the etiology of Parkinson's disease and in its treatment // Curr.Opin.Neurobiol. – 1998. – Vol.8. – P.783-790.
31. *Lie D.C., et all.* The adult substantia nigra contains progenitor cells with neurogenic potential // J.Neurosci. – 2002. – Vol.22. – P.6639-6649.
32. *Mao L., Lau Y.S., Petroske E., et all.* Profound astrogenesis in the striatum of adult mice following nigrostriatal dopaminergic lesion by repeated MPTP administration // Dev.Brain Res. – 2001. – Vol.131. – P. 57-65.
33. *Monje M.L., Toda H., Palmer T.D.* Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis // Science. – 2003. – Vol. 302. – P.1760-1765.
34. *Nygrõdi A., Vrbovõ G.* Improved motor function of denervated rat hindlimb muscles induced by embryonic spinal cord grafts // Eur. J. Neurosci. – 1996. – Vol.8. – P.2198-2203.
35. *Noseworthy J. H., et all.* Multiple Sclerosis // NEJM. – 2000. – Vol.343. – P.938-952.
36. *Nunes M.C. et all.* Identification and isolation of multipotential neural progenitor cells from the subcortical white matter of the adult human brain // Nat. Med. – 2003. – Vol.9. – P.439-447.
37. *Olanow C.W., et all.* A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease // Ann. Neurol. – 2003. – Vol.54. – P.403-414.
38. *Palmer T.D., Willhoite A.R., Gage F.H.* Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis // J. Comp. Neurol. – 2000. – Vol.425. – P.479-494.
39. *Parent J.M., Vexler Z.S., Gong C.* Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke // Ann. Neurol. – 2002. – Vol.52. – P.802-813.
40. *Piccini P., et all.* Delayed recovery of movement-related cortical function in Parkinson's disease after striatal dopaminergic grafts // Ann. Neurol. – 2000. – Vol.48. – P.689-695.
41. *Polgar S., Morris M.E., Reilly S., et all.* Reconstructive neurosurgery for Parkinson's disease: a systematic review and preliminary meta-analysis // Brain Res.Bull. – 2003. – Vol.60. – P.1-24 .
42. *Sanai N., et all.* Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration // Nature. – 2004. – Vol.427. – P. 740-744.
43. *Schõbitz W.R., et all.* Neuroprotective Effect of Granulocyte Colony–Stimulating Factor After Focal Cerebral Ischemia // Stroke. – 2003. – Vol.34. – P.745-751.
44. *Schneeloch E., et all.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced arteriogenesis reduces energy failure in hemodynamic stroke // PNAS. – 2004. – Vol. 101, №34. – P.12730-12735.
45. *Shingo T., Sorokan S.T., Shimazaki T., et all.* Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells // J. Neurosci. – 2001. – Vol. 21. – P. 9733 – 9743.
46. *Song H., Stevens C.F., Gage F.H.* Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells // Nature. – 2002. – Vol. 417. – P.39-44.
47. *Sun Y., et all.* VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol.111. – P. 1843-1851.
48. *Taupin P., Gage F.A.* Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals // J.Neurosci.Res. – 2002. – Vol.69. – P.745-749.
49. *Teramoto T., Qiu J., Plumier J.C., et all.* EGF amplifies the replacement of parvalbumin-expressing striatal interneurons after ischemia // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol.111. – P. 1125-1132.
50. *Vitek J.L.* Deep brain stimulation for Parkinson's disease. A critical re-evaluation of STN versus GPi DBS // Stereotact.Funct.Neurosurg. – 2002. – Vol.78. – P.119-131.
51. *Wagner J., et all.* Induction of a midbrain dopaminergic phenotype in Nurr1-overexpressing neural stem cells by type 1 astrocytes // Nat.Biotechnol. – 1999. – Vol.17. – P. 653-659.
52. *Yoshimura S., et all.* FGF-2 regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol.98. – P.5874-5879.
53. *Zaporozhan V., Kholodkova E., Pykhtyeyev D., Ponomarenko A.* The determination of some mechanisms of the cellular therapy effect on experimental animals // Abstract book of the Joint meeting of the "Tissue engineering society international" and the "European tissue engineering society". Lausanne. – 2004. – P.231.
54. *Zhao M., et all.* Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra // Proc.Natl.Acad.Sci.USA. – 2003. –Vol.100. – P.7925-7930.
55. *Zhang H., Vutskits L., Pepper M.S., et all.* VEGF is a chemoattractant for FGF-2-stimulated neural progenitors // J. Cell Biol. – 2003. – Vol.163. – P.1375-1384.

Надійшла до редакції: 21.11.2008 р.