

Трансплантация фетальных клеток в лечении неврологических расстройств

Г.В. Селедцова¹, В.И. Селедцов¹, С.С. Рабинович², О.В. Парлюк³, М.Ю. Кафанова⁴

¹ Институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

² Институт травматологии и ортопедии Росздравтехнологии, Новосибирск

³ Городская клиническая больница № 34, Новосибирск

⁴ Детская клиническая больница № 1, Новосибирск

Transplantation of fetal-derived cells for neurological disorders

G.V. Seledtsova¹, V.I. Seledtsov¹, S.S. Rabinovich², O.V. Parluk³, M.Yu. Kafanova⁴

¹ Institute of clinical immunology SB RAMS, Novosibirsk

² Institute of traumatology and orthopedy, Novosibirsk

³ City clinical hospital № 34, Novosibirsk

⁴ Children's clinical hospital № 1, Novosibirsk

В статье представлены литературные данные, а также результаты собственных исследований, посвященные применению трансплантации фетальных клеток в лечении неврологических расстройств. Показано, что трансплантация клеток, полученных из нервной и кроветворной тканей, может быть эффективным методом лечения последствий черепно-мозговой травмы, мозгового инсульта, спинальной травмы, нейроинфекций, а также детского церебрального паралича. Предполагается, что главенствующая роль в формировании лечебного эффекта принадлежит нейротрофическим факторам, продуцируемым трансплантированными клетками в местах повреждения мозга.

Ключевые слова: фетальные клетки, клеточная трансплантация, повреждение мозга.

Both literature and our own data addressed to transplanting fetal-derived cells for neurologic disorders are reviewed in this paper. According these data, the transplantation of the cells derived from nervous and hemopoietic tissues may be an effective treatment for consequences of craniocerebral trauma, cerebral stroke, spinal cord injury, neuroinfection and of cerebral palsy. The predominant role in the formation of therapeutic effects is assumed to belong to neurotrophic factors being released by grafted cells in the brain injury lesions.

Key words: fetal-derived cells, cell transplantation, brain injury.

Современная медикаментозная нейротропная терапия не способна кардинально улучшить репаративные возможности нервной ткани, поэтому лечение пациентов с тяжелыми повреждениями головного или спинного мозга во многих случаях не дает ощутимых результатов. В настоящее время прорыв в лечении неврологических расстройств обоснованно связывают с развитием клеточных технологий. «Клеточная терапия» в современном понимании означает использование аутогенных, аллогенных или ксеногенных клеток в лечебных целях. Способность стволовых клеток, а также незрелых предшественников дифференцированных клеток размножаться и дифференцироваться в зависимости от микроокружения открывает новые возможности в лечении наиболее проблемных заболеваний человека. Экспериментально показано, что незрелые клетки, полученные из нервной или кроветворной тканей, будучи трансплантированными в головной или спинной мозг, способны приживаться и функционировать в течение длительного времени [1]. Лечебный эффект трансплантированных клеток связан с их способностью продуцировать нейротрофические факторы, а также вовлекать в процесс регенерации эндогенные нейральные клетки-предшественники. Таким образом, функциональная активность трансплантированных клеток может создавать благоприятное микроокружение для восстановления поврежденных нейронов [2]. Определенный вклад в лечебный эффект может также вносить замещение утраченных клеток новыми, функционально-активными донорскими клетками [1].

Источником пригодных для трансплантации нейральных стволовых клеток является фетальная нервная ткань. Источником стволовых клеток может также являться костный мозг взрослых. Однако, процент костномозговых клеток

потенциально способных приживаться и дифференцироваться в тканях мозга чрезвычайно низок, а проблема размножения таких клеток и поддержания их низкодифференцированного состояния вне организма пока далека от разрешения. Следует иметь в виду, что костный мозг содержит значительное количество клеток-предшественников, способных формировать хрящевую и костную ткани. Поэтому, трансплантация костномозговых клеток в ткань мозга несет с собой определенный риск развития костной ткани [3]. Кроме того, в экспериментальной модели повреждения головного мозга у крыс было показано, что трансплантация клеток, полученных из аллогенного фетального головного мозга, более эффективна в стимуляции регенераторных процессов в сравнении с трансплантацией клеток, полученных из сингенного костного мозга взрослого животного [3].

В настоящее время усилия многих исследователей направлены на то, чтобы сделать клеточные технологии максимально пригодными для лечения неврологических заболеваний. В частности, решается вопрос оптимизации путей доставки клеток к очагам повреждения. Особое внимание в этом отношении обращает на себя субарахноидальный (интратекальный) путь клеточной трансплантации. Этот путь является малотравматичным. Интратекальное введение клеток не требует дорогостоящего оборудования и может быть выполнено несколько раз. В экспериментах показано, что трансплантированные в субарахноидальное пространство стволовые клетки способны мигрировать в место повреждения мозга и интенсифицировать там репаративные процессы [4–7]. Имеются данные, указывающие на очевидные преимущества интратекальной трансплантации клеток над их внутривенным введением. Эти преимущества, в частности,

связаны с более выраженным накоплением трансплантированных клеток в очаге мозгового повреждения [8]. В случаях, требующих экстренного хирургического вмешательства, наиболее подходящим может быть внутримозговой путь введения клеток. Интересно, что донорские нейральные стволовые клетки, трансплантированные в неповрежденную часть мозга, способны мигрировать в очаг повреждения и там реализовывать свой репаративный потенциал [9]. Имеются данные, прямо указывающие на возможность установления контактов между клетками донора и реципиента и участия донорских нейронов в проведении нервных импульсов [10, 11]. Следует, однако, иметь в виду, что не только нейральные стволовые, но и другие клетки нервной ткани могут способствовать восстановлению поврежденной центральной нервной системы (ЦНС). Так, в экспериментах на крысах показано, что трансплантация интактных шванновских клеток непосредственно в демиелинизированный мозговой очаг приводит к стимуляции там аксонального роста [12]. Перспективным представляется использование способности незрелых астроцитов подавлять образование глиального рубца [13–15] и свойств олигодендроцитов генерировать миелин в очаге повреждения [16, 17]. Таким образом, трансплантированные незрелые клетки разных типов способны поддерживать жизнеспособность нейронов и создавать благоприятные условия для роста и миелинизации нервных волокон. Интересно, что продуцентами нейротрофических факторов могут являться не только дифференцированные клетки, являющиеся потомками стволовых клеток, но и сами стволовые клетки [18].

ЦНС является «привилегированной» зоной, изолированной от иммунной системы гематоэнцефалическим барьером. Лимфоциркуляция в ЦНС в норме ограничена. Этот и другие факторы препятствуют развитию иммунных реакций в ЦНС. В действительности, возможность долговременного приживания аллогенных стволовых клеток в ткани мозга интактного (не иммуносупрессированного) организма – неоспоримый факт [1]. «Иммунопривилегированность» ЦНС, однако, не является абсолютной. Иммуносупрессия играет определяющую роль в судьбе клеточного трансплантата в случае, когда донор и реципиент принадлежат к discordантным по отношению друг другу видам [19, 20].

Клеточная трансплантация способна влиять на разные стороны функциональной деятельности ЦНС, поэтому она может быть применима при лечении неврологических расстройств, имеющих разный генез и проявления. Так, билатеральная интрагиппокампальная аллотрансплантация фетальной нервной ткани крысам с разрушенными участками секторов СА1 и СА3 гиппокампа предупреждает повышение судорожной готовности мозга у большинства животных. При этом наибольший эффект наблюдается при сочетанной трансплантации ткани гиппокампа и перегородки [1]. При химической деструкции пирамидных нейронов поля СА3 гиппокампа трансплантация нейральных стволовых клеток нормализует поведение путем восстановления высвобождения γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), ацетилхолина и глутамата [21, 22]. При внутримозговой трансплантации культивированных незрелых глио-нейральных клеточных элементов отмечается улучшение выработки условного рефлекса [23]. При удалении лобной коры трансплантация культивированных астроцитов способствует восстановлению утраченных поведенческих навыков [24]. Трансплантация ткани фетального неокортекса улучшает когнитивную функцию мозга у крыс с врожденной микроцефалией [25].

Считается, что за память ответственен гиппокамп. Смешанные холинергические (септум) и серотонинергические (ядра шва) трансплантаты, пересаженные в гиппокамп крыс

через 10 месяцев после его повреждения, в большей степени восстанавливали пространственную память, чем каждый трансплантат в отдельности [26]. Астроцитные трансплантаты облегчают вызванный повреждением мозга дефицит памяти независимо от восстановления холинергических мозговых структур. Этот эффект связывают с секрецией астроцитами нейротрофических факторов [27].

За циркадные ритмы в организме ответственно супрахиазмальное ядро (СХЯ). Известно, что с возрастом циркадные ритмы нарушаются или исчезают полностью. Трансплантация фетальной ткани СХЯ восстанавливает у старых животных дневные ритмы гипоталамического кортикотропин-релизинг гормона и питуитарного пропигомеланокортина [28]. Трансплантация хабенулярных и таламических клеток восстанавливает сон, нарушенный в результате денервации интерпедункулярного ядра [29].

Фетальные трансплантаты мозжечка, имплантированные в мозжечок мутантных животных с наследственной атаксией (экспериментальная модель наследственной атаксии Фридрейха), частично восстанавливают поведенческую функцию в тестах «открытое поле» и «балансирование на» [30, 31].

Внутристриарная солидная аллотрансплантация незрелого стриатума взрослым крысам с экспериментальным аналогом хорей Гентингтона уменьшает их двигательный дефицит [32]. Фетальные стриатумные трансплантаты также уменьшают когнитивный дефицит и дистонию у приматов с моделированной болезнью Гентингтона [33]. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и гистологической верификации показано приживание таких трансплантатов, а также уменьшение дегенеративных изменений и гидроцефалии в головном мозге реципиента [34].

Накоплен большой экспериментальный материал по изучению возможностей нейротрансплантации в различных моделях болезни Паркинсона у мышей, крыс и обезьян [1]. У приматов пересадка диссоциированных клеток незрелой нервной ткани в участки стриатума с разрушенной дофаминергической иннервацией более эффективна, чем трансплантация цельных фрагментов [35]. Показана принципиальная возможность трансплантации незрелых дофаминергических нейронов с профилактической целью [36].

Обращает на себя внимание тот факт, что восстановление поврежденных мозговых функций в эксперименте, достигаемое посредством клеточных трансплантаций, как правило, намного выраженнее восстановления, достигаемого с помощью применения медикаментозных средств. В целом в свете представленных экспериментальных данных можно сделать следующие выводы, имеющие важное практическое значение:

- 1) трансплантация клеток, полученных из фетальной ткани, может являться эффективным методом лечения заболеваний, обусловленных повреждением нервной ткани;
- 2) в процесс репарации поврежденной ЦНС вовлечены различные типы клеток. Поэтому можно предполагать, что комплексные клеточные трансплантаты, включающие в себя разные типы клеток, могут быть более эффективны в восстановлении утраченных мозговых функций, в сравнении с трансплантатами, сформированными из одного типа клеток;
- 3) стволовые клетки, трансплантированные в организм интратекально (через люмбальный прокол), мигрируют в очаг мозгового повреждения и интенсифицируют там регенеративные процессы;
- 4) клеточная трансплантация способна оказать влияние практически на все функции ЦНС, и поэтому может быть эффективно использована в лечении разных неврологических расстройств.

Результаты клинического применения трансплантации фетальных клеток в полной мере согласуются с эксперимен-

тальными данными. Результативность клеточной терапии в значительной степени зависит от возраста реципиента. Способность к приживлению донорских клеток и их функциональная активность, как правило, тем выше, чем моложе организм реципиента [1]. Очевидно, что дети с тяжелыми врожденными и приобретенными неврологическими расстройствами должны в первую очередь рассматриваться как кандидаты для проведения клеточной терапии. Тем не менее, имеются лишь немногочисленные публикации, посвященные использованию данного метода лечения у детей, и речь пока не идет о его широкомасштабном внедрении в детской неврологии.

Среди причин умственной отсталости детей самой распространенной является болезнь Дауна (или синдром Дауна). Назначение трансплантационной терапии при этом заболевании может быть направлено на усиление действия нейротрофических факторов в разных отделах головного мозга. Предполагается, что такое усиление может уменьшить действие 20 генов «даун-группы» длинного плеча 21 хромосомы, ответственных за скорость созревания нейронов [37]. Имеется единичное сообщение об использовании внутри мозговой трансплантации клеток фетальной нервной ткани при лечении двух пациентов с синдромом Дауна. В этих случаях отмечены положительная неврологическая динамика и отсутствие осложнений [38]. Имеются также данные наблюдения 152 детей, которым, наряду со стандартным лечением проводили один или два курса подкожных инъекций клеточного экстракта фетальной нервной ткани. У большинства пролеченных пациентов была отмечена положительная клиническая динамика [39]. Отмеченные эффекты могут быть связаны со стимуляцией регенеративных (протективных) иммунных реакций, стимулирующих в головном мозге выработку нейротрофических факторов.

Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар) относится к факоматозам – группе мультисистемных заболеваний, при которых имеется сочетанное поражение нервной системы, внутренних органов и кожных покровов. Теоретическим обоснованием использования клеточной терапии в лечении этого заболевания может служить то, что в патогенезе факоматозов лежит нарушение эмбрионального развития плода, в результате чего формируются сочетанные нейрокожные поражения. Нервная система и кожные покровы образуются из одного зародышевого листка – эктодермального, поэтому трансплантация клеток незрелой нервной ткани может теоретически обеспечить коррекцию эктодермальных дисплазий. Субарахноидальная трансплантация прокультивированных клеток незрелой нервной ткани (16–20 недель гестации) в комбинации с подкожным или внутримышечным введением экстрактов фетальной вилочковой железы, селезенки, печени и мозга в область передней брюшной стенки была выполнена трем пациентам. Во всех случаях имело место улучшение состояния пациентов, связанное с ослаблением основных проявлений заболевания [40, 41].

Субарахноидальная нейротрансплантация была применена при лечении 9 детей (средний возраст – 12,4 года), больных олигофренией. В результате лечения у этих больных отмечены редукция астенического синдрома, активизация эмоциональной сферы, улучшение познавательной функции и биоэлектрической активности мозга, уменьшение головных болей и головокружений [40]. Опубликованы данные по результатам выполнения реконструктивных операций, включающих в себя интрацеребральную аллотрансплантацию фрагментов фетальной нервной ткани, у 67 больных эпилепсией с цереброорганическим синдромом ante- и перинатального генеза в возрасте 2–15 лет. Наблюдение в течение 6 лет показало положительную динамику в виде улучшения

двигательных функций и снижения частоты эпилептических приступов (76,3%). Эти улучшения коррелировали с уменьшением патологических изменений на электроэнцефалографии (ЭЭГ) и топографических картах мозга. Контрольная компьютерная томография выявила увеличение количества вещества мозга в зонах трансплантации [42, 43].

Проблема лечения перинатальных церебральных повреждений не теряет своей актуальности. Это объясняется не только их частотой, но и тяжестью последствий. Имеется сообщение о положительных результатах лечения 14 пациентов с перинатальной патологией ЦНС, которым была выполнена эндолюмбальная трансплантация клеток фетальной ткани. Было, однако, отмечено, что с возрастом возможности коррекции данной патологии снижаются [44]. Наши собственные усилия были направлены на лечение тяжелых форм детского церебрального паралича (ДЦП), рефрактерных к общепринятому лечению. Клетки вводили в субарахноидальное пространство реципиента через спинномозговой прокол. Трансплантируемая клеточная суспензия включала в себя не только клетки фетальной нервной ткани, но также кроветворные клетки фетальной печени. Применение трансплантации кроветворных клеток для лечения неврологических расстройств представляется обоснованным в свете следующих данных: 1) кроветворные ткани плода содержат стволовые клетки, способные дифференцироваться в клетки, формирующие нервную ткань [45]; 2) фетальные кроветворные клетки могут вырабатывать медиаторы, способные поддерживать рост и жизнеспособность различных клеток [1, 46]; 3) кроветворные клетки способны супрессировать индуцированные донорскими антигенами иммунные клеточные реакции [47, 48]; 4) клетки фетальной печени способны подавлять образование грубых соединительнотканых рубцов [49, 50], и, таким образом, сохранять пути для роста нервных волокон и 5) в незрелой кроветворной ткани присутствуют клетки-предшественники эндотелиоцитов, которые способны обеспечивать неоваскуляризацию ишемизированных (поврежденных) тканей организма [51].

В группу нашего исследования было включено 30 детей (19 мальчиков, 11 девочек) в возрасте от 1,5 до 7 лет. 26 детей (87%) имели двойную гемиплегию – наименее курательную форму ДЦП. Два пациента (7%) страдали спастической диплегией, а еще двое имели атонически-астатическую форму ДЦП. Контрольная группа была сформирована из 30 пациентов по парному принципу и была клинически сопоставима с группой исследования. Количество трансплантаций, выполненных одному пациенту, варьировало от 1 до 3. Установлено, что у 3 пациентов (10%) клеточная терапия приводила к иммунной сенсibilизации по отношению к антигенам донора, выявляемой в тесте подавления миграции лейкоцитов. Однако, пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на донорские антигены у этих пациентов не превышал исходный уровень. Такие результаты, на наш взгляд, могут быть объяснены низким процентным содержанием сенсibilизированных лимфоцитов в суммарной Т-клеточной популяции реципиента. Лабораторных и клинических признаков развития тканедеструктивных аутоиммунных реакций у пролеченных пациентов обнаружено не было. Через 1 год после лечения уровень выполнимости основных психомоторных функций в группе исследования примерно в 2 раза превысил контрольное значение. За весь период наблюдения, который для части пациентов составляет более 3 лет, ни одного случая реверсии клинического эффекта клеточной терапии зафиксировано не было. В целом, полученные нами данные указывают на то, что клеточная терапия может являться эффективным, безопасным и оправданным с иммунологической точки зрения методом лечения ДЦП [52].

Согласно нашим собственным данным, эндолюмбальное введение фетальных клеток незрелой нервной ткани может быть эффективным методом лечения последствий черепно-мозговых травм (ЧМТ) у детей [53]. С помощью этого метода значительное улучшение неврологического статуса может быть также достигнуто у детей с последствиями нейроинфекции [54, 55].

Таким образом, имеющиеся данные указывают на целесообразность применения клеточной терапии в детском возрасте, когда пластические возможности мозга велики и высока вероятность достижения кардинального улучшения их неврологического статуса.

С разным успехом клеточная терапия была использована в лечении неврологических расстройств у взрослых. Имеются многочисленные данные о применении клеточной трансплантации в лечении болезни Паркинсона. К 1997 году количество больных с этой патологией, которым трансплантировали дофаминэргические нейроны фетального среднего мозга превысило 2000 человек. Показана возможность приживления донорских клеток и их полноценного функционирования на протяжении 6 лет [56]. В России первые пересадки клеток черной субстанции при паркинсонизме были выполнены в 1990 г. [57, 58]. Показано, что стереотаксическая трансплантация клеток пациентам может приводить к снижению необходимой дозы L-Дофа, а также значительному улучшению их неврологического статуса, выражающегося в виде улучшения походки, уменьшения ригидности мышц, снижения тремора конечностей, улучшению моторики пальцев рук, почерка и речи. Отмечается, однако, что клинический эффект такого лечения наблюдается не во всех случаях, и его продолжительность у разных пациентов сильно варьирует [59–64]. Имеются сообщения об эффективном использовании при лечении болезни Паркинсона субарахноидальной трансплантации клеток незрелой нервной ткани [38, 40, 65, 66]. Вместе с тем, имеются также данные, указывающие на непродолжительность улучшения состояния пациентов после такой трансплантации [54, 55].

Пресенильное слабоумие, или болезнь Альцгеймера характеризуется нарушением памяти, потерей способности к познанию, неузнаванием себя и окружающих и связана с диффузной дистрофией и гибелью нейронов в лобной и теменной областях коры головного мозга, а также в базальных ядрах и подкорковых отделах мозга. В базальном ядре Мейнерта, главном источнике холинергической иннервации коры мозга, гибель нейронов может составлять 60–90%. На нервных окончаниях обнаруживаются накопления бета-амилоида [67]. Среди клиницистов ведется активное обсуждение возможности применения клеточной терапии в лечении этого пока неизлечимого недуга. Тем не менее, пока имеется лишь единичное сообщение об использовании субарахноидальной клеточной трансплантации в лечении 52-летнего больного [65].

Рассеянный склероз – заболевание, обусловленное иммунной аутоагрессией, направленной против антигенов, экспрессирующихся на поверхности клеток нервной ткани. Эта аутоагрессия приводит к демиелинизации нейронов и последующей их дегенерации. Имеется сообщение об использовании субарахноидальной трансплантации клеток фетальной нервной ткани в лечении 15 больных с цереброспинальной формой рассеянного склероза, рефрактерной к общепринятой медикаментозной терапии. Длительность заболевания в этой группе пациентов составляла 2–8 лет, средний возраст больных был 35–37 лет. Доза вводимых клеток варьировала в пределах $0,3–10,0 \times 10^6$. Курс лечения состоял из 1–5 клеточных трансплантаций с интервалом от 10 суток до 3-х месяцев. Длительность наблюдения составила 6–8 месяцев. В результате проведенного лечения у больных отмечалась

редукция астенического синдрома, повышение общего жизненного тонуса, уменьшение слабости и вялости, улучшение аппетита и ночного сна, повышение работоспособности. Уже с первых дней после клеточной трансплантации у больных отмечалась стабилизация эмоционального фона, уменьшались явления лабильности нервных процессов, купировались депрессивные настроения. Также отмечалась регрессия проявления дисфункции стволово-мезодизэнцефальных структур. Вместе с тем, не было отмечено каких-либо морфологических изменений, выявляемых МРТ-анализом [40]. Интерпретация этих данных требует большой осторожности, поскольку также имеются данные о неэффективности и даже опасности применения клеточной трансплантации при лечении рассеянного склероза и других дегенеративных заболеваний [44, 55].

Сосудистые заболевания головного мозга – одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации населения пожилого возраста. Заболеваемость инсультом в России составляет 2,5–3,0 случая на 1000 человек в год. Частота мозговых инсультов в популяции лиц старше 50–55 лет увеличивается в 1,8–2,0 раза в каждом последующем десятилетии. Лечебные мероприятия, направленные на восстановление мозгового кровотока и нейропротекцию, дают определенный лечебный эффект на острой стадии заболевания. Медикаментозная терапия отдаленных последствий инсульта в подавляющем большинстве случаев малоэффективна, поскольку не оказывает существенного влияния на репаративные возможности нервной ткани [68].

Имеются сообщения об эффективном применении субарахноидальной клеточной трансплантации в лечении единичных больных с последствиями мозгового инсульта [44, 65]. Описаны случаи эффективного применения сочетания тканевой нейротрансплантации с реваскуляризационной операцией [69]. Опубликованы данные по применению трансплантации культивированных нейтральных клеток в лечении 12 пациентов в возрасте 44–75 лет с давностью мозгового инсульта от 6 месяцев до 6 лет. Отчетливый клинический эффект был получен в 6 случаях. Обращается внимание на безопасность данного вида лечения [70].

В контролируемом исследовании, выполненном в нашей клинике, трансплантационное лечение, включающее в себя субарахноидальные трансплантации фетальных клеток нервной ткани и кроветворной ткани из печени, было проведено 10 пациентам (5 мужчин, 5 женщин) в возрасте от 35 до 56 лет с последствием геморрагического или ишемического инсульта, которые поступали в отделение через 4–24 месяца после цереброваскулярной катастрофы. У всех больных была отмечена стойкая органическая симптоматика в виде нарушений памяти и снижения интеллектуально-мнестических функций. Имели место: гемипарез или гемиплегия (9 пациентов), выраженная сенсомоторная афазия (5 пациентов), а также нарушения статики и координации (4 пациента). У одной пациентки отмечались стойкие дизурические нарушения. До поступления в клинику всем больным проводили полноценную восстановительную терапию, однако ее эффект был несущественным. Контрольная группа была сформирована ретроспективно, случайным образом из 11 больных в возрасте от 45 до 65 лет. Эти больные были сопоставимы с пациентами опытной группы по тяжести мозгового поражения и времени наблюдения. Пациенты обеих групп получали одинаковый комплекс стандартной восстановительной терапии. Согласно полученным данным, после трансплантационного лечения (5 больных клетки трансплантировали однократно, остальным двукратно) у всех пациентов была выявлена положительная динамика, выразившаяся в существенном улучшении психического статуса, повышении силы в конечностях на 1–2 балла, восстановлении речи и нормализации функции тазовых органов. Положительные

сдвиги в неврологическом статусе проявляли себя в течение 2–3 недель после трансплантации и нарастали в течение последующих 30–50 дней. Через 6 месяцев после проведенного лечения в группе исследования был выявлен статистически значимый прирост качества жизни пациентов, тогда как в контрольной группе такого прироста не наблюдалось. За весь период наблюдения серьезных осложнений клеточной терапии зарегистрировано не было [71].

Таким образом, имеющийся относительно небольшой опыт клеточной терапии последствий мозгового инсульта является весьма обнадеживающим. Он создает базовые предпосылки для проведения дальнейших расширенных клинических исследований в этом направлении.

Лечение травматических поражений головного и спинного мозга – еще одна очевидная область приложения клеточных технологий. Черепно-мозговые травмы (ЧМТ) остаются в мире основной причиной смертности и инвалидизации людей молодого возраста. Медикаментозная терапия, включающая в себя нейропротекторы, антиоксиданты, гормоны и препараты, улучшающие мозговое кровообращение имеет у этой категории пациентов весьма ограниченный успех. Применение доказательных подходов показало, что применение многих традиционных терапевтических подходов имеет сомнительную ценность [72].

Недавно нами были представлены результаты ретроспективного клинического исследования применения клеточной терапии в лечении 38 больных с тяжелой ЧМТ, находившихся в состоянии комы II–III степени [73–75]. Проведенная интенсивная терапия позволила стабилизировать сердечно-сосудистую деятельность и дыхание этих больных, однако их сознание не восстанавливалось в течение 5–8 недель. У всех пациентов была высока вероятность формирования долговременного вегетативного статуса. Показаниями к трансплантационному лечению, наряду с клиническими проявлениями дисфункции головного мозга и очевидной неэффективностью традиционного лечения, являлись значительные объективные изменения, выявляемые при МРТ, ЭЭГ и транскраниальной ультразвуковой доплерографии (ТКУЗДГ). В большинстве случаев на МРТ определялись диффузно-атрофические изменения белого и серого вещества мозга. На ЭЭГ отмечалось снижение функциональной активности мозга с исчезновением α -ритма, при ТКУЗДГ – снижение линейной скорости мозгового кровотока в магистральных сосудах мозга и нарушения ауторегуляции кровотока. Контрольная группа была сформирована по парному принципу. Каждому пациенту группы исследования был ретроспективно, случайным образом подобран контрольный пациент со сходными клиническими характеристиками. Пациенты обеих групп получали стандартное лечение примерно в одно и то же время и в одинаковых условиях.

Клеточную суспензию, состоящую из клеток, полученных из незрелых нервных и кровеносных тканей, вводили в субарахноидальное пространство реципиента через спинномозговую прокол. Летальность в контрольной группе составила 45 % (17 случаев), тогда как в группе исследования 5% (2 случая). Хороший исход заболевания, согласно шкале Глазго, был отмечен у 18 (47%) пациентов, получавших клеточную терапию, и ни у одного в контрольной группе. По данным 1,5-летнего наблюдения качество жизни больных, получавших клеточную терапию, значительно превосходило аналогичный контрольный показатель. Серьезных осложнений этого метода лечения зарегистрировано не было. Полученные в этом исследовании данные указывают на целесообразность применения клеточной терапии у больных с тяжелой ЧМТ уже в остром периоде заболевания, когда еще имеется возможность профилактировать развитие в поврежденном мозге необратимых вторичных изменений.

Клеточная технология может быть эффективно использована не только в остром периоде ЧМТ, но и в лечении отдаленных последствий ЧМТ. Известен опыт использования клеточной терапии у 65 пациентов с последствиями боевой травмы головного мозга. Было показано, что такая терапия позволяет значительно уменьшить патологическую выраженность посттравматических исходов и расширить возможности последующей реабилитации [76]. Положительное влияние субарахноидальной нейротрансплантации на реабилитационную коррекцию неврологического статуса больных с последствиями ЧМТ было также отмечено в других исследованиях [40, 65, 77]. Недавно нами были представлены отдаленные результаты клеточной терапии 56 больных (19 женщин, 37 мужчин) в возрасте от 18 до 73 лет с последствиями ЧМТ в виде выраженного психоорганического синдрома [78]. На момент проведения лечения время после травмы не превышало 2 года. У всех пациентов имел место кистозно-слипчивый арахноидит с явлениями атрофии больших полушарий и гидроцефалии. У 23 пациентов имелись субарахноидальные и у 11 – внутримозговые кисты, причем в пяти случаях они были порэнцефалическими. Имело место сочетание явлений внутричерепной гипертензии и нарушений интеллектуально-мнестических функций с очаговой органической симптоматикой. В 10 случаях имел место трудно купируемый генерализованный судорожный синдром. Клеточную суспензию, состоящую из клеток, полученных из незрелых нервных и кровеносных тканей, трансплантировали субарахноидально 16 пациентам однократно, 32 двухкратно и 8 – трехкратно. Клинический эффект разной степени выраженности в виде регресса общемозговых симптомов, снижения экстрапирамидного тонуса и улучшения в психоэмоциональной сфере был отмечен у всех пациентов. У 4 пациентов прекратились эпилептические припадки, что дало возможность полностью отменить антиконвульсанты через 3–4 месяца после проведенного лечения. У остальных больных с эписиндромом в течение 1,5 лет доза антиконвульсантов была снижена в 2–3 раза. Все без исключения пациенты объективно отмечали улучшение. Серьезных побочных эффектов клеточной терапии выявлено не было. Проведенное лечение позволило всем пациентам впоследствии значительно расширить круг реабилитационных мероприятий. В этом же исследовании было установлено, что у части пациентов клеточная терапия приводила к иммунной сенсibilизации по отношению к антигенам донора, выявляемой в тесте подавления миграции лейкоцитов. В то же время, признаков развития системных тканедеструктивных аутоиммунных реакций у пролеченных пациентов обнаружено не было. Опираясь на полученные данные, можно сделать вывод, что клеточная терапия – это относительно безопасный метод лечения, который может быть использован при лечении отдаленных последствий ЧМТ.

Результатом спинальной травмы часто является тяжелая инвалидизация пациента, связанная с потерей чувствительности и двигательной активности ниже уровня повреждения. Регенерации поврежденного спинного мозга у млекопитающих и человека обычно не происходит, поэтому лечение спинальных больных в большинстве случаев не приносит желаемых результатов.

В литературе имеются описания случаев эффективного применения трансплантационной технологии в лечении последствий спинальной травмы [79, 80]. В нашей клинике разработана оригинальная технология лечения спинальной травмы, основанная на трансплантации фетальных клеток непосредственно в место повреждения спинного мозга [81]. Лечение состоит из трех этапов. На первом этапе жизнеспособные клетки помещаются в специальный плазматический сверток, в котором создается микроокружение,

благоприятное для аксонального роста. На втором этапе выполняется операция, обеспечивающая доступ к дефекту спинного мозга. На заключительном этапе сверток с клетками помещается в дефект спинного мозга. Дальнейшее лечение включает в себя субарахноидальные клеточные трансплантации, назначение которых усилить клинический эффект трансплантационного лечения [82]. В настоящее время под нашим наблюдением находятся более 150 пролеченных таким образом пациентов. Согласно предварительным данным, неврологические улучшения разной степени выраженности достигнуты более чем у половины пролеченных пациентов. Обусловленные клеточной терапией ощутимые улучшения неврологического статуса начинают проявляться у пациентов, как правило, не ранее, чем через 6 месяцев после трансплантационного лечения и развиваются постепенно в течение длительного периода времени (3 года и более). Поэтому, имеющиеся у нас данные не являются окончательными. Эффекты трансплантационного лечения являются устойчивыми – случаев их реверсии отмечено не было. Таким образом, клеточная технология открывает новые возможности для эффективного лечения пациентов с последствиями спинальной травмы. Представляется важным, что значительные неврологические улучшения могут быть достигнуты не только у недавно травмированных пациентов, но также у пациентов с давностью заболевания 1,5 года и более, которые с позиций общепринятой медицины являются инкурабельными.

К настоящему времени наша клиника накопила значительный опыт применения клеточной технологии в лечении неврологических расстройств разного генеза. Суммированные результаты лечения 452 пациентов со сроком наблюдения не менее 2 лет представлены в табл. 1. Лечение пациентов проводилось в рамках клинических исследований, одобренных Ученым советом и Этическим комитетом ГУ НИИКИ СО РАМН. От каждого пациента, включенного в исследование, было получено информированное согласие. Перед использованием донорские клетки проходили трехуровневое тестирование на отсутствие вирусных инфекций с использованием иммуноферментного тестирования (в двух разных лабораториях), а также метода полимеразной цепной реакции. Клетки трансплантировались в субарахноидальное пространство пациента через поясничный прокол.

Количество трансплантаций пациенту варьировало от 1 до 4. Пациенты с последствиями травмы спинного мозга подвергались операции, направленной на разрушение спинальной кисты и имплантации в поврежденный участок клеток, помещенных в специальный сгусток.

Субарахноидальная трансплантация клеток обычно хорошо переносится взрослым пациентом. В первые сутки после трансплантации у части больных отмечаются реакции в виде подъема температуры тела до 38,5°C и развития менингизмов. Эти реакции купируются соответствующим медикаментозным лечением. Проведение субарахноидальной клеточной трансплантации у детей требует повышенного внимания в связи с возможностью развития острых энцефалических реакций, купирование которых следует проводить в условиях реанимационной палаты.

Из представленных данных следует, что трансплантация фетальных клеток может быть с достаточно высокой вероятностью эффективной при лечении последствий спинальной травмы, ЧМТ, мозгового инсульта, нейроинфекции и ДЦП. Малая эффективность лечения постгипоксических энцефалопатий может быть связана с обширностью и множественностью очагов поражения. Отмеченные при лечении дегенеративных заболеваний ЦНС (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона) улучшения неврологического статуса носили обычно кратковременный характер. Этот факт можно, по-видимому, объяснить тем, что донорские клетки не способны прервать хронические патологические процессы, лежащие в основе этих болезней.

Таким образом, в свете имеющихся данных можно сделать вывод о целесообразности применения клеточной терапии при лечении неврологических расстройств разного генеза. Обращает на себя внимание многогранность действия трансплантированных клеток, долговременность клинических эффектов и отсутствие отдаленных серьезных побочных явлений. Очевидно, что механизм действия трансплантированных клеток на головной мозг является комплексным. Тем не менее, ведущую роль мы отводим продукции этими клетками нейротрофических факторов, а также медиаторов, стимулирующих неоваскулогенез и улучшающих мозговую гемодинамику. Роль нейротрофических факторов может быть двойной. С одной стороны, они способны стимулировать функциональную активность нервных клеток и активировать,

Результаты трансплантационного лечения неврологических расстройств

Заболевание	Кол-во пациентов	Кол-во трансплантаций	Клинический эффект	
			хороший или удовлетворительный	сомнительный или отсутствует
Детский церебральный паралич	130	320	98 (75%)	32 (25%)
Острая черепно-мозговая травма (кома)	52	93	46 (88%)	6 (12%)
Последствия черепно-мозговой травмы	80	154	70 (90%)	10 (5%)
Последствия мозгового инсульта	17	23	13 (76%)	5 (24%)
Последствия нейроинфекции (клещевой энцефалит, менингоэнцефалит)	11	22	9 (82%)	2 (18%)
Последствия спинальной травмы	132	355	84 (63%)	48 (37%)
Постгипоксическая энцефалопатия	13	37	2 (15%)	11 (85%)
Дегенеративные заболевания (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз)	17	18	1 (6%)	16 (94%)
Всего	452	1022		

таким образом, работу разных отделов мозга, в том числе тех, которые в результате развития заболевания находятся в депрессивном состоянии. С другой стороны, разные типы трансплантированных клеток могут создавать благоприятные условия для роста и миелинизации нервных окончаний и, таким образом, способствовать восстановлению нарушенных в результате развития заболевания нервных коммуникаций. На главенствующую роль продукции нейротрофических медиаторов в механизме лечебного влияния донорских клеток на поврежденный головной мозг косвенно указывает тот факт, что во многих случаях клинические улучшения у пациентов начинают регистрироваться уже с первых дней после клеточной терапии, достигая своего максимума в течение 3–6 месяцев. Вышесказанное не исключает возможную лечебную значимость установления синаптических взаимодействий донорских нейтральных клеток с нейронами реципиента и их участия в проведении нервных импульсов. Такая возможность продемонстрирована в ряде экспериментальных работ [1, 46]. Сложно, однако, представить, чтобы крайне незначительное количество мигрировавших в очаги поражения и прижившихся там донорских

нейронов, могло бы за счет образованных ими новых нервных коммуникаций ощутимо улучшить функциональные возможности поврежденного мозга.

Очевидно, что фетальные клетки в силу своей низкой дифференцированности и высокой пластичности обладают уникальными свойствами, которые могут быть эффективно использованы при лечении многих тяжелых заболеваний. Препятствия на пути их применения носят, в основном, этический характер. Врачей, исследующих возможности клинического применения фетальных клеток, пытаются обвинять в поощрении абортов. Однако, это так же абсурдно, как обвинять трансплантологов в поощрении автокатастроф. Очевидно, что проблема абортов – это, прежде всего, социальная и законодательная, а не только врачебная проблема. С другой стороны, использование фетального материала, получаемого в результате легального прерывания беременности, в лечении тяжелых заболеваний представляется более этичным, чем его простое уничтожение (как это в основном делается в России) или его применение в косметологических целях (как это практикуется в некоторых западных странах).

ЛИТЕРАТУРА:

- Семченко В.В., Еренев С.И., Степанов С.С., Сергиенко Г.Г. Трансплантация незрелой нервной ткани в экспериментальной и клинической неврологии. Омск: ГУИПП «Омский дом печати»; 2000.
- Rao M.S., Mayer-Proschel M. Precursor cells for transplantation. *Prog. Brain Res.* 2000; 128: 273–92.
- Савченко С.А. Восстановительная хирургия спинного мозга при его травматическом повреждении (экспериментально-клиническое исследование): Автореферат дис...канд. мед. Москва; 2005.
- Sasaki M., Honmou O., Akiyama Y. et al. Transplantation of an acutely isolated bone marrow fraction repairs demyelinated adult rat spinal cord axons. *Glia* 2001; 35: 26–34.
- Wu S., Suzuki Y., Kitada M. et al. New method for transplantation of neurosphere cells into injured spinal cord through cerebrospinal fluid in rat. *Neurosci. Lett.* 2002; 318: 81–4.
- Bakshi A., Barshinger A.L., Swanger S.A. et al. Lumbar puncture delivery of bone marrow stromal cells in spinal cord contusion: a novel method for minimally invasive cell transplantation. *J. Neurotrauma* 2006; 23: 55–65.
- Lepore A.C., Bakshi A., Swanger S.A. et al. Neural precursor cells can be delivered into the injured cervical spinal cord by intrathecal injection at the lumbar cord. *Brain Res.* 2005; 1045: 206–16.
- Wenpeng L., Xiaodan J., Xiafei F. et al. Bone marrow stromal cells can be delivered to the site of traumatic brain injury via intrathecal transplantation in rabbits. *Brain Res. Bulletin* 2008 (in press).
- Modo M., Mellodew K., Cash D. et al. Mapping transplanted stem cell migration after a stroke: a serial, in vivo magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2004; 21: 311–7.
- Hamasaki T., Hirakawa K., Toyama K. Electrophysiological and histological study of synaptic connections between lateral geniculate transplant and host visual cortex. *Appl. Neurophysiol.* 1987; 50: 463–4.
- Zhou C.F., Li Y., Morris R.J., Raisman G. Accurate reconstruction of three complementary laminar afferents to the adult hippocampus by embryonic neural grafts. *Neurosci. Res. Suppl.* 1990; 13: S43–53.
- Azanchi R., Bernal G., Gupta R., Keirstead H.S. Combined demyelination plus Schwann cell transplantation therapy increases spread of cells and axonal regeneration following contusion injury. *J. Neurotrauma* 2004; 21: 775–88.
- Nguyen H.M., Alksne H.S.U.J.F., Hatton J.D. Migration of rat neonatal cortical, hippocampal and hypothalamic astrocytes transplanted into neonatal rat cerebrum. *J. Cell Biol.* 1990; 111: 490.
- Smith G.M., Miller R.H. Immature type-1 astrocytes suppress glial scar formation, are motile and interact with blood vessels. *Brain Res.* 1991; 543: 111–2.
- Hatton J.D., Garcia R., Sang H. Migration of grafted rat astrocytes depends on source/target organ. *Glia* 1992; 5: 251–8.
- Baumann N., Gumpel M., Jacque C. et al. Contribution of transplantation techniques to the biology of glial cells. *Multiple Sclerosis Res.* 1989; 11–6.
- Lachapelle F., Gansmuller A., Baulac M. et al. Transplantation of oligodendrocytes in the CNS. *Acta Cytobiol. Morphol.* 1989; 1: 24–30.
- Lu P., Jones L.L., Snyder E.Y., Tuszynski M.H. Neural stem cells constitutively secrete neurotrophic factors and promote extensive host axonal growth after spinal cord injury. *Exp. Neurol.* 2003; 181: 115–29.
- Smith P.M., Blakemore W.F. Porcine neural progenitors require commitment to the oligodendrocyte lineage prior to transplantation in order to achieve significant remyelination of demyelinated lesions in the adult CNS. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12: 2414–24.
- Cicchetti F., Fodor W., Deacon T.W. et al. Immune parameters relevant to neural xenograft survival in the primate brain. *Xenotransplantation* 2003; 10: 41–9.
- Lores-Garcia J.C., Fernandez-Ruiz J., Bermudez-Rattoni R., Tapia R. Correlation between acetylcholine release and recovery of conditioned taste aversion induced by fetal neocortex grafts. *Brain Res.* 1990; 523: 105–10.
- Kopyev O.V., Bragin A.G., Pichkour L.D. Grafting of embryonal brain tissue helps to survival of the rats after severe cranio-cerebral trauma. *Restor. Neurol. and Neurosci.* 1990; 1:139.
- Lyjin A.A., Mering T.A., Victorov I.V. Cultured hippocampal tissue grafts ameliorate the acquisition of conditioned reflex to time in the rats with neurocytotoxic lesion of hippocampal structures. *Proceedings of the Constituent Cong. Int. Soc. for Pathophysiol.*; 1991 May 28–June 1; Moscow, Russia. Abstr.–Kuopio; 1991: 339.
- Kesslak J.P., Walencewicz A., Calin L. et al. Hippocampal but not astrocyte transplants enhance recovery on a forced choice alternation task after kainite lesions. *Brain Res.* 1988; 454: 347–54.
- Lee M.H., Rabe A. Protective effects of fetal neocortical transplants on cognitive function and neuron size in rats with congenital microencephaly. *Behav. Brain Res.* 1998; 90: 147–56.
- Nilsson O.G., Brundin P., Bjorklund A. Amelioration of spatial memory impairment by intrahippocampal grafts of mixed septal and raphe tissue in rats with combined cholinergic and serotonergic denervation of the forebrain. *Brain Res.* 1990; 515: 193–206.
- Bradbury E.J., Kershaw T.R., Marchbanks R.M., Sinden J.D. Astrocyte transplants alleviate lesion induced memory deficits independently of cholinergic recovery. *Neurosci.* 1995; 65: 955–72.
- Cai A., Scarbrough K., Hinkle D.A. et al. Fetal grafts containing suprachiasmatic nuclei restore the diurnal rhythm of CRH and POMC mRNA in aging rats. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: 1764–70.
- Hann F., Eckenrode T.C., Murray M. Habenula and thalamus cell transplants restore normal sleep behaviors disturbed by denervation of the interpeduncular nucleus. *J. Neurosci.* 1992; 12: 3282–90.
- Zhang W., Lee W.H., Triarhou L.C. Grafted cerebral cells in a mouse model of hereditary ataxia express I Gf-I system genes and partially restore behavioral function. *Nat. Med.* 1996; 2: 65–71.
- Tolbert D.L., Heckroth J. Purkinje cell transplants in Shaker mutant rats with hereditary Purkinje cell degeneration and ataxia. *Exp. Neurol.* 1998; 153: 255–67.
- Borlongan C.V., Koutouzis T.K., Poulos S.G. et al. Bilateral fetal striatal grafts in the 3-nitropropionic acid-induced hypoactive model of Huntington's disease. *Cell Transplant.* 1998; 7: 131–5.
- Palfi S., Conde F., Riche D. et al. Fetal striatal allografts reverse cognitive deficits in a primate model of Huntington disease. *Nat. Med.* 1998; 4: 963–6.
- Guzman R., Meyer M., Lovblad K.O. et al. Striatal grafts in a rat model of Huntington's disease: time course comparison of MRI and histology. *Exp. Neurol.* 1999; 156: 180–90.
- Ridley R.M., Baker H.F. Can fetal neural transplants restore function in monkeys with lesion-induced behavioural deficits? *Trends Neurosci.* 1991; 14: 366–70.
- Schwarz S.S., Freed W.J. Brain tissue transplantation in neonatal rats prevents a lesion-induced syndrome of adipisia, aphagia and akinesia. *Exp. Brain Res.* 1987; 65: 449–54.
- Сухих Г.Т. Трансплантация фетальных клеток в медицине: настоящее и будущее. *Бюл. эксп. биол. мед.* 1998; 126 Приложение 1: 3–13.
- Волошин П.В., Грищенко В.И., Черненко В.Г. и др. Предварительная оценка результатов метода трансплантации эмбриональных тканей в неврологии. *Бюл. эксп. биол. мед.* 1998; 126 Приложение 1: 78–9.
- Яблонская М.И., Алферова В.В., Гребенникова Н.Н. и др. Изменение психофизиологических функций у детей раннего возраста с синдромом Дауна

под влиянием терапии фетальными тканями человека. Бюл. эксп. биол. мед. 1998; 126. Прилож. 1: 47–53.

40. Брюховецкий А.С., Ушаков С.О. Клинико-патогенетическое обоснование применения фетальных тканей человека при заболеваниях нервной системы. В кн.: Трансплантация фетальных тканей человека. М.; 1996: 53–6.

41. Брюховецкий А.С., Ушаков С.О. Новые подходы к лечению атаксии-телеагизказии (синдром Луи-Бар) с использованием трансплантации фетальных клеток человека. В кн.: Трансплантация фетальных тканей человека. М.; 1996: 57–9.

42. Берснев В.П., Степанова Т.С., Овечко В.Н. Лечение больных с эпилептическим и цереброорганическим синдромом с использованием метода трансплантации эмбриональной нервной ткани. Материалы V Международного симпозиума "Повреждения мозга". СПб.: 1999. 298–303.

43. Берснев В.П., Степанова Т.С., Овечко В.Н., Лебедев К.З. Метод нейротрансплантации в хирургическом лечении эпилепсии. Бюл. эксп. биол. мед. 1998; 126. Прилож. 1: 147–8.

44. Аникин А.Ю., Древалев О.Н., Акатов О.В. и др. Состояние проблемы применения нейротрансплантационных технологий в клинике. Бюл. эксп. биол. мед. 1998; 126. Прилож. 1: 32–5.

45. Eglitis M.A., Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997; 94: 4080–5.

46. Favcett J.W. Spinal cord repair: from experimental models to human application. Spinal Cord 1998; 36: 811–7.

47. Seledtsov V.I., Taraban V.Y., Seledtsova G.V. et al. Tumor growth inhibitory and natural suppressor activities of murine bone marrow cells: a comparative study. Cell. Immunology 1997; 182: 12–9.

48. Seledtsova G.V., Seledtsov V.I., Samarin D.M. et al. Erythroid cells in immunoregulation: characterization of a novel suppressor factor. Immunol. Lett. 2004; 93: 171–8.

49. Колосов Н.Г., Повещенко О.В., Ефремов А.В. и др. Использование фетальных клеток и тканей в лечении поверхностных ран и трофических язв. Бюл. эксп. биол. мед. 1998; 126. Прилож. 1: 128–9.

50. Моисеев А.Я., Самарин Д.М., Кустов С.М. и др. Опыт применения трансплантационной фетальной терапии в гинекологической практике при лечении рубцово-спаечных процессов. Бюл. эксп. биол. мед. 1998; 126. Прилож. 1: 129–30.

51. Murohara T., Ikeda H., Duan J. et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. J. Clin. Invest. 2000; 105: 1527–36.

52. Селедцов В.И., Кафанова М.Ю., Рабинович С.С. и др. Клеточная терапия детского церебрального паралича. Клеточные технологии в биологии и медицине 2005; 2: 84–8.

53. Кафанова М.Ю., Рабинович С.С., Селедцов В.И. и др. Нейротрансплантация в лечении неврологических расстройств у детей. Материалы 2-й Межрегиональной научно-практической конференции «Клинические аспекты клеточной и тканевой терапии». 2000 27–28 июня; Омск, Россия: 140–2.

54. Рабинович С.С., Селедцов В.И., Тарабан В.Я. и др. Новые возможности лечения неврологического дефицита. Материалы 2-й Межрегиональной научно-практической конференции «Клинические аспекты клеточной и тканевой терапии». 2000 27–28 июня; Омск, Россия: 151–3.

55. Селедцов В.И., Рабинович С.С., Кафанова М.Ю. и др. Клеточная трансплантационная технология в лечении тяжелых неврологических расстройств. Тезисы VI Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 300-летию Санкт-Петербурга и 205-летию Военно-медицинской академии «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». 2003, 22–23 апреля; Санкт-Петербург, Россия. СПб.; 2003: 275–7.

56. Lindvall O. Neural transplantation: a hope for patients with Parkinson's disease. Neuroreport. 1997; 8: 3–10.

57. Бехтерева Н.П., Гилерович Е.Г., Гурчин Ф.А. и др. О трансплантации эмбриональной нервной ткани в лечении паркинсонизма. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1990; 90: 10–3.

58. Ченкели С.А., Шрамка М. Аллотрансплантация эмбриональной ткани при паркинсонизме. Материалы III междунар. тбилисского симпозиума «Функциональная нейрохирургия» 1990 28–30 мая; Тбилиси; 1990: 303–4.

59. Molina H. Neurotransplantation in parkinson's disease – the Cuban experience. Restor. Neurol. Neurosci. 1990; 1: 164.

60. Hitchcock E.R., Kenny B.G., Clough C.G. et al. Stereotactic implantation of fetal mesencephalon. Stereotactic and Funct. Neurosurgery 1990; 54: 282–9.

61. Шрамка М., Раттай М., Ратай И. и др. Результаты клинической нейротрансплантации эмбриональной ткани при болезни Паркинсона. Вопросы нейрохирургии 1993; 1: 15–6.

62. Савельев С.В., Лебедев В.В., Войтына С.В. и др. Трансплантация фетальной и ксеногенной нервной ткани при болезни Паркинсона. Бюл. эксп. биол. мед. 1994; 117: 369–72.

63. Лебедев В.В., Войтына С.В., Савельев С.В. и др. Стереотаксическая деструкция вентролатерального ядра таламуса в сочетании с трансплантацией фетально-ксеногенной ткани при болезни Паркинсона. Вопросы нейрохирургии 1995; 3: 3–5.

64. Lindvall O. Neural transplantation: a hope for patients with Parkinson's disease. Neuroreport. 1997; 8: 3–10.

65. Миронов Н.В., Шмырев В.И., Бугаев В.С., Аникин А.Ю. Применение нейротрансплантации фетальных клеток головного мозга человека в лечении некоторых неврологических заболеваний. В кн.: Трансплантация фетальных тканей человека. Москва; 1996: 50–2.

66. Миронов Н.В., Шмырев В.И., Бугаев В.С. и др. Комплексное лечение пациентов с паркинсонизмом с использованием живых фетальных тканей. Бюл. эксп. биол. мед. 1998; 126. Прилож. 1: 63–71.

67. Kolata G. Clues to Alzheimer's disease emerge. Science. 1983; 219: 941–2.

68. Гусев Е.И. Проблемы инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова 2003; 9: 3–7.

69. Зозуля Ю.А., Цимейко О.А., Цымбалюк В.И. и др. Аллотрансплантация эмбриональной нервной ткани в сочетании с ревазуляризационными операциями в восстановительном лечении больных ишемическим инсультом. Нейрохирургия 199; 24: 36–40.

70. Kondziolka D., Wechsler L., Goldstein S. et al. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. Neurology 2000; 55: 565–9.

71. Рабинович С.С., Селедцов В.И., Банул Н.В. и др. Клеточная терапия мозгового инсульта. Клеточные технологии в биологии и медицине 2005; 1: 25–8.

72. Maas A.I.R., Dearden M., Servadei F. Et al. Current recommendations for neurotrauma. Curr. Opin. Crit. Care. 2000; 6: 281–92.

73. Рабинович С.С., Селедцов В.И., Астраков С.В. и др. Клеточная терапия в системе реанимации больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Вестник интенсивной терапии. 2004; 4: 24–7.

74. Seledtsov V.I., Rabinovich S.S., Parlyuk O.V. et al. Cell transplantation therapy in reanimating severely head-injured patients. Biomed. Pharmacother. 2005; 59: 415–20.

75. Селедцов В.И., Рабинович С.С., Парлюк О.В. и др. Клеточная терапия коматозных состояний. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2006; 3: 146–9.

76. Гайдар Б.В., Брюховецкий А.С., Шумаков В.И. Результаты и перспективы применения трансплантации клеток нервной ткани человека при боевой травме мозга. Бюл. эксп. биол. мед. 1998; 126. Прилож. 1: 133–4.

77. Носов А.Т., Зозуля Ю.А., Цымбалюк В.И. и др. Влияние трансплантации эмбриональной нервной ткани (ЭНТ) и суспензии клеток эмбриональной нервной ткани (СК ЭНТ) на морфофункциональное состояние головного мозга после тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Макро- и микроуровни организации мозга в норме и патологии: Матер. симпозиума. М.: НИИ мозга РАМН, 1992: 112.

78. Селедцов В.И., Рабинович С.С., Кащенко Э.А. и др. Иммунологические и клинические аспекты применения клеточной терапии в лечении последствий черепно-мозговой травмы. Клеточные технологии в биологии и медицине 2006; 1: 12–4.

79. Катунян П.И., Морозов В.Я., Круглов Н.А. Трансплантация в лечении травматического повреждения спинного мозга. Материалы III междунар. тбилисского симпозиума «Функциональная нейрохирургия». Тбилиси; 1990: 138–9.

80. Брюховецкий А.С. Трансплантация нервных клеток и тканевая инженерия мозга при нервных болезнях. М.: ЗАО «Нейровита»; 2003.

81. Рабинович С.С., Селедцов В.И., Самарин Д.М. Средство для лечения последствий травмы спинного мозга. Патент на изобретение РФ. 2007. № 2290939.

82. Rabinovich S.S., Seledtsov V.I., Poveschenko O.V. et al. Transplantation treatment of spinal cord injury patients. Biomed. Pharmacother. 2003; 57: 428–33.

Поступила 03.12.2007