УДК 617.51+616.831]-001-036.17-06-08-018.82

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ НЕЙРАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОБОНЯТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ В ТЕРАПИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ (ОБЗОР)

[1]Балябин А.В., [1,2,3]Мухина И.В.

[1]ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: info@nniito.ru, mukhinaiv@mail.ru;
[2]Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород;
[3]Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород

В обзоре приведен анализ литературных данных, посвященных проблеме использования методов регенеративной медицины для терапии последствий черепно-мозговых травм. Особое внимание уделено исследованиям, посвященным изучению способности нейральных стволовых клеток обонятельного эпителия дифференцироваться в нейрональном и глиальном направлении в зависимости от условий специализированных ниш головного мозга. Показано, что обонятельный эпителий является уникальным источником аутологичных нейральных стволовых клеток для нейротрансплантации при травмах мозга. Подчеркивается преимущество терапевтического использования трансплантации нейральных стволовых клеток обонятельной выстилки. Остаются нерешенными множество вопросов по методикам применения трансплантации аутологичных нейральных стволовых клеток обонятельного эпителия, требующих дальнейшего изучения.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейральные стволовые клетки, обонятельный эпителий, регенеративная медицина

TRANSPLANTATION OF AUTOLOGOUS NEURAL STEM CELLS OF THE OLFACTORY EPITHELIUM IN THE TREATMENT EFFECTS SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY (REVIEW)

[1]Balyabin A.V., [1,2,3]Mukhina I.V.

[1]Federal State Budgetary Institution «Privolzhsky Federal Research Medical Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, e-mail: info@nniito.ru, mukhinaiv@mail.ru;
[2]Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;
[3]Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhny Novgorod

The review contains the analysis of literature data devoted to the use of techniques of regenerative medicine for the treatment of consequences of traumatic brain injury. Special attention is paid to the studies devoted to the study of the ability of neural stem cells of the olfactory epithelium to differentiate into neuronal and glial direction depending on the specialized niches of the brain. It is shown that the olfactory epithelium is a unique source of autologous neural stem cells for neurotransplantation in brain injuries. An advantage of therapeutic use of transplantation of neural stem cells from the olfactory mucosa is emphasized. A lot of questions on the methods of application of autologous neural stem cells the olfactory epithelium require further investigation.

Keywords: traumatic brain injury, neural stem cells, olfactory epithelium, regenerative medicine

Проблема лечения тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) по-прежнему остается высоко актуальной и социально значимой, так как в большинстве случаев такая травма приводит к инвалидизации, особенно среди лиц молодого возраста. Как известно, степень неврологического дефицита при ЧМТ определяется двумя основными факторами: первичным механическим повреждением, включающим в себя гибель клеток и некроз тканей независимо от биологических факторов, и вторичным воздействием, связанным с активацией воспаления, ишемией тканей, апоптозом клеток. Эти вторичные поражения представляют собой основную мишень для развития новых терапевтических подходов [17]. Пациенты, выжившие после тяжелой травмы головного мозга (ТГМ), нуждаются в интенсивной терапии. Выборочная стимуляция экспрессии некоторых генов (например генов нейротрофических факторов) и активация репарационных процессов, таких как нейрогенез и синаптогенез, могут способствовать репаративному ремоделированию нервной ткани и частичному улучшению поведенческих и когнитивных функций [8]. Отсутствие существенных успехов в эффективности медикаментозной терапии [45], резко ограниченные собственные резервные возможности головного мозга в отношении восстановления нервных клеток вызывают высокий научный интерес к изучению фундаментальных механизмов повреждения мозга и разработке принципиально новых методов лечения тяжелой ЧМТ [19].

Сформулированы ряд преимуществ клеточной терапии перед фармакотерапией:

– трансплантаты способствуют анатомической реконструкции поврежденной ткани;

– клетки, содержащиеся в трансплантате, могут образовывать функциональные связи с тканью реципиента;

– клетки в трансплантате могут продуцировать большое количество различных нейротрофинов и ростовых факторов в физиологических концентрациях, необходимых для регенерации нервной ткани [16];

– экзогенные клетки стимулируют собственные клетки реципиента к продуции нейротрофинов и ростовых факторов [29];

– взаимодействия собственных нейронов и глиальных клеток реципиента с трансплантированными клетками динамичны и зависимы от микроокружения;

– трансплантированные клетки могут мигрировать в зону повреждения [46];

– некоторые типы клеток при трансплантации могут снижать интенсивность воспалительной реакции в зоне повреждения [49].

Одним из наиболее перспективных методов может стать трансплантация аутологичных нейральных стволовых клеток. В настоящее время известно, что нейральные стволовые клетки (НСК) обладают способностью индуцировать нейропротекцию, одновременно подавляя воспалительный процесс, в результате чего поврежденные ткани восстанавливают нарушенную в результате механической травмы функцию выживших клеток мозга, причем механизм действия стволовых клеток остается до конца не известным. Первые клинические исследования трансплантации стволовых клеток пациентам с последствиями черепно-мозговой и позвоночно-спинномозговой травмы показали не только клиническую эффективность, но и иммунологическую безопасность метода [6, 7].

Нейральные стволовые клетки

Нейральные стволовые клетки относятся к группе тканеспецифичных или региональных стволовых клеток. Они обладают характеристиками самоподдерживающейся популяции клеток, которые при дифференцировке способны давать нейроны и клетки глии [2]. В исследовании на крысах установлено, что в субвентрикулярной зоне (SVZ) латеральных желудочков мозга имеются пролиферирующие клетки, формирующие популяцию нейробластов, которые мигрируют по ростральному миграционному пути в обонятельную луковицу и дифференцируются во вставочные нейроны [18]. Обнаружена связь пролиферации и дифференцировки СК с функциональными состояниями мозга. Длительный стресс подавляет их пролиферацию, в то время как такие патологические процессы, как ишемическое повреждение, травма и эпилепсия, могут активировать деление НСК в своих нишах [26, 47]. В эмбриональном мозге очень много НСК, в то время как во взрослом их число невелико и уменьшается с возрастом [33].

Открытие НСК дало новый импульс исследованиям в области регенерации и заместительной терапии в центральной нервной системе (ЦНС). Вейс и Рейнольдс в исследованиях, проведенных в 90-х годах прошлого века, установили, что эти клетки можно выделить из дифференцированного мозга и размножить в специальных средах (без сыворотки с факторами роста EGF и FGF2) *in vitro [*39]. В этих условиях в культурах образуются флотирующие клеточные агрегаты шарообразной формы, которые были названы нейросферами.

Для трансплантации обычно используют суспензию клеток, полученную при ферментативной диссоциации нейросфер, иногда цельные нейросферы, которые стереотаксически инъецируют в соответствующую область ЦНС реципиента. Часто для удержания диссоциированных клеток (в частности при локальных травмах головного и спинного мозга) их помещают в гели или микроносители (scaffolds) [1]. Количество клеток для трансплантации варьирует от нескольких тысяч до миллиона в объеме 2-3 мкл.

С использованием разнообразных морфологических методов были получены данные, что культивированные НСК могут переживать при аллотрансплантации в постнатальный или взрослый мозг в течение 15 месяцев [28]. Они способны мигрировать по тканям головного и спинного мозга реципиента, дифференцироваться в основные клеточные фенотипы ЦНС и устанавливать синаптические связи [21, 36]. Предпочтительными путями миграции служат волоконные тракты, сосуды и капилляры. Механизмы, которые регулируют направленную миграцию НСК, еще мало изучены, однако известно, что в них принимают участие нейротрофические, ростовые и провоспалительные факторы, которые экспрессируются в зоне травмы мозга [13, 24]. Использование широкого спектра поведенческих и функциональных тестов выявило, что у реципиентов с трансплантируемыми НСК улучшаются когнитивные функции (на модели ишемии и травмы мозга) и продолжительность жизни (на моделях генетических метаболических болезней). Восстановление функций возможно за счет

интеграции трансплантированных клеток в областях повреждения и стимуляции компенсаторно-восстановительных процессов в патологически измененных клетках реципиента. Интересно, что культивированные НСК оказывают не только нейропротективное влияние, но и индуцируют противовоспалительное действие [27, 37].

Относительная доступность ткани носовых раковин по сравнению с другими источниками нейральных стволовых клеток дает возможность получить достаточное количество биоматериала, содержащего стволовые клетки, накопить их и использовать как для научно-исследовательских целей, так и для клеточной терапии. Было установлено, что рецепторные нейроны обонятельного эпителия постоянно, в течение всей жизни млекопитающих, погибают по механизмам апоптоза и замещаются вновь образующимися клетками того же типа. Клетки обонятельного эпителия, характеризующиеся фенотипическими и имуноцитохимическими признаками астроцитов и Шванновских клеток, продуцируют комплекс нейроростовых факторов и молекул клеточной адгезии, что и определяет их способность стимулировать, например, рост регенерирующих аксонов.

Анатомия и физиология обонятельного эпителия

Обонятельный эпителий (ОЭ) – это периферический рецепторный отдел обонятельной системы, составляющий относительно небольшую часть слизистой оболочки носа и локализованный в верхних носовых ходах и верхних отделах носовой перегородки [4]. Клеточная структура обонятельного эпителия имеет сходное строение у всех млекопитающих, а площадь определяется значением обонятельной функции у различных представителей класса млекопитающих (у человека равна 5-10 см², в то время как у собак составляет 170 см²). Слизистая оболочка обонятельной области формируется собственно обонятельным эпителием (olfactory epithelium) и базальной пластинкой (lamina propria) – слоем рыхлой соединительной ткани, расположенным ниже эпителия. Обонятельный эпителий является псевдомногослойным нейроэпителием и содержит единственный тип нейронов – биполярные нейроны обонятельных рецепторов (olfactory receptor neurons – ORN) [20].

Кроме нейрональных клеток выделяют базальные клетки, характеризующиеся высокой метаболической активностью, и обкладочные нейроэпителиальные клетки (olfactory ensheathing cells – OECs), которые находятся в базальной пластинке и защищают аксоны ORN, проходящие из обонятельного эпителия к обонятельной луковице. OECs проявляют определенное фенотипическое сходство с эмбриональными Шванновскими клетками, но имеют некоторые функциональные различия. Они не относятся к стволовым, однако могут постоянно поддерживать аксональную регенерацию нейронов обонятельных рецепторов, а также ремиелинизацию демиелинизированных аксонов [40].

Базальные клетки в свою очередь состоят из двух отдельных клеточных типов: горизонтальные (horizontal basal cells – HBC) и шаровидные (globose basal cells – GBC). HBC находятся наиболее базально в обонятельном эпителии, напрямую прикреплены к lamina propria, формируя хемидесмосомы. Они отличаются более темной окраской цитоплазмы и уплощенной формой, содержат значительное количество свободных цитоплазматических рибосом и слои тонофиламентов. Шаровидные базальные клетки лежат непосредственно выше слоя HBC, имеют круглую или овальную форму, более светлый и меньший цитоплазматический матрикс. По сравнению с горизонтальными базальными клетками у них меньше тонофиламентов, значительное количество гранулярного эндоплазматического ретикулума и заметный комплекс Гольджи [43]. Популяция шаровидных базальных клеток – это дочерние клетки, вступившие на путь дифференцировки, делящиеся более часто, чем стволовые, но обладающие ограниченным пролиферативным потенциалом, содержат подкласс непосредственных нейрональных предшественников (GBCinp) [44].

В настоящее время для идентификации шаровидных базальных клеток используют моноклональные антитела [22]. Эксперименты с меченым аналогом тимидина выявили наличие в популяции GBC прямых предшественников нейронов ORN, что в дальнейшем было подтверждено иммунохимически наличием в ней клеток, положительных для ранних маркеров дифференцировки нейронов, таких как Mash1 и Neurogenin1 [12, 42]. Ретровирусное исследование клеточных линий показало, что ORN происходят из GBC, но не из HBC, что привело к модели, считающей, что стволовые клетки, порождающие ORNs, проживают в популяции GBC, и что HBC находятся за пределами происхождения ORN [23]. Однако наличие клеток, полученных из HBC во взрослом состоянии, и создание крупных кластеров из HBC при истощении зрелых ORN подтверждает наличие долгоживущих мультипотентных прогениторов в популяции HBC, которые поддерживают в нор-

мальном состоянии обонятельный эпителий как в норме, так при его восстановлении после травмы. Поскольку подавляющее большинство клеток, полученных из HBC, были нейрональными, высказано предположение, что и в нормальном и в травмированном обонятельном эпителии основным направлением деятельности HBC является производство GBC и в конечном итоге ORN [25].

Впервые обкладочные нейроэпитальные клетки из обонятельной области слизистой оболочки носа взрослого человека были выделены Roisen F. с соавторами в 2001 году из биоптатов после септопластики и турбинэктомии [41]. В 2004 году Zhang X. также сумел получить нейрональные стволовые клетки из обонятельной области слизистой оболочки носа [52]. В том же году Carter и Chen показали возможность дифференцировки клеток базального слоя обонятельного эпителия в нейрональном направлении [14, 15].

Обонятельный эпителий у человека составляет около 10 см², что позволяет получать биоптаты размером 3x5 или 2x10 мм² от одного пациента без ущерба для обоняния [3, 34]. Последнее обстоятельство определяется также его способностью к восстановлению после повреждения. Явление гибели и регенерации обонятельного эпителия, впервые описанное в начале 40-х годов прошлого столетия, было подтверждено в последующих исследованиях [43]. Продолжительность жизни ОРН составляет 4-6 недель, после чего эти клетки погибают по механизмам апоптоза. Погибшие ОРН замещаются клетками того же типа, начало которым дают шаровидные и горизонтальные стволовые клетки, расположенные в глубоких отделах.

Стволовые клетки в развивающемся и зрелом ОЭ находятся в состоянии постоянного митотического деления, в результате чего формируются прогениторные клетки, которые в процессе миграции в поверхностные слои ОЭ проходят несколько последовательных стадий дифференциации. Этим обусловлено то, что ОЭ содержит гетерогенную популяцию клеток, включающих: зрелые обонятельные нейроны, опорные клетки, цитокератин-позитивные горизонтальные и цитокератин-негативные шаровидные стволовые клетки, первичные прогениторные клетки, вторичные прогениторные клетки – прямые нейрональные предшественники. Деление стволовых клеток и последовательные стадии их трансформации в зрелые ОРН находятся под контролем сигнальных молекул и факторов транскрипции, которые экспрессируются в эмбриональном развитии ОЭ и в постнатальном периоде при естественной гибели ОРН, а также в случае травматического или цитотоксического повреждения ОЭ. Прямыми предшественниками формирования ОРН служат шаровидные стволовые клетки, которые формируют также опорные клетки ОЭ. Митотически активные горизонтальные стволовые клетки образуют гетерогенную популяцию, включающую две субпопуляции – субпопуляцию предшественников нейрональных/опорных клеток и субпопуляцию обкладочных глиальных клеток обонятельного нерва.

В последние годы были получены длительноживущие культуры глиальных, стволовых и прогениторных клеток обонятельной выстилки человека, выделенной при интраоперационных биопсиях [32, 35], а также при аутопсии спустя 6-18 ч. Эти стволовые и прогениторные клетки мультипотентны и способны дифференцироваться в нейрональные и глиальные фенотипы *in vitro*, в процессе регенерации ОЭ и при трансплантации.

С начала 80-х годов прошлого столетия и по настоящее время выполнено большое число экспериментальных исследований, в которых было показано, что трансплантация культивированных клеток ОЭ в очаг повреждения головного и спинного мозга стимулирует регенераторный рост и миелинизацию аксонов поврежденных спинальных трактов и сопровождается частичным восстановлением нарушенных моторных и сенсорных функций. Лежащий в основе этих процессов регенераторный потенциал клеток ОЭ определяется их способностью продуцировать комплекс нейротрофических факторов – фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), а также белки внеклеточного матрикса (ламинин, фибронектин, коллаген 4-го типа) и молекулы адгезии нервных клеток (N-CAM, PSA-NCAM). Существенными свойствами клеток ОЭ является также их способность подавлять активацию астроцитов, формирующих глиомезодермальный рубец, стимулировать миграцию шванновских клеток и рост кровеносных сосудов в очаг повреждения спинного мозга, что обеспечивает оптимальные условия роста и миелинизации регенерирующих аксонов спинальных трактов [11, 38, 50].

В исследованиях также отмечено, что, несмотря на ограниченность количества и протяженности роста регенерирующих аксонов за пределами очага повреждения и трансплантации, трансплантированные обонятельные клетки способствуют

улучшению функционирования локальных нейронных сетей в области травмы головного и спинного мозга и восходящих путей к сенсомоторной коре [48]. В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что для достижения максимального терапевтического эффекта трансплантации необходимо использовать комплекс клеток, содержащихся в обонятельной выстилке, включающих: фибробласты, астроциты, Шванновские клетки, мультипотентные стволовые и прогениторные клетки ОЭ [9, 10].

Определенное преимущество терапевтического использования трансплантации глиальных и нейральных стволовых и прогениторных клеток обонятельной выстилки состоит в том, что эти клетки можно получать в достаточном количестве методами малоинвазивной интраназальной биопсии для аутологической трансплантации, которая исключает иммунное отторжение трансплантата, не требует применения иммуносупрессоров и, наконец, предупреждает опасность переноса вирусных инфекций и генетических дефектов, которая может сопутствовать аллотрансплантации [30].

Нейротрансплантация клеток обонятельной выстилки при моделировании черепно-мозговой травмы в эксперименте

Liu исследовал эффект совместной пересадки нейральных стволовых клеток с клетками обонятельного эпителия на неврологическое поведение крыс, подвергнутых черепно-мозговой травме [31]. После механической ЧМТ производилась оценка неврологических функций по модифицированной шкале тяжести неврологических нарушений (neurological severity score). Полученные результаты свидетельствовали, что изолированная или комбинированная трансплантация нейральных стволовых клеток и клеток обонятельного эпителия приводили к заметным уменьшениям баллов NSS, означая значительное улучшение неврологических функций, а микроскопическое исследование подтвердило, что привитые клетки могут выжить и прижиться вокруг места травмы. Причем при совместной трансплантации нейрональных стволовых клеток с клетками обонятельного эпителия число выживших стволовых клеток в 3,4 раза выше по сравнению с изолированной трансплантацией. В данном исследовании указаны возможные синергетические механизмы совместной трансплантации: повышенная выживаемость нейрональных стволовых клеток; секреция многочисленных факторов роста, приводящих к формированию новых синаптических щелей и антиапоптозу; образование обонятельным эпителием «мостиков» для роста аксонов и миелинизации; регуляция экспрессии цитокинов со снижением их уровня, приводящая к защите нейронов от апоптоза через противовоспалительный механизм. Данное исследование впервые демонстрирует оптимальный эффект совместной трансплантации, что может рассматриваться как новая стратегия при лечении тяжелой ЧМТ.

Похожие выводы сделаны в исследовании Wang с соавторами [51]: совместная трансплантация обонятельного эпителия позволяет эффективно улучшать неврологический дефицит у крыс при ЧМТ. Базовым механизмом нейропротекции и регенерации, по данным авторов, является подавление апоптоза.

Клинические наблюдения

Современным исследованием применения клеточной трансплантации является публикация Парлюка О.В. о результатах лечения 38 пострадавших с тяжелой ЧМТ, поступивших в клинику в коме и имевших признаки формирования вегетативного состояния на фоне стабильных витальных функций [5]. Суспензию из малодифференцированных нейральных клеток вводили интратекально, через спинномозговой прокол. Группа контроля состояла из 38 пациентов и была клинически сопоставима с группой исследования. Исходы лечения оценивали по шкале Карновского, индексу Бартела и шкале исходов Глазго.

В группе исследования благоприятный исход был отмечен у 33 пациентов (86,8 %), причем хороший функциональный результат отмечался в 18 (47 %) случаях, а удовлетворительный – в 15 (40 %) случаях. Летальность составила – 5 % (2 пациента), неудовлетворительный функциональный результат получен у 3 (8 %) пациентов.

В группе контроля благоприятный исход наблюдался лишь в 15 случаях (39,5 %), при этом хороших функциональных исходов не наблюдалось совсем. Летальность в клинике составила 10 % и еще 8 % – в течение последующих полутора лет. Через 1,5 года после травмы оценивалось качество жизни пациентов по шкале Карновского. В группе исследования оно составило 75,8 балла, против 39 баллов в группе контроля.

Таким образом, получены статистически достоверные данные о положительном влиянии клеточной трансплантации на качество функциональной реабилитации пациентов, находившихся в коматозном состоянии вследствие полученной тяжелой ЧМТ.

Заключение

Проведенный анализ литературных данных показал способность нейральных стволовых клеток обонятельного эпителия дифференцироваться в нейрональном и глиальном направлении. В зависимости от условий культивирования в специализированных нишах возможно получение из него нейронов различного типа. Все это делает прогениторы обонятельного эпителия уникальным источником аутологичных нейральных клеток для трансплантации при травмах головного и спинного мозга. Нейральные стволовые и прогениторные клетки обонятельной выстилки можно получать в достаточном количестве методами малоинвазивной интраназальной биопсии для аутологической трансплантации, которая исключает иммунное отторжение трансплантата, не требует применения иммуносупрессоров и, наконец, предупреждает опасность переноса вирусных инфекций и генетических дефектов, которая может сопутствовать аллотрансплантации. Наряду с этим существует некоторая неоднозначность в оценке как клеток-претендентов на роль мультипотентных прогениторов во взрослой обонятельной слизистой оболочке, так и их взаимосвязи друг с другом в процессах регенерации. Остаются нерешенными множество вопросов по методикам применения трансплантации аутологичных нейральных стволовых клеток обонятельного эпителия, требующих дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Багратаствили В.Н., Антонов Е.Н., Королева А., Попов В.К., Тимашев П.С., Миронов А.В., Чичков Б.Н., Ведунова М.В., Шишкина Т.В., Митрошина Е.В., Сахарнова Т.А., Мухина И.В. Разработка пористых полимерных матриксов-носителей для нейротрансплантатов// Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма: в 2-х т./ под ред. М.В. Угрюмова. – М.: Научный мир, 2014. Т. 2, ч. 4, гл.3. С. 806–833.

2. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Т. 2/под ред. М.А. Пальцева. – М.: Медицина: Шико, 2009. – 456 с.

3. Викторов И.В., Савченко Е.А., Чехонин В.П. Спонтанная нейральная дифференциация стволовых клеток в культуре обонятельного эпителия человека // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2007. – № 4. – С. 183–188.

4. Обухова Л.М., Мухина И.В. Роль базальных клеток обонятельного эпителия в нейрогенезе // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 49–55.

5. Парлюк О.В., Селедцов В.И., Рабинович С.С., Селедцова Г.В., Астраков С.В., Ярохно В.И., Козлов В.А. Результаты клеточной терапии, примененной в системе интенсивного лечения травматических ком// Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 51–56.

6. Рабинович С.С., Селедцов В.И., Астраков С.В., Парлюк О.В., Селедцова Г.В., Самарин Д.М., Повещенко О.В. Клеточная терапия в системе реанимации больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Вестн. интенсив. терапии. – 2004. – № 4. – С. 24–27.

7. Селедцов В.И., Белогородцев С.Н., Парлюк О.В., Селедцова Г.В., Рабинович С.С. Иммунологические и клинические аспекты применения клеточной терапии в лечении последствий черепно-мозговой травмы // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2006. – № 1. – С. 12–14.

8. Ярыгин К.Н., Семченко В.В., Ерениев С.И., Ярыгин В.Н., Степанов С.С., Дыгай А.М., Петровский Ф.И., Лебедев И.Н. Регенеративная биология и медицина. Книга II. Клеточные технологии в терапии болезней нервной системы / под ред. В.Н. Ярыгина, В.П. Пузырева, К.Н. Ярыгина, В.В. Семченко. Екатеринбург; Москва; Омск; Томск; Ханты-Мансийск: Омская обл. типография, 2015. – 360 с.

9. Andrews M., Stelzner D. Evaluation of olfactory ensheathing and schwann cells after implantation into a dorsal injury of adult rat spinal cord // J. Neurotrauma. 2007. Vol. 24. P. 1773–1792.

10. Ao Q., Wang A.J., Chen G.Q. Combined transplantation o f neural stem cells and olfactory ensheathing cells for the repair of spinal cord injuries // Med. Hypotheses. 2007. Vol. 69. P. 1234–1237.

11. Bamett S.C., Riddell J.S. Olfactory ensheathing cells (OECs) and the treatment of CNS injury: advantages and possible caveats // J. Anat. 2004. Vol. 204. P. 57–67.

12. Beites C.L., Kawauchi S, Crocker C.E., Calof A.L. Identification and molecular regulation of neural stem cells in the olfactory epithelium// Exp. Cell Res. 2005. Vol. 306, № 2. P. 309–316.

13. Capone C., Frigerio S., Fumagalli S., Gelati M., Principato M.C., Storini C., Montinaro M, Kraftsik R., De Curtis M., Parati E., De Simoni M.G. Neurosphere-derived cells exert a neuroprotective action by changing the ischemic microenvironment//PLoSONE. 2007. Vol. 18, № 2. P. 373.

14. Carter L.A., MacDonald J.L., Roskams A.J. Olfactory horizontal basal cells demonstrate a conserved multipotent progenitor phenotype // J. Neurosci. 2004. Vol. 24. P. 5670–5683.

15. Chen X., Fang H., Schwob J. Multipotency of purified, transplanted globose basal cells in olfactory epithelium // J. Comp. Neural. 2004. Vol.469. P. 457–474.

16. Chen X., Katakowski M., Ki Y. Human bone marrow stromal cell cultures conditioned by traumatic brain tissue extracts: growth factor production // J. Neurosci. Res. 2002. Vol. 69, № 5. P. 687–691.

17. Cheng G., Kong R.H., Zhang L.M., Zhang J.N. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeuticstrategies// Br. J. Pharmacol. 2012. Vol. 167. P. 699–719.

18. Colucci-D,Amato L., Porzio U. Neurogenesis in adult CNS: from demial to opportunities and challenges for therapy// BioEssays. 2008. Vol. 30, № 2. P. 135–145.

19. Dobrowolski S., Lepski G. Stem cells in traumatic brain injury// Am. J. Neuroscience. 2013. Vol. 4, № 1. P. 13–24.

20. Duggan C.D., Ngai J. Scent of a stem cell// Nat. Neurosci. 2007. Vol. 10, № 6. P. 673–674.

21. Englund U., Bjorklund A., Wictorin K, Lindvall O., Kokaia M. Grafted neural stem cells develop into functional pyramidal neurons and integrate into host cortical circuitry // PNAS. 2002. Vol. 99, № 6. P. 17089–17094.

22. Goldstein B.J., Schwob J.E. Analysis of the globose basal cell compartment in rat olfactory epithelium using GBC-1, a new monoclonal antibody against globose basal cells// J. Neurosci. 1996. Vol. 16, № 12. P. 4005–4016.

23. Huard J.M, Youngentob S.L, Goldstein B.J, Luskin M.B, Schwob J.E. Adult olfactory epithelium contains multipotent progenitors that give rise to neurons and non-neural cells// J. Comp. Neurol. 1998. Vol. 400. P. 469–486.

24. Imitola J., Raddassi K., Park K. Directed migration o f neural stem cells to sites of CNS injury by the stromal cell-derived factor la / /PNAS. 2004. Vol. 101, № 52. P. 18117–18122.

25. Iwai N., Zhou Z., Roop D.R., Behringer R.R. Horizontal basal cells are multipotent progenitors in normal and injured adult olfactory epithelium// Stem cells. 2008. Vol. 26, № 5. P. 1298–1306.

26. Kokaia Z., Lindvall O. Neurogenesis aster ischaemic brain insults // Curr. Opin. Neurobiol. 2003. Vol. 13, № 1. P. 127–132.

27. Lee J.P., Jeyakumar M., Gonzales R. Stem cells act through multiple mechanisms to benefit mice with neurodegenerative metabolic disease // Nat. Med. 2007. Vol. 13, № 4. P. 439–447.

28. Lepore A.C., Neuhuber B., Connors T.M., Han S.S., Liu Y., Daniels M.P., Rao M.S., Fischer I. Long-term fate of neural precursor cells following transplantation into developing and adult CNS // Neuroscience. 2006. Vol. 139, № 2. P. 513–530.

29. Li Y., Chen J., Chen X.G., Wang L., Gautam S.C., Xu Y.X., Katakowski M., Lu M., Janakiraman N., Chopp M. Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: neurotrophins and functional recovery // Neurology. 2002. Vol. 59. P. 514-523.

30. Lima C., Pratas-Vital J., Escada P. Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: A pilot clinical study // J. Spinal Cord Med. 2006. Vol. 29. P. 91–203.

31. Liu S.J., Zou Y., Belegu V., Lv L.Y., Lin N., Wang T.Y., McDonald J.W., Zhou X., Xia Q.J., Wang T.H. Co-grafting of neural stem cells with olfactory en sheathing cells promotes neuronal restoration in traumaticbrain injury with an anti-inflammatory mechanism// J. Neuroinflammation. 2014. Vol.11. P. 66. doi: 10.1186/1742-2094-11-66.

32. Marshall C.T., Lu C., Winstead W. The therapeutic potential of human olfactory-derived stem cells // Histol. Histopathol. 2006. Vol. 21. P. 633–643.

33. Maslov A.Y., Barone T.A., Plukett R.J., Pruitt S.C. Neural stem cell detection, characterization, and age-related changes in the subventricular zone o f mice // J. Neurosci. 2004. Vol. 18, № 24. P. 1726–1733.

34. Miedzybrodzki R., Tabakow P., Fortuna W., Czapiga B., Jarmundowicz W. The olfactory bulb and olfactory mucosa obtained from human cadaver donors as a source of olfactory ensheathing cells // Glia. 2006. Vol. 54. P. 557–565.

35. Murrell W. Multipotent stem cells from adult olfactory mucosa // Dev. Dynamics. 2005. Vol. 233. P. 496–515.

36. Ogawa K., Sawamoto K., Miyata T. Transplantation o f in vitro-expanded fetal neural progenitor cells results in neurogenesis and functional recovery after spinal cord injury in adult rats // J. Neurosci. Res. 2002. Vol. 69. P. 925–933.

37. Pluchino S., Zanotti L., Rossi B. Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism // Nature. 2005. Vol. 436, № 7048. P. 266–271.

38. Ramer L. M., Au E., Richter M.W., Liu J., Tetzlaff W., Roskams A.J. Peripheral olfactory ensheathing cells reduce scar and cavity formation and promote regeneration after spinal cord injury // J. Neurol. 2004. Vol. 473. P. 1–15.

39. Reynolds B.A., Weiss S. Generation o f neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system//Science. 1992. Vol. 255. P. 1707–1710.

40. Richter M., Westendorf K., Roskams A.J. Culturing olfactory ensheathing cells from the mouse//Weiner L.P., ed. Olfactory Epithelium. Neural stem cells: methods and protocols. 2nd ed. New York: Humana Press, 2008. P. 95–102.

41. Roisen F.J., Klueber K.M., Lu C.L., Hatcher L.M., Dozier A., Shields C.B., Maguire S. Adult human olfactory stem cells // Brain Res. 2001. Vol. 890. P. 11–22.

42. Schwartz L.M., Chikaraishi D.M., Kauer J.S. Characterization of potential precursor populations in the mouse olfactory epithelium using immunocytochemistry and autoradiography // J. Neurosci. 1991. Vol. 11, №11. P. 3556–3564.

43. Schwob J.E. Neural regeneration and the peripheral olfactory system// Anat. Record. 2002. Vol. 269, № 1. P. 33–49.

44. Slack M.W. Origin of stem cells in organogenesis// Science. 2008. Vol. 322, № 5907. P. 1498–1501.

45. Stein D.G., Hoffman S.W. Concepts of CNS plasticity in the context of brain damage and repair // J. Head Trauma. Rehabil. 2003. Vol. 18. P. 317–341.

46. Sykova E., Jendelova P. In vivo tracking of stem cells in brain and spinal cord injury // Prog. Brain Res. 2007. Vol. 161. P. 367–383.

47. Taupin P. The therapeutic potential of adult neural stem cells // Curr. Opin. Mol. Ther. 2006. Vol. 3. P. 225–231.

48. Toft A., Scott D.T., Darnett S.C., Riddel J.S. Electrophysiological evidence that olfactory cell transplants improve function after spinal cord injury // Brain. 2007. Vol. 130. P. 970–984.

49. Vercelli A.l., Mereuta O.M., Garbossa D., Muraca G., Mareschi K., Rustichelli D., Ferrero I., Mazzini L., Madon E., Fagioli F. Human mesenchymal stem cell transplantation extends survival, improves motor performance and decreases neuroinflammation in mouse model of amyotrophic lateral sclerosis // Neurobiol. Dis. 2008. Vol. 31, № 3. P. 395–405.

50. Verdú E., García-Alías G., Forés J., López-Vales R., Navarro X. Olfactory ensheathing cells transplanted in lesioned spinal cord prevent loss of spinal cord parenchyma and promote functional recovery // Glia. 2003. Vol. 2. P. 275–286.

51. Wang Y.C., Xia Q.J., Ba Y.C., Wang T.Y., LiN N., Zou Y., Shang F.F., Zhou X.F., Wang T.H., Fu X.M., Qi J.G. Transplantation of olfactory ensheathing cells promotes the recovery of neurological functions in rats with traumatic brain injury associated with downregulation of Bad// Cytotherapy. 2014. Vol. 16, №7. P.1000-1010. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.12.009.

52. Zhang X., Klueber K.M., Guo Z., Lu C., Roisen F.J. Adult human olfactory neural progenitors cultured in defined media // Exp. Neural. 2004. Vol. 186. P. 112–123.