

## ОБЗОР

УДК 616-08

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕПАРАТИВНОГО НЕЙРОГЕНЕЗА****Арсентьева Е.В., Полякова Д.И.***ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: ev.arsenteva@yandex.ru*

В статье на основе анализа данных литературных источников проведена оценка результатов использования стволовых клеток для стимуляции репаративного нейрогенеза. Рассмотрены возможности применения эмбриональных стволовых клеток, стволовых клеток нервной ткани и обонятельного эпителия, нейролеммоцитов, мезенхимальных стволовых клеток и стволовых клеток костного мозга. Освещена проблема выбора наиболее эффективного и в том числе наиболее безопасного метода трансплантации клеток или стимуляторов их дифференцировки. В качестве таких способов рассматриваются периневральное введение, введение стволовых клеток в рецептивное поле *nervi olfactorii*, доставка суспензированных стволовых клеток путем микроинъекции непосредственно в нервные окончания или трансплантаты, использование каркасов из материалов, обеспечивающих межклеточную коммуникацию и пролиферацию клеток и помогающих предотвратить их нежелательное рассеивание из локализации необходимого воздействия. Представлены и результаты клинического применения некоторых видов клеточных трансплантатов и эффективность данной терапии. В процессе изучения установлено, что в настоящее время на этапах доклинических и клинических испытаний достигнуты положительные результаты трансплантирования стволовых клеток различного происхождения с целью стимуляции репарации нервной ткани. Тем не менее, несмотря на множество положительных результатов экспериментов и доказанное стимулирующее влияние стволовых клеток на регенерацию нервной ткани, механизмы воздействия подобной терапии на нейрогенез остаются не до конца изученными, как не изучены до конца и ее возможные побочные эффекты, в связи с чем сделан вывод об отсутствии достаточных данных, позволяющих рекомендовать данную терапию к использованию в клинике.

**Ключевые слова:** репаративный нейрогенез, нервная ткань, стволовые клетки, трансплантация**MODERN VIEW ON THE USE OF CELLULAR TECHNOLOGIES FOR REPARATIVE NEUROGENESIS STIMULATION****Arsenteva E.V., Polyakova D.I.***National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: ev.arsenteva@yandex.ru*

Based on the analysis of literature data, the article evaluates the results of using stem cells for reparative neurogenesis stimulation. The possibilities of using embryonic stem cells, stem cells of the nervous tissue and olfactory epithelium, neurolemmocytes, mesenchymal stem cells and bone marrow stem cells are considered. The problem of choosing the most effective and, in particular, the safest method of cell transplantation or stimulators of their differentiation is described. Such methods include perineural injection, the introduction of stem cells into the receptive field of *nervi olfactorii*, direct microinjection of suspended stem cells into nerve endings or grafts, the use of scaffolds made of materials that provide intercellular communication and cell proliferation and help prevent their unwanted dispersal from the localization of the necessary impact are described too. The results of clinical application of some types of cell transplants and the effectiveness of this therapy are presented. In the course of the study, it is established that, positive results have been achieved in transplanting stem cells of various origins in order to stimulate of nerve tissue reparation at preclinical and clinical trials. Nevertheless, despite the many positive experimental results and the proven stimulating effect of stem cells on the nerve tissue regeneration, the mechanisms of such therapy effects on neurogenesis are still not fully understood, its possible complications aren't fully understood too, and therefore, so it is concluded that there are insufficient data to recommend this therapy for clinical applying.

**Keywords:** reparative neurogenesis, nervous tissue, stem cells, transplantation

В современной медицине в связи с учащением возникновения заболеваний нервной системы довольно остро стоит вопрос о возможности восстановления функционально полноценных нервных клеток. Нейроны имеют довольно ограниченную энергезависимую способность к репаративной регенерации, а сами по себе очень чувствительны к физическим и химическим воздействиям, таким как нейрональная гипоксия, окислительный стресс, а также к нейротоксинам. В связи с этим актуальным является не только вопрос синтеза эф-

фективных нейропротективных препаратов, но и сама возможность стимуляции пролиферации собственной нервной ткани, или нейротрансплантация [1].

Нужно учитывать, что возможность замещения погибшей нервной ткани ограничена: при массивных повреждениях замещение дефицита нервной ткани идет по пути глиальных элементов, что, как известно, не восполняет функционального дефицита поврежденной нервной ткани [2].

Ранее утверждение о том, что нервная ткань не способна к репаративной регене-

рации с восполнением тканевого дефекта зрелыми нейронами, считалось аксиомой, как и то, что нервные стволовые клетки (НСК) существуют в организме только во время эмбрионального развития. Но J. Altman в своих исследованиях подтвердил возможность регенерации нервной ткани, обнаружив в ЦНС делящиеся клетки, участки локализации которых были названы впоследствии нейрогенными нишами [2]. Такие клетки при определенной стимуляции могут проявлять свойства НСК. У взрослых млекопитающих они преимущественно локализуются в латеральных стенках боковых желудочков головного мозга, а также в зернистом слое зубчатой извилины гиппокампа, где нейрогенез идет параллельно с ангиогенезом [3–5]. Так же они обнаруживаются в эпендимальной зоне спинного мозга, обонятельных луковицах и обонятельном эпителии млекопитающих [6–8]. В литературе встречается информация о предполагаемой возможности нейрогенеза в области черной субстанции и миндалин [9]. Эмбриональный нейрогенез устанавливает нейронную архитектуру и функцию в глобальном масштабе, тогда как нейрогенез во взрослом организме играет более ограниченную роль [8]. Такой нейрогенез способствует формированию и поддержанию памяти у взрослого человека, а нейробласты, дифференцированные из НСК, также участвуют в поддержании гомеостаза головного мозга [4, 5]. Повреждение нервной ткани или воздействие на нее факторов роста в ЦНС стимулирует нейрогенез в данных зонах, а нейродегенеративные процессы, в том числе возрастные изменения, способствуют нарушению регуляции нормального нейрогенеза, вызывая неврологический дефицит [4]. На данный момент нет детального понимания механизмов, которые поддерживают пул нейральных стволовых клеток при обеспечении пожизненного нейрогенеза. К примеру, факторы, способствующие покою и активации этих клеток, остаются в значительной степени неизвестными [7].

Стволовые клетки нервной ткани (НСК) дают начало двум ветвям нейрогенеза – нейрональной и глиальной, способны к дифференцировке в олигодендроциты и зрелые нейроны [10–12]. Предполагается, что хемокины, секретируемые в области нейровоспаления, способствуют миграции клеток-предшественников в зону поражения нервной ткани [13, 14]. Р.Р. Новиков в своей работе ссылается на данные, полученные S.O. Suzuki и J.E. Goldman при экспериментах на новорожденных крысах, указывающие на миграцию клеток

в кору больших полушарий и белое вещество мозга с последующей специализацией путем дифференцировки в олигодендроциты и астроциты, а также в зону обонятельной луковицы с последующей дифференцировкой в зрелые нейроны [15]. Стволовые клетки способны мигрировать в зону повреждения по сосудам, по нейронным цепям и глии, а также по астроцитарным отросткам [16]. Мигрировавшие стволовые клетки либо трансплантированные клетки-предшественники способны к восстановлению функциональной способности ткани двумя путями: встраиваясь в ткань-мишень и становясь его частью, либо оказывая терапевтическое воздействие на ткань-мишень без непосредственной интеграции [17]. В то же время нервная ткань взрослого человека регенерирует в разы медленнее, чем нервная ткань зародыша в эмбриональном периоде [4].

Доказано, что существует возможность применения стволовых клеток путем стимуляции эндогенных стволовых клеток, а также трансплантации экзогенных стволовых клеток из различных тканей, размноженных *in vitro* [14]. Путем проведения множественных экспериментальных трансплантаций было доказано, что успех или неудача в применении клеточных технологий для восстановления функционально полноценной ткани зависит именно от морфологических и функциональных особенностей пересаживаемых стволовых клеток [18].

Таким образом, целью данного аналитического обзора является рассмотрение возможности и способов применения стволовых клеток, полученных из различных тканей, в качестве стимулятора репаративного нейрогенеза.

*Трансплантация нервных  
стволовых клеток в стимуляции  
репаративного нейрогенеза*

Проведены исследования возможности использования для стимуляции нервной регенерации трансплантированных нервных стволовых клеток.

Ученые приводят результаты доклинических исследований, показывающие благоприятное влияние НСК на электрофизиологическое и морфологическое восстановление хронически поврежденного нерва подопытных мышей и крыс [19].

Стволовые клетки, используемые для стимуляции нервной регенерации, могут быть пересажены в их недифференцированном состоянии или пройти период дифференцировки *in vitro* [19]. При этом нейрональные стволовые клетки, трансплантированные без предварительной обра-

ботки *in vitro*, проходят дифференцировку в основном в клетки глии, реже – в нейроны [14]. S. Lin et al. культивировали эмбриональные клетки крысиного спинного мозга до момента их дифференцировки в клетки нейрональной и глиальной линии, затем пересаживали их в дистальную часть поврежденного большеберцового нерва крысы на седьмые сутки после нанесения травмы и добились анатомического восстановления нерва и тем самым восстановления иннервации икроножной мышцы. Ученые называют срок в 7 дней после получения травмы наиболее оптимальным временем использования НСК для сохранения мышечной иннервации при повреждении периферического нерва [20].

В тоже время существуют исследования, экспериментально опровергающие возможность использования НСК для восстановления нервной ткани. В ряде случаев НСК показывают плохую выживаемость и ограниченное положительное воздействие в зоне поражения с незначительным функциональным улучшением [21].

Hongyun Huang et al. в своем обзоре приводят информацию о том, что трансплантированные в головной мозг незрелые астроциты способны изменять микросреду головного мозга крыс, синтезируя нейротрофины, необходимые для выживания окружающих нейронов и уменьшая образование глиальных рубцов, тогда как зрелые астроциты, напротив, стимулируют их образование и препятствуют росту аксонов нейронов [22]. Танациты, трансплантированные в спинной мозг крыс, также способны поддерживать регенерацию поврежденных аксонов [22]. В то же время многие ученые отвергают теорию о значимой роли в нейрогенезе эндимальных стволовых клеток, в связи с отличиями их пролиферативной активности от таковой способности у нейрональных предшественников [23].

Попытки использования клеток фетального мозга также дали неоднозначные результаты благодаря неоднородности самой популяции таких клеток, полученных *in vivo* и *in vitro*. Такие клетки, кроме как популяциям зрелых нейронов, продуцирующих нейромедиаторы порой противоположного друг другу действия, дают начало также глиальным элементам. Эта особенность не дает полной уверенности в безопасности данного метода [2].

*Трансплантация эмбриональных  
стволовых клеток в стимуляции  
репаративного нейрогенеза*

Эксперимент И.С. Брюховецкого показал способность эмбриональных стволовых

клеток (ЭСК) к дифференцировке в нейрональные клетки, способные к секреции соответствующих маркеров, при культивировании на коллаген-хинозановой конструкции «Коллахит-болл» [24]. В то же время трансплантированные ЭСК по мере дифференцировки могут вызвать реакцию отторжения в связи с приобретением ими иммуногенных свойств [10]. Также экспериментально доказано, что использование NeuroGel™ в сочетании с ксенотрансплантацией стволовых клеток нервного гребня для лечения неврологических осложнений при травме спинного мозга на крысиной модели не только не дает ожидаемых положительных результатов, но и усугубляет посттравматические неврологические осложнения [25]. А А.П. Парохонский отмечает высокую онкогенную активность эмбриональных стволовых клеток, что, по его словам, не исключает существование широкой возможности дифференцировки эмбриональных стволовых клеток *ex vivo* только в качестве культурального феномена [26].

В литературе содержится множество результатов исследований, что демонстрирует активный поиск оптимальных способов активации нейрогенного потенциала стволовых клеток, существующих в организме человека и животных в постнатальном периоде [5].

*Трансплантация клеток  
обонятельного эпителия в стимуляции  
репаративного нейрогенеза*

Возможно, перспективным окажется использование постоянно пролиферирующих в течение всей жизни клеток обонятельного эпителия [2]. Обонятельный эпителий взрослого человека обладает уникальной регенераторной способностью благодаря клеткам-предшественникам, обеспечивающим непрерывную замену клеток на протяжении всей жизни [13].

Потенциально возможно использование обкладочных клеток обонятельного эпителия (OECs). Они схожи по фенотипу со шванновскими клетками периферической нервной системы и с астроцитами ЦНС. Их возможными источниками являются собственная обонятельная пластинка или слой нервных волокон обонятельной луковицы [13]. Также OECs способны продуцировать SDF-1 (stromal cell-derived factor-1) и BDNF (нейротрофический фактор мозга), усиливающие регенерацию аксонов [21]. Однако возможности использования обкладочных клеток обонятельного эпителия являются ограниченными в связи с недоступным расположением.

Применение мультипотентных прогениторов обонятельного эпителия, например NSFCs (neurosphere forming cells, прогениторов обонятельного эпителия, полученных из нейросфер), обладающих схожими свойствами с ОЕСs и возникающих из тех же эмбриональных структур, имеет преимущества в связи с более доступной для использования локализацией [13, 27]. В литературе приводятся данные об экспериментальной трансплантации культивированных *in vitro* стволовых мультипотентных клеток обонятельного эпителия для восстановления поврежденных отделов ЦНС [18]. В зависимости от используемых условий культивирования, стволовые клетки обонятельного эпителия демонстрируют способность к дифференцировке в нейроны различного типа: мотонейроны, олигодендроциты, дофаминэргические нейроны (при сочетанном воздействии ретиноевой кислоты и форсколина) [18].

Начальные клинические испытания по применению обонятельных нейроэпителиальных клеток для восстановления нервной ткани после позвоночно-спинномозговой травмы у человека в 2005 г. не показали серьезных осложнений после проведенной трансплантации в начале постоперационного периода [28].

Особым преимуществом обладает аутологичная трансплантация размноженных *ex vivo* и клонированных желаемым фенотипом клеток обонятельного эпителия, так как не возникает необходимости в иммуносупрессии. Кроме того, не возникает этических проблем, связанных с изъятием материала для трансплантации [13]. В России проведенная в рамках клинических испытаний оперативная трансплантация аутогенных клеток обонятельного эпителия в препарате «Сферогель» привела к клиническому улучшению у испытуемых в 50% случаев [10].

В то же время использование клеточной терапии в комбинации с нейротрофинами способно вызвать нежелательные эффекты. Например, Bretzner et al. [29], объединив для восстановления нейронов руброспинального тракта терапию BDNF с трансплантацией высокообогащенных клеток обонятельного эпителия, выявили, что данная терапия, так же как и терапия BDNF и клетками обонятельного эпителия по отдельности, предотвращает отмирание, но не стимулирует регенерацию руброспинального тракта за пределами участка поражения (зоны трансплантации). Кроме того, комбинация клеток обонятельного эпителия с BDNF с инфузией в красное ядро уменьшала и задерживала функциональное восстановление [29].

*Трансплантация клеток костного мозга и мезенхимальных клеток другого происхождения в стимуляции репаративного нейrogenеза*

Для стимуляции репаративного нейrogenеза исследовались два типа стволовых клеток костного мозга: SCs (гемопоэтических стволовых клеток костного мозга), BMSC (мезенхимальных (негемопоэтических) стволовых клеток костного мозга). В то же время использование таких стволовых клеток в экспериментах демонстрирует как положительные, так и отрицательные результаты [2].

1. Применение гемопоэтических стволовых клеток костного мозга (SCs)

Гемопоэтические стволовые клетки обладают экспериментально доказанной способностью к дифференцировке в клетки различных тканей организма, в том числе в нервные клетки [30]. Так, эксперимент Roubon et al. ставит под сомнение возможность дифференцировки высокоочищенных HSCs в нервные клетки, указывая, однако, на то, что их значительное количество способно принимать примитивные нейроподобные фенотипы, не способные к окончательной дифференцировке в нейроны [31]. S. Vitry et al., проводя попытки инициации дифференцировки HSCs в нейральном направлении, трансплантировали очищенные культивированные HSCs из AGM зоны (aorta-gonad-mesonephros region) мышей в желудочки головного мозга, выяснили, что, не вызывая отторжения, они дифференцируются в нормальные клетки микроглии и макрофаги мозга, но не способны к дифференцировке в нормальные нейроны или миелинизирующие олигодендроциты [32]. В экспериментах, проведенных Massensale et al. по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSC) в мозг подопытных животных, было установлено, что трансплантированные клетки не проходят нейральную дифференцировку, превращаясь в гемопоэтические клетки [33].

Проведен ряд клинических исследований использования HSCs для стимуляции репаративного нейrogenеза. Так мобилизация HSCs гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, введенным пациентам подкожно в рамках клинических исследований с последующей трансплантацией стволовых клеток костного мозга дает значительное улучшение в процессе восстановления сенсорной и моторной функции после полученной позвоночно-спинномозговой травмы [34]. В России так же была проведена аутогенная трансплантация HSCs

в субарахноидальное пространство пациентам с травматической болезнью спинного мозга. По результатам эксперимента отмечен положительный эффект в 50% случаев, при этом не выявлено посттрансплантационных осложнений. Однако ряд исследований указывает на значительное онкогенное действие подобной трансплантации [35].

2. Применение мезенхимальных (негемопоэтических) стволовых клеток костного мозга и мезенхимальных клеток другого происхождения

Scintu et al. в своих экспериментах использовали BMSC, обрабатывая их вариациями смеси FGF-1 (фактор роста фибробластов-1) с соактиваторами – РКС (активатор протеинкиназы С), ретиноевой кислотой, РКА (активатор протеинкиназы А, форсколин) и IBMX (3-изобутил-1-метилксантин) – с целью изучения их возможной дифференцировки по нейрональному фенотипу. Ученые выяснили, что после такой обработки BMSC становятся способны экспрессировать нейрональные маркеры. Однако данное свойство BMSC при обработке смесью активаторов РКС, РКА и FGF-1 носило временный характер, как и их дифференцировка – в течение суток клетки возвращались к своему первоначальному фенотипу. При обработке ретиноевой кислотой и BME (2-меркаптоэтанолом) клеточная дифференциация сохранилась после окончания действия активаторов и их удаления. BMSC при обработке данной смесью медленно дифференцировались в нейроноподобные клетки и по истечению семи дней с момента их обработки были способны экспрессировать NF-M (нейротрофический фактор мозга) [36].

Lia et al., исследуя эффективность использования бесклеточного нервного трансплантата (ANX) в сочетании с BMSCs для репаративной регенерации периферического нерва как альтернативу ANA (бесклеточному нервному аллотрансплантату), пришли к выводу, что данный метод способствует регенерации нерва путем стимуляции шванновских клеток реципиента и подходит для улучшения миелинизации и удлинения аксона поврежденного нерва [37].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), полученные из тканей взрослого организма, потенциально являются терапевтически важным источником клеток для лечения нарушений в центральной и периферической нервной системе, поскольку обладают способностью как к нейрональной, так и к глиальной дифференцировке, а также экспрессируют многочисленные противовоспалительные и нейротрофиче-

ские факторы, поддерживающие репарацию нервной ткани [38]. Введение МСК после инъекции в мозг крыс липополисахарида (ЛПС) увеличивало плотность астроцитарных филаментов вокруг сосудов головного мозга подопытных животных, а также снижало индуцированный влиянием ЛПС уровень VEGF-A. Таким образом, лечение МСК стабилизировало гематоэнцефалический барьер, уменьшило инфильтрацию нейтрофилами и повысило выживаемость дофаминэргических нейронов среднего мозга у животных, получивших лечение ЛПС [39]. М.Н. Карагяур и Н.И. Калинина упоминают о положительных результатах экспериментального лечения механической травмы периферического нерва мыши путем трансплантации мезенхимальных мультипотентных клеток стромы, способных продуцировать BDNF, GDNF и VEGF, в препарате Matrigel™ [40]. При экспериментальной имплантации культивированных *ex vivo* мезенхимальных стволовых клеток (МСК) животным с острым нарушением мозгового кровообращения наблюдалось клиническое улучшение благодаря проникновению клеток через ГЭБ в зону ишемии [6].

Ю.А. Калинина и др. в своей работе упоминают о взаимодействии трансплантированных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) и ишемизированной астроглии. ММСК стимулируют перестройку нервной ткани и переход предшественников нейротрофинов в их активную форму, а активные нейротрофины – NGF, BDNF – стимулируют рост аксонов. Авторы ссылаются на работы L.H. Shen et al., а также N. Pavlichenco et al., указывая, что воздействие ММСК на нервную ткань способствует сохранению жизнеспособности клеток области, граничащей с зоной повреждения и, таким образом, уменьшению размеров глиального рубца [41]. Существуют данные о том, что ММСК способствуют снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера и, таким образом, стабилизируют его. Также эти клетки стимулируют выработку астроцитами ангиогенных факторов, запуская ангиогенез [41].

Некоторые эксперименты показали, что трансплантированные мезенхимальные стволовые клетки, взаимодействуя с иммунокомпетентными клетками, угнетают функциональную активность лимфоцитов, а также подавляют созревание дендритных клеток [42]. Е.С. Петрова, однако, в своей работе упоминает о том, что МСК, введенные в место повреждения аксона нерва, потенцируют его регенерацию. Вероятно, это связано со стимуляцией собственных эндогенных шванновских клеток, способ-

ных к синтезу BDNF, тем самым способствуя восстановлению нервного волокна. Так же МСК способны вырабатывать FGF и VEGF, которые способствуют регенерации поврежденной ткани, улучшая ее кровоснабжение [42].

L.G. Dai et al. в своей работе указывают на то, что культивирование МСК в определенных условиях повышает эффективность применяемой клеточной терапии. Так, например, совместное культивирование мезенхимальных стволовых клеток с леммоцитами способствует их дифференцировке в шванновские клетки (SCs), способные к усиленному синтезу и секреции нейротрофинов [43]. Мезенхимальные стволовые клетки, полученные из желе Уортона, способны дифференцироваться в SC-подобные клетки, продуцирующие нейротрофины NGF, BDNF, NT-3, стимулирующие рост нейритов *in vitro* [19]. Возможна дифференцировка стволовых клеток в SC-подобные клетки посредством воздействия на них бета-меркаптоэтанола, форсколина, трансретиноевой кислоты, рекомбинантного человеческого bFGF, рекомбинантного человеческого тромбоцитарного фактора роста – АА. Стимулированная таким образом дифференцировка увеличивает жизнеспособность этих клеток *in vivo*, усиливает способность к секреции нейротрофинов, а также миелинизирующую способность [19].

*Трансплантация шванновских клеток (нейролеммоцитов) в стимуляции репаративного нейrogenеза*

Возможно трансплантирование и самих шванновских клеток (нейролеммоцитов, SCs). При повреждении периферического нерва они играют важную роль в процессе его восстановления, так как способные к синтезу нейротрофинов BDNF, NGF, VEGF [42].

Миграция SC, трансплантированных в белое вещество ЦНС, ингибируется астроцитами головного мозга, но при введении в демиелинизированную нервную ткань, способствуют ее миелинизации [22, 42]. По данным N.G. Fairbairn et al. шванновские клетки, являясь главными глиальными клетками периферической НС, после травматизации нерва, имея способность к переключению с миелинизирующего на фагоцитарный фенотип, стимулируют регенерацию аксона, посредством усиления хемотаксиса циркулирующих макрофагов в зону повреждения. Регенерирующая часть аксона образует симбиотическое соединение с SCs, способствующее росту аксонов [19].

Существуют данные о возможном использовании в терапевтических целях генетически модифицированных шванновских клеток, которые способствуют усилению роста и миелинизации аксонов нервных клеток [3, 22].

*Использование трансплантации других видов клеток в стимуляции репаративного нейrogenеза*

Имеются результаты использования трансплантатов, содержащих и другие клеточные культуры.

Исследование D. Kim et al. в стимуляции нейрогенной дифференцировки стволовых клеток жировой ткани (ADSCs) при помощи смеси активаторов и их применении для восстановления поврежденного периферического нерва крысы совместно с использованием нанокаркаса PCL (поликапролактон) показало, что данный метод лечения увеличивает степень нейрональной индукции поврежденного участка при использовании как нейронально дифференцированных, так и недифференцированных ADSCs [40]. Авторы также указывают на потенциальную возможность совместного с ADSCs использования FGF, NGF, GGF (глиального фактора роста), CNTF (цилиарного нейротрофина), VEGF (эндотелиальный фактор роста сосудов), NT-3 и BDNF для увеличения нейротропного потенциала клеток путем модуляции микросреды [44].

Стволовые клетки пульпы зуба (DPSC), происходящие из краниального нервного гребня, обладающие такими МСК-подобными характеристиками, как способность к самообновлению и многолинейной дифференцировке, можно получить из ткани пульпы зуба, в том числе третьих моляров. DPSC обладают высокой пролиферативной способностью, способны дифференцироваться в шванноподобные клетки и олигодендроцитарные клетки и секретировать нейрональные маркеры, например GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок), а также нейротрофины [38, 45]. Дентальные стволовые клетки участвуют в нейрорегенерации путем замены погибших клеток, напрямую дифференцируясь в нейроподобные клетки, либо привлекая эндогенные нейрональные стволовые клетки при проведении процедуры их трансплантации в зону повреждения [45]. Так же эти клетки способны снижать нейродегенерацию на ранних стадиях апоптоза нейронов и способствовать выживанию моторных и сенсорных нейронов поврежденного спинного мозга за счет секреции BDNF и NGF, а также трофических факторов, способствующих регенерации аксонов [38]. В контролируемых



### Заключение

Таким образом, поиск наиболее эффективного и безопасного варианта направленной стимуляции регенерации нервной ткани является перспективной, но тем не менее сложнейшей задачей современной нейротрансплантологии. Несмотря на существование большого количества работ по положительному влиянию трансплантации стволовых клеток для стимуляции регенерации нервной ткани, механизмы их влияния на процессы репарации в настоящее время до конца не установлены. То же самое касается и побочных эффектов применения клеточной терапии. Важным условием успеха является разработка протоколов направленной дифференцировки клеток. В данный момент именно получение клеток с высоким потенциалом к пролиферации и дифференцировке в нервные клетки конкретного фенотипа является наиболее важной целью, достижение которой позволит производить необходимое для проведения клеточной терапии количество специализированных нервных клеток.

### Список литературы

- Иллариошкин С.Н. Нейротрансплантация: настало ли время? // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018. № 12. С. 16–24.
- Охотин В.Е., Ревещин А.В., Павлова Г.В. Стволовые клетки нейронального происхождения в мозге млекопитающих. // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012. № 2. С. 60–65.
- Сапаргалиева А.Д., Фадеев А.А. Морфологические аспекты нейропластичности и нейропротекции // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2013. № 4. С. 329–332.
- Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Малиновская Н.А., Горина Я.В., Лопатина О.Л., Тепляшина Е.А. Регенеративный потенциал головного мозга: популяционный состав и формирование регуляторного микроокружения в нейрогенных нишах. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014. № 4. С. 44–52.
- Пашкевич С., Шанько Ю. Стволовые клетки и нейронные сети мозга // *Наука и инновации*. 2018. № 6. С. 15–17.
- Анацкая Л.Н., Шанько Ю.Г. Клеточные технологии – новая эра нейрорепарации инфаркта мозга // *Медицинские новости*. 2012. № 6. С. 12–16.
- Obernier K., Alvarez-Buylla A. Neural stem cells: origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain. *Development*. 2019. Vol. 146. No. 4. dev156059.
- Yao Bing, Christian K.M., He Ch., Jin Peng, Ming Guoli, Song H. Epigenetic mechanisms in neurogenesis. *Nat Rev Neurosci*. 2016. Vol. 17. No. 9. P. 537–549.
- Цинзерлинг В.А., Сапаргалиева А.Д., Вайншенкер Ю.И., Медведев С.В. Проблемы нейропластичности и нейропротекции // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2013. № 4. С. 3–12.
- Зайцев А.Ю., Брюховецкий А.С. Нейрорегенераторная терапия травматической болезни спинного мозга: роль и перспективы использования трансплантации стволовых клеток // *Гены и клетки*. 2007. № 1. С. 36–44.
- Тибекина Л.М. Нейрогенез и клеточные технологии в лечении заболеваний и повреждений нервной системы // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2014. № 1. С. 150–157.
- Шанько Ю.Г., Кульчицкий В.А., Новицкая В.В., Токальчик Ю.П., Зафранская М.М., Кривенко С.И., Пашкевич С.Г., Досина М.О., Замаро А.С., Черныш Е.Ю., Жукова Т.В., Нижегородова Д.Б., Игнатович Т.В., Танин А.Л., Родич А.В., Марченко С.В., Комликов С.Ю., Гончаров В.В., Шабалина Ю.С., Нехай М.А. Стволовые клетки в лечении инфаркта головного мозга: аналитический обзор литературы // *Медицинские новости*. 2019. № 1. С. 3–11.
- Marshall C.T., Lu C., Winstead W., Zhang X., Xiao M., Harding G., Klueber K.M., Roisen F.J. The therapeutic potential of human olfactory-derived stem cells. *Histol. Histopathol*. 2006. No. 2. P. 633–643.
- Шалькевич Л.В., Алейникова О.В., Исайкина Я.И., Яковлев А.Н., Дрогайцева Д.В. Перспективы трансплантации стволовых клеток в лечении детского церебрального паралича // *Медицинские новости*. 2016. № 10. С. 4–8.
- Новиков Р.Р. Обонятельная луковица как альтернатива в нейротрансплантологии // *ScienceRise*. 2015. № 10. С. 89–95.
- Kaneko N., Sawada M., Sawamoto K. Mechanisms of neuronal migration in the adult brain. *Journal of Neurochemistry*. 2017. Vol. 141. No. 6. P. 835–847.
- Suzuki S.O. Multiple cell populations in the early postnatal subventricular zone take distinct migratory pathways: a dynamic study of glial and neuronal progenitor migration. *J. Neurosci*. 2003. Vol. 10 No. 23. P. 4249–4250.
- Обухова Л.М., Мухина И.В. Роль базальных клеток обонятельного эпителия в нейрогенезе // *Гены и клетки*. 2011. № 1 (6). С. 49–55.
- Fairbairn N.G., Meppelink A.M., Ng-Glazier J., Randolph M.A., Winograd J.M. Augmenting peripheral nerve regeneration using stem cells: A review of current opinion. *World J. Stem. Cells*. 2015. Vol. 7. No. 1. P. 11–26.
- Lin S., Xu L., Hu S., Zhang C., Wang Y., Xu J. Optimal time-point for neural stem cell transplantation to delay denervated skeletal muscle atrophy. *Muscle Nerve*. 2013. Vol. 47. No. 2. P. 194–201.
- Chiu S.C., Hung H.S., Lin S.Z., Chiang E., Liu D.D. Therapeutic potential of olfactory ensheathing cells in neurodegenerative diseases. *J. Mol. Med*. 2009. Vol. 87. No. 12. P. 1179–1189.
- Huang H., Chen L., Sanberg P. Cell therapy from bench to bedside translation in CNS neurorestoration era. *Cell Med*. 2010. Vol. 1. No. 20. P. 15–32.
- Успенская Ю.А., Моргун А.В., Осипова Е.Д., Антонова С.К., Салмина А.Б. Эпендимциты головного мозга в нейрогенезе и регуляции структурно-функциональной целостности гемато-ликворного барьера // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. № 3 (4). С. 83–94.
- Еремеев А.В., Светлаков А.В., Большаков И.Н., Шейна Ю.И. Нейрональная дифференцировка плюрипотентных клеток человека на модифицированных коллаген-хитозановых матрицах // *Сибирское медицинское обозрение*. 2009. № 5 (59). С. 38–42.
- Цымбалюк В.И., Медведев В.В., Васильев Р.Г., Рыбачук О.А., Козьякин В.И., Драгунцова Н.Г. Влияние имплантации NeuroGel™ в сочетании с ксеногенными стволовыми клетками нервного гребня на течение синдрома спастичности после экспериментальной травмы спинного мозга // *Международный неврологический журнал*. 2017. № 87. С. 12–17.
- Парахонский А.П. Биологические основы терапии стволовыми клетками // *Естественно-гуманитарные исследования*. 2016. № 13 (3). С. 88–96.
- Schwob James E., Jang Woochan, Holbrook Eric H., Lin B., Herrick Daniel B., Peterson Jesse N., Coleman Julie H. Stem and progenitor cells of the mammalian olfactory epithelium: Taking poietic license. *J. Comp. Neuro*. 2017. Vol. 525. No. 4. P. 1034–1054.

28. Feron F, Perry C, Cochrane J, Licina P, Nowitzke A, Urquhart S, Geraghty T, Mackay-Sim A. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. *Brain*. 2005. No. 128. P. 2951–2960.
29. Bretzner F, Liu J, Currie E, Roskams A.J., Tetzlaff W. Undesired effects of a combinatorial treatment for spinal cord injury-transplantation of olfactory ensheathing cells and BDNF infusion to the red nucleus. *Eur. J. Neurosci*. 2008. Vol. 28. No. 9. P. 1795–1807.
30. Порсоев Ж.А. Морфология стволовых клеток // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2017. № 4 (19). С. 40–43.
31. Roybon L., Ma Z., Asztely F., Fossum A., Eirik S., Jacobsen W., Brundin P., Li Jia-Yi. Failure of transdifferentiation of adult hematopoietic stem cells into neurons. *Stem Cells*. 2006. No. 24. P. 1594–1604.
32. Vitry S., Bertrand J.Y., Cumano A., Dubois-Dalcq M. Primordial hematopoietic stem cells generate microglia but not myelin-forming cells in a neural environment. *J. Neurosci*. 2003. No. 23. P. 10724–10731.
33. Massengale M., Wagers A.J., Vogel H., Weissman I.L. Hematopoietic cells maintain hematopoietic fates upon entering the brain. *J. Exp. Med*. 2005. No. 201. P. 1579–1589.
34. Yoon H.A. Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). *Tissue engineering*. 2005. Vol. 11. No. 5–6. P. 913–922.
35. Зайцев А.Ю., Красавин И.В., Брюховецкий А.С., Ярыгин В.Н., Фадеев А.В. Динамика клинико-электромиографических показателей у пациентов с хроническим повреждением спинного мозга при лечении аутогенными гемопоэтическими стволовыми (CD34) клетками // Гены и клетки. 2006. № 5 (3). С. 48–53.
36. Scintu F., Reali C., Pillai R., Badiali M., Sanna M.A., Argioli F., Ristaldi M.S., Sogos V. Differentiation of human bone marrow stem cells into cells with a neural phenotype: diverse effects of two specific treatments. *BMC Neurosci*. 2006. No. 7. P. 14.
37. Jia H., Wang Y., Tong X.J., Liu G.-B., Li Q., Zhang L.X., Sun X.H. Sciatic Nerve Repair by Acellular Nerve Xenografts Implanted With BMSCs in Rats Xenograft Combined With BMSCs. *Synapse*. 2012. Vol. 66. No. 3. P. 256–269.
38. Luo L., He Y., Wang X., Key B., Lee B.H., Li H., Ye Qin. Potential roles of dental pulp stem cells in neural regeneration and repair. *Stem Cells Int*. 2018:1731289.
39. Park H.J., Shin J.Y., Kim H.N., Oh S.H., Song S.K., Lee P.H. Mesenchymal stem cells stabilize the blood-brain barrier through regulation of astrocytes. *Stem Cell Res. Ther*. 2015. Vol. 6. No. 1. P. 1–12.
40. Карагур М.Н., Макаревич П.И., Шевченко Е.К., Стамбольский Д.В., Калинина Н.И., Парфёнова Е.В. Современные подходы к регенерации периферических нервов: перспективы генной и клеточной терапии // Гены и клетки. 2017. № 1 (XII). С. 6–14.
41. Калинина Ю.А., Гилерович Е.Г., Коржевский Д.Э. Астроциты и их участие в механизмах терапевтического действия мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при ишемическом повреждении головного мозга // Гены и клетки. 2019. № 1 (XIV). С. 33–40.
42. Петрова Е.С. Восстановление поврежденного нерва с помощью клеточной терапии (фундаментальные аспекты) // Acta Naturae (русскоязычная версия). 2015. № 26. С. 42–53.
43. Dai L.G., Huang G.S., Hsu S.H. Sciatic Nerve Regeneration by Cocultured Schwann Cells and Stem Cells on Microporous Nerve Conduits. *Cell Transplantation*. 2012. Vol. 22. No. 11. P. 2029–2039.
44. Kim D.Y., Choi Y.S., Kim S.E., Lee J.H., Kim S.M., Kim Y.J., Rhie J.W., Jun Y.J. In vivo effects of adipose-derived stem cells in inducing neuronal regeneration in Sprague-Dawley rats undergoing nerve defect bridged with polycaprolactone nanotubes. *J. Korean. Med. Sci*. 2014. No. 3. P. 183–192.
45. Wang D., Wang Y., Tian W., Pan J. Advances of tooth-derived stem cells in neural diseases treatments and nerve tissue regeneration. *Cell Prolif*. 2019. 52:e12572.
46. Zhou Jing, Cui Haiyan, Lu Haibin, Xu Zhuqiu, Feng Weifeng, Chen Lulu, Jin Xiaolei, Yang Xiaonan, Qi Zuoliang. Muscle-derived stem cells in peripheral nerve regeneration: reality or illusion? *Regenerative Medicine*. 2017. Vol. 12. No. 4. P. 459–472.
47. Amer M.H., White L.J., Shakesheff K.M. The effect of injection using narrow-bore needles on mammalian cells: administration and formulation considerations for cell therapies. *J. Pharm. Pharmacol*. 2015. Vol. 67. No. 5. P. 640–650.
48. Балябин А.В., Тихобразова О.П., Гладков А.А., Мурavyeva М.С., Клюев Е.А., Мухина И.В. Трансплантация нейральных прогениторных клеток в гиалуроновом гидрогеле при черепно-мозговой травме в эксперименте // Современные технологии в медицине. 2017. № 4. С. 106–114.
49. Петренко А.Ю., Петренко Ю.А., Правдюк А.И., Мазур С.П., Иванов Р.В., Степаненко Ю.В., Лозинский В.И., Грищенко В.И. Пролиферация и дифференцировка мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при культивировании в альгинатных микрокапсулах и широкопористых губках // Гены и клетки. 2010. № 3 (5). С. 45–46.