

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ РЕМИЕЛИНИЗАЦИИ ПРИ ТРАВМЕ СПИННОГО МОЗГА

Юрий Александрович Челышев¹, Илья Васильевич Викторов²

¹ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: chelyshev-kzn@yandex.ru,
²ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского», 119992, г. Москва, Кропоткинский переулок, 23, ГСП-2

Реферат. При экспериментальной травме спинного мозга для стимулирования регенерации аксонов и ремиелинизации волокон применяется трансплантация клеток различных типов — нейральных стволовых и прогениторных, шванновских, глиальных клеток обонятельных структур, стволовых мезенхимных, стромальных клеток костного мозга, активированных макрофагов и др. Данные последних лет указывают на то, что трансплантированные и эндогенные шванновские клетки представляются наиболее эффективными миелинообразующими элементами. При этом клетки других типов могут выполнять такие вспомогательные функции, как стимулирование миграции эндогенных шванновских клеток в очаг повреждения спинного мозга и обеспечение трофической поддержки регенерирующих аксонов спинальных трактов.

Ключевые слова: спинной мозг, ремиелинизация, олигодендроциты, трансплантация клеток.

АРКА МИЕ ••Р•Х•ТЛ•НГ•НД•
РЕМИЕЛИЗАЦИЯЛ•УНЕ• КУЗ•Н•К
ТЕХНОЛОГИЯЛ•РЕ

Юрий Александрович Челышев¹,
Илья Васильевич Викторов²

¹Казан дәүләт медицина университеты, гистология, цитология һәм эмбриология кафедрасы, 420012, Бултеров урамы, 49, e-mail: chelyshev-kzn@yandex.ru,

²В.П.Сербский ис. социаль һәм суд психиатриясе дәүләт фәнни үзгә, 119992, Мәскәү шәһәре, Кропоткинский тыкрыгы, 23, ГСП-2

Арка миен эксперименталь рәвештә ••р•х•тл•нг•нд• аксоннар регенерациясен һәм епселләр ремиелинизациясен стимулаштыру өчен төрле типтагы күз•н•кл•р — нейтраль к•үс• һәм прогенитор күз•н•кл•р, шванн күз•н•кл•ре, ис сизү структурасын• глиаль күз•н•кл•ре, к•үс• мезинхимасы күз•н•кл•ре, елекне• стромаль күз•н•кл•ре, активлаштырылган макрофаглар һ.б. күз•н•к трансплантациял•ре кулланыла. Со•гы еллардагы тикшеренүләр күрсәткәнчә, трансплантациял•нг•н һәм эндоген шванн күз•н•кл•ре миелин хасил итүдә и•н•ти•эле элемент булып торалар. Башка тип күз•н•кл•р эндоген шванн күз•н•кл•рене• арка миендәге зарарланган урынга күчүен• булышлык итү һәм спиналь трактлардагы регенерациял•үче аксоннарға тер•к булу кебек ярдәмче функциял•рне үт•рг•мөмкин.

Төп төшенчәләр: арка миен, ремиелинизация, олигодендроцитлар, күз•н•к трансплантациясе.

CELLULAR TECHNOLOGIES OF
REMYELINIZATION AT SPINAL CORD TRAUMAJuri Alexandrovich Chelishhev¹, Ilya Vasiljevich Victorov²

¹Kazan state medical university, chair of histology, cytology and embryology, 420012, Kazan, Butlerov Street, 49, e-mail: chelyshev-kzn@yandex.ru,

²State research centre of social and forensic psychiatry, named after V.P. Serbsky, 119992, Moscow, Kropotkinsky street, 23, municipal specialized hospital №2

In experimental trauma of spinal cord for regeneration of axons and remyelination of fibers transplantation of cells of different types is used — neural stem and progenitor, Schwann, glia cells of olfactory structures, stem mesenchymal, stromal cells of marrow, of activated macrophages and others. Data of recent years show that transplanted and endogenic Schwann cells are the most effective myelin-forming elements. During this process cells of other types might carry out such additional functions as stimulation of migration of endogenic Schwann cells into the seat of marrow lesion and provision of trophic support of regenerative axons of spinal tracts.

Key words: spinal cord, remyelination, oligodendrocytes, transplantation of cells.

1. Демиелинизация и реакции
миелинообразующих клеток при травме
спинного мозга

Нейротравма сопровождается гибелью нейронов, демиелинизацией и дегенерацией аксонов, нарушением коммуникаций в нейронных сетях и контролируемых ими функций. При травме спинного мозга демиелинизация является составной частью общего процесса вторичной дегенерации. При этом степень демиелинизации, а также ее функциональные последствия остаются неуточненными. На модели контузионной травмы спинного мозга у крысы показано, что общее количество демиелинизированных аксонов

достигает максимума через одни сутки после повреждения, затем снижается в последующие 1—2 недели и прогрессивно нарастает к сроку 450 суток [32]. При этом к концу второй недели в процессе ремиелинизации аксонов участвуют не только олигодендроциты, но и шванновские клетки. В данной работе на всех сроках эксперимента выявлено наличие демиелинизированных аксонов, что указывает на незавершенность процесса ремиелинизации.

Феномен появления шванновских клеток в области травмы спинного мозга, по мнению большинства исследователей, связан с их миграцией из периферических нервных структур вследствие нарушения целостности барьера. Имеет право на существование и другое предположение, согласно которому олигодендроциты, расположенные в области повреждения, начинают экспрессировать маркеры шванновских клеток. Наконец, для объяснения рассматриваемого феномена можно предложить возможность дифференцировки шванновских клеток из нейральных предшественников *in situ*. Однако два последних предположения пока не имеют строгих экспериментальных доказательств.

Поддержание структуры миелиновых волокон в спинном мозге является одной из главных терапевтических стратегий его посттравматической регенерации. По мнению ряда исследователей, значительная дегенерация серого вещества спинного мозга, за исключением травмы на определенных уровнях, приводит к относительно небольшим функциональным нарушениям. Так, избирательное лиганд-опосредованное повреждение серого вещества крысы, не затрагивающее окружающие тракты, существенно не влияет на подвижность конечностей [24]. Все это свидетельствует о том, что поддержание и восстановление структуры и функции белого вещества являются одной из главных целей клеточной терапии при травме спинного мозга.

Олигодендроциты вступают в апоптоз не только в области повреждения, но даже на значительном расстоянии от места травмы. Поэтому меры, направленные на сдерживание посттравматического апоптоза олигодендроцитов, представляются оправданными с точки зрения сохранения структуры миелиновой оболочки и при ее повреждении повышают вероятность протекания процесса ремиелинизации. В этом отношении достаточно перспективным представляется использование растворимой формы Fas-рецептора,

которая сдерживает вступление нейронов и олигодендроцитов в Fas-опосредованный апоптоз, что показано на модели компрессионной травмы спинного мозга [3].

Гибель олигодендроцитов и демиелинизация приводят к нарушению проведения импульсов по нервным волокнам. Проведение потенциала действия нарушается вследствие появления в мембране перехватов потенциалозависимых воротных калиевых каналов [25]. При ремиелинизации проведение импульсов восстанавливается [36] и устраняются функциональные нарушения [14].

2. Клеточная терапия процесса демиелинизации

Для предотвращения вторичной дегенерации и поддержания роста нервных волокон представляются перспективными подходы с применением клеточных и молекулярно-генетических технологий. Возможности клеточной терапии широко исследуют в эксперименте для преодоления посттравматических дефектов нервной ткани. В условиях трансплантации клетки должны решать следующие задачи: восстанавливать тканевый матрикс и формировать направляющие пути для роста аксонов, участвовать в процессе миелинизации, оказывать нейротрофическое действие и стимулировать рост аксонов. При экспериментальной травме спинного мозга образование олигодендроцитов и ремиелинизация аксонов показаны при трансплантации различных типов клеток.

2.1. Трансплантация глиа-рестрицированных нейральных предшественников

Трансплантация при травме спинного мозга глиа-рестрицированных предшественников, т.е. дифференцирующихся в олигодендроциты и астроциты клеток, модифицировала структуру ткани в области повреждения, приводила к снижению выраженности глиального рубца и экспрессии протеогликанов — ингибиторов роста аксонов [12]. Несмотря на то что эта процедура прямо не стимулировала рост аксонов кортикоспинального тракта и шовно-спинномозговых путей, трансплантируемые клетки обнаружены в прямом контакте с аксонами кортикоспинального тракта и были выявлены изменения структуры их конусов роста. Подобные сдвиги рассматриваются авторами как достаточно обнадеживающие для осуществления процесса ремиелинизации при травме спинного мозга.

Трансплантация направленно дифференцированных предшественников олигодендроцитов (олигодендроцит-рестрицированных предшественников), полученных из эмбриональной стволовой клетки человека и экспрессирующих специфические для олигодендроцитов клеточные маркеры Olig1, Sox10, A2B5, NG2, GalC, RIP и O4 в область контузии спинного мозга крысы, усиливает процесс ремиелинизации и восстановление двигательной функции [19]. При этом количество ремиелинизированных аксонов увеличивалось на 136% по сравнению с контролем (без трансплантации клеток). Эти позитивные сдвиги наблюдали при трансплантации предшественников олигодендроцитов через 7 суток после травмы, но они не проявлялись при трансплантации клеток через 10 месяцев, что дало авторам основание сформулировать идею о существовании «терапевтического окна» для процесса посттравматической ремиелинизации в ЦНС.

Другим источником предшественников олигодендроцитов служат нейральные прогениторные клетки из мозга взрослого организма. Трансплантация этих клеток детально исследована на модели подострой и хронической фазы течения посттравматического процесса в спинном мозге [15]. 50% трансплантируемых клеток дифференцировались в олигодендроциты или их предшественники. Они экспрессировали основной белок миелина (MBP) и формировали миелиновую оболочку, что сопровождалось улучшением функциональных показателей.

В травмированном спинном мозге при трансплантации нейральных предшественников из мозга взрослого человека показано улучшение ремиелинизации. При острой травме спинного мозга трансплантируемые нейральные предшественники из мозга взрослого организма способны встраиваться в тракты и поддерживать нервные связи [34]. Рядом исследований при травматическом и ишемическом повреждении ЦНС установлена возможность активации нейрогенеза за счет собственных нейральных предшественников. Ke et al. (2006) показали, что при острой травме спинного мозга подобные предшественники пролиферируют и мигрируют в область повреждения, участвуя в процессе нейрогенеза.

Одной из проблем направленной дифференцировки олигодендроцитов из нейральных предшественников является образование их

недостаточного количества по сравнению с другими типами нейральных клеток. Так, *in vitro* в трехмерном коллагеновом геле нейральные предшественники дифференцируются преимущественно в астроциты (53%), затем в нейроны (40%), а доля олигодендроцитов составляет только 5% [35]. По-видимому, близкие соотношения наблюдаются при трансплантации нейральных предшественников, хотя строгих данных в этом отношении нет.

2.2. Трансплантация шванновских клеток

Шванновские клетки формируют миелин в периферических нервных проводниках. Они продуцируют компоненты для внеклеточного матрикса, синтезируют и секретируют нейротрофические факторы и не вырабатывают как олигодендроциты ингибиторов роста аксонов. Эти свойства шванновских клеток делают их привлекательными для трансплантации в мозг с целью стимулирования процесса ремиелинизации. Экспериментально установлено, что шванновские клетки могут участвовать в ремиелинизации аксонов ЦНС. На модели контузии спинного мозга в шейном отделе установлено, что трансплантация шванновских клеток поддерживает рост аксонов не только в восходящих чувствительных трактах, но и в протяженных нисходящих двигательных путях [28]. Трансплантация аутологичных шванновских клеток выявила высокую эффективность ремиелинизации аксонов при травме спинного мозга у обезьяны [4]. При этом более половины всех ремиелинизированных волокон образовано трансплантируемыми шванновскими клетками, а оставшаяся часть — собственными олигодендроцитами. К сожалению, трансплантируемые при травме спинного мозга в очаг повреждения шванновские клетки живут не более двух недель. Трансплантация шванновских клеток, меченных при помощи генетического маркера, кислой фосфатазы плаценты человека, позволила сделать ряд выводов, имеющих важное практическое значение для клиники [13]. Во-первых, трансплантируемые шванновские клетки гибнут путем как апоптоза, так и некроза. Во-вторых, проведение процедуры трансплантации не сразу после травмы спинного мозга, а спустя 7 суток увеличивает выживание трансплантируемых клеток. В-третьих, применение иммуносупрессоров (циклоспорин) увеличивает количество выживающих трансплантируемых шванновских клеток. В-четвертых, трансплантация шванновских клеток приводит к выраженной

инфильтрации области повреждения эндогенными р75-иммунопозитивными клетками, что свидетельствует о миграции в область травмы спинного мозга собственных шванновских клеток.

При оценке эффективности клеточной трансплантации при травме спинного мозга внимание исследователей в последнее время обращено на совместную трансплантацию в область повреждения не одного, а нескольких клеточных типов. Так, совместная трансплантация нейральных предшественников и фибробластов при острой травме спинного мозга стимулировала регенерацию аксонов и сдерживала развитие патологических полостей [27]. Эти обнадеживающие результаты послужили основой для дальнейших исследований с трансплантацией главных клеточных типов, поддерживающих процесс регенерации, на клеточных платформах, более близких по морфофункциональным критериям к ткани реципиента. В качестве подобной платформы были выбраны шванновские клетки [33]. Однако при этом, несмотря на то что трансплантируемые шванновские клетки принимали участие в процессе ремиелинизации аксонов в кортикоспинальных трактах, эффективность регенерации при трансплантации фибробластов, используемых в качестве подобной клеточной платформы, была выше [33]. Этот эффект может быть связан с более выраженным замещением фибробластами, а не шванновскими клетками, патологических полостей, сдерживающих процесс нейрорегенерации в спинном мозге. Тем не менее положительные результаты при трансплантации трансфицированных геном NT-3 шванновских клеток были получены при их совместном введении со стволовыми нейральными клетками в область полной перерезки спинного мозга крысы [11]. Совместная трансплантация клеток фетального спинного мозга с генетически модифицированными по NGF и BDNF шванновскими клетками обеспечивает существенное улучшение регенерации нервных волокон на модели контузионной травмы спинного мозга [10]. Известно, что интеграция шванновских клеток в ткань спинного мозга осложняется влиянием со стороны астроцитов, природа которого остается неясной. Для преодоления этого препятствия трансплантировали шванновские клетки, трансфицированные геном молекулы адгезии PSA-NCAM [26]. Эти клетки легче формировали ассоциаты с астроцитами *in vitro*, а их трансплантация при травме спинного мозга

стимулировала ремиелинизацию, в том числе с участием собственных шванновских клеток и резидентных предшественников олигодендроцитов.

Существенным недостатком трансплантации шванновских клеток в ЦНС является то, что они не воспроизводят полностью паттерн миелинизации, характерный для олигодендроцитов. При ремиелинизации с участием шванновских клеток плотность распределения аксонов оказывается более низкой, чем при миелинизации олигодендроцитами, которые поддерживают оптимальный баланс между максимальной скоростью проведения импульсов и минимальным объемом пространства, в котором сосредоточены эти волокна [21].

Перспективы трансплантации шванновских клеток в значительной мере связывают с применением их предшественников, полученных из нервов в эмбриональном периоде, которые на модели ремиелинизации зрительного нерва зарекомендовали себя лучше, чем дифференцированные шванновские клетки [37]. Их способность к миграции, в т.ч. в нормальной ткани мозга, интеграция в глиальную сеть хозяина, интенсивное образование миелина в астроцитарном окружении были более очевидны, чем в случае трансплантации зрелых шванновских клеток. Вместе с тем достаточно хорошо на модели контузионной травмы спинного мозга зарекомендовали себя происходящие из нервного гребня предшественники шванновских клеток, полученные из кожи [7].

2.3. Трансплантация глиальных клеток обонятельных структур

Эти клетки из обонятельных нервов или наружных областей обонятельной луковицы не являются миелинообразующими, но формируют миелин при трансплантации в ЦНС. Спорным и не до конца решенным остается вопрос об участии глиальных клеток обонятельных структур в процессах миелинизации регенерирующих аксонов спинного мозга. В опубликованных к настоящему времени экспериментальных работах и обзорных статьях изложены две противоположные точки зрения на эту проблему: 1) миелинизацию осуществляют трансплантированные глиальные клетки обонятельных структур; 2) этот процесс проходит только с участием собственных шванновских клеток [1]. Полученные данные о том, что глиальные клетки обонятельного нерва человека и крысы,

обладающие признаками шванновских клеток, приобретают свойства миелинообразующих клеток и формируют миелиновые оболочки регенерирующих аксонов, не нашли подтверждения в более поздних исследованиях трансплантации маркированных глиальных клеток обонятельных структур [8]. Авторы этой работы отводят основную роль в формировании миелиновых оболочек регенерирующих аксонов шванновским клеткам, которые мигрируют в очаг повреждения спинного мозга. Это согласуется с результатами исследования, в котором показано, что трансплантированные шванновские клетки обладают более выраженными миелинообразующими свойствами, чем глиальные клетки обонятельного нерва взрослой крысы (Takami et al., 2002). Подтверждением участия шванновских клеток в процессах миелинизации поврежденного спинного мозга служит и то, что вокруг регенерирующих аксонов формируются миелиновые оболочки периферического типа, наружную поверхность которых покрывает базальная мембрана, в то время как вне области повреждения регенерирующие аксоны окружены миелиновыми оболочками центрального типа и сформированы олигодендроцитами [6, 16, 22]. Наиболее вероятно, что глиальные клетки из обонятельного нерва, благодаря своей способности продуцировать нейротрофические факторы и молекулы адгезии, а также стимулировать миграцию шванновских клеток в очаг повреждения спинного мозга, создают условия, благоприятные для формирования миелиновых оболочек регенерирующих аксонов.

Сравнение эффективности влияния трансплантации инфицированных рекомбинантным лентивирусом с геном зеленого флуоресцентного белка шванновских клеток и глиальных клеток обонятельных структур на регенерацию миелиновых волокон осуществлено на модели хронической травмы спинного мозга крысы [5]. Через три месяца после трансплантации клеток в область повреждения показано значительно более выраженное выживание шванновских клеток и их влияние на рост восходящих CGRP⁺-волокон и нисходящих серотонинергических волокон. Только при трансплантации шванновских клеток зарегистрировано улучшение функциональных показателей.

2.4. Трансплантация стволовых мезенхимных клеток / стромальных клеток костного мозга

Стромальные клетки костного мозга имеют очевидные преимущества перед вышеупомянутыми клеточными типами, применяемыми для трансплантации с целью стимулирования ремиелинизации при травме спинного мозга. В первую очередь, это сравнительно простая процедура их получения, не сопряженная с серьезными этическими проблемами. К преимуществам можно также отнести возможность доставки через кровоток и многократного введения этих клеток в кровь на любом этапе течения патологического процесса. На модели контузии спинного мозга крысы показано, что внутривенное введение меченных бромдеоксиуридином стромальных клеток костного мозга приводит к их появлению и накоплению в области повреждения к 4-й неделе после инъекции [20]. При этом количество трансплантированных клеток в области травмы возрастает по мере увеличения выраженности геморрагий и повреждения кровеносных сосудов.

Введение в область демиелинизации спинного мозга или внутривенно фракции мононуклеарных клеток из костного мозга, содержащей стромальные клетки, поддерживает процесс ремиелинизации. Систематические инъекции стромальных клеток костного мозга улучшают восстановление функции на модели контузионной травмы спинного мозга [9]. При трансплантации подобных клеток непосредственно в область демиелинизации некоторое восстановление функции нервных проводников связывают с процессом ремиелинизации за счет формирования как центрального, так и периферического миелина. Эти данные подтверждают возможность дифференцировки в области повреждения спинного мозга клеточных предшественников из костного мозга в олигодендроциты и шванновские клетки. Для целей ремиелинизации представляется ценной способность стромальных клеток костного мозга трансдифференцироваться в миелинообразующие шванновские клетки, экспрессирующие специфические для этого клеточного типа молекулы, такие как рецептор LNGF, Krox-20, CD104 и S100b [18]. Стромальные клетки костного мозга человека, трансплантируемые в область контузионной травмы спинного мозга атимичных мышей, выживают по крайней мере в течение 6 недель [29]. Однако при этом не были выявлены

признаки их нейрональной дифференцировки, как и отсутствовали положительные сдвиги в функциональных показателях, хотя объем патологических полостей уменьшался. Вероятнее всего, трансплантируемые стромальные клетки костного мозга дифференцировались в эндотелиальные клетки, экспрессирующие CD105 [29].

Подведение мезенхимных стволовых клеток в составе биодеградируемого гидрогеля в область гемисекции спинного мозга крысы обеспечивало сохранение белого вещества в большем объеме ткани [30].

Трансплантации стромальных клеток костного мозга дают положительные, хотя и незначительные сдвиги не только при острой травме спинного мозга. На модели хронической травмы спинного мозга крысы введение аутологичных стромальных клеток костного мозга через 6 недель после ее нанесения в шейном отделе показано прорастание отдельных аксонов через выраженный астроглиальный барьер, содержащий ингибитор роста аксонов протеогликан NG2 [23]. Применение в этих экспериментах генетически модифицированных стромальных клеток костного мозга, экспрессирующих ген NT-3, улучшало прорастание аксонов в патологические полости. Введение больным с хронической травмой спинного мозга аутологичных стромальных клеток костного мозга непосредственно в область повреждения, а также внутривенно выявило безопасность данной процедуры, отсутствие аллергических и воспалительных реакций и частичное восстановление двигательной и чувствительной функций [2, 30].

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 07-04-00746, 08-04-01167 и ДЗН 4-08.

ЛИТЕРАТУРА

1. Викторов, И.В. Мультипотентные стволовые и прогениторные клетки обонятельного эпителия / И.В. Викторов, Е.А. Савченко, О.В. Ухова и др. // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2006. — №4. — С. 185—191.
2. Черных, Е.Р. Применение аутологичных стволовых клеток костного мозга в лечении больных с травмой спинного мозга // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2007. — №2. — С. 109—114.
3. Ackery, A. Inhibition of Fas-mediated apoptosis through administration of soluble Fas receptor improves functional outcome and reduces posttraumatic axonal degeneration after acute spinal cord injury / A. Ackery, S. Robins, M. G. Fehlings // J. Neurotrauma. — 2006. — Vol. 23. — P. 604—616.
4. Bachelin, C. Efficient myelin repair in the macaque spinal cord by autologous grafts of Schwann cells / C. Bachelin, F. Lachapelle, C. Girard et al. // Brain. — 2005. — Vol. 128. — P. 540—549.
5. Barakat, D.J. Survival, integration and axon growth support of glia transplantation into the chronically contused spinal cord / D.J. Barakat, S.M. Gaglani, S.R. Neravetla et al. // Cell Transplantation. — 2005. — Vol. 14. — P. 225—240.
6. Barnett, S.C. Identification of a human olfactory ensheathing cell that can effect transplant-mediated remyelination of demyelinated CNS axons / S.C. Barnett, C. L. Alexander, Y. Iwashita et al. // Brain. — 2000. — Vol. 123. — P. 1581—1588.
7. Biernaskie, J. Skin-derived precursors generate myelinating schwann cells that promote remyelination and functional recovery after contusion spinal cord injury / J. Biernaskie, J.S. Sparling, J. Liu, C.P. Shannon // J. Neuroscience. — 2007. — Vol. 27. — P. 9545—9559.
8. Boyd, J.G. LacZ-expressing olfactory ensheathing cells do not associate with myelinated axons after implantation into the compressed spinal cord / J.G. Boyd, J. Lee, V. Skihar et al. // PNAS. — 2004. — Vol. 101. — P. 2162—2166.
9. Chopp, M. Spinal cord injury in rat: treatment with bone marrow stromal cell transplantation / M. Chopp, X.H. Zhang, Y. Li et al. // NeuroReport. — 2000. — Vol. 11. — P. 3001—3005.
10. Feng, S.Q. Treatment of spinal cord injury with co-grafts of genetically modified Schwann cells and fetal spinal cord cell suspension in the rat / S.Q. Feng, X.H. Kong, S.F. Guo et al. // Neurotox Res. — 2005. — Vol. 7. — P. 169—177.
11. Guo, J.S. Cotransplant of neural stem cells and NT-3 gene modified Schwann cells promote the recovery of transected spinal cord injury / J.S. Guo, Y.S. Zeng, H.B. Li et al. // Spinal Cord. — 2007. — Vol. Jan. 45(1). — P. 15—24.
12. Hill, C.E. Acute transplantation of glial-restricted precursor cells into spinal cord contusion injuries: survival, differentiation, and effects on lesion environment and axonal regeneration / C.E. Hill, C. Proschel, M. Noble et al. // Exp. Neurol. — 2004. — Vol. 190. — P. 289—310.
13. Hill, C.E. Labeled Schwann cell transplantation: cell loss, host Schwann cell replacement, and strategies to enhance survival / C.E. Hill, L.D.F. Moon, P.M. Wood, M.B. Bunge // Glia. — 2006. — Vol. 53. — P. 338—343.
14. Jeffery, N.D. Behavioural consequences of oligodendrocyte progenitor cell transplantation into experimental demyelinating lesions in the rat spinal cord / N.D. Jeffery, A.J. Crang, M.T. O'Leary et al. // Eur. J. Neurosci. — 1999. — Vol. 11. — P. 1508—1514.
15. Karimi-Abdolrezaee, S. Delayed transplantation of adult neural precursor cells promotes remyelination and functional neurological recovery after spinal cord injury / S. Karimi-Abdolrezaee, E. Eftekharpour, J. Wang et al. // The Journal of Neuroscience. — 2006. — Vol. 26. — P. 3377—3389.
16. Kato, T. Transplantation of human olfactory ensheathing cells elicits remyelination of demyelinated rat spinal cord / T. Kato, O. Honmou, T. Ueda et al. // Glia. — 2000. — Vol. 30. — P. 209—218.
17. Ke, Y. Early response of endogenous adult neural progenitor cells to acute spinal cord injury in mice / Y. Ke, L. Chi, R. Xu et al. // Stem Cells. — 2006. — Vol. 24. — P. 1011—1019.
18. Keilhoff, G. Transdifferentiation of mesenchymal stem cells into Schwann cell-like myelinating cells / G. Keilhoff, A. Goihl, K. Langnase et al. // European Journal of Cell Biology. — 2006. — Vol. 85. — P. 11—24.

19. *Keirstead, H.S.* Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury / H.S. Keirstead, G. Nistor, G. Bernal et al. // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 4694—4705.
20. *Khalatbary, A.R.* Localization of bone marrow stromal cells in injured spinal cord treated by intravenous route depends on the hemorrhagic lesions in traumatized spinal tissues / A.R. Khalatbary, T. Tiraihi // *Neurol. Res.* — 2007. — Vol. 29. — P. 21—26.
21. *Kocsis, J.D.* Cell transplantation of peripheral-myelin-forming cells to repair the injured spinal cord / J.D. Kocsis, Y. Akiyama, K.L. Lankford, C. Radtke // *J.Rehab. R@D.* — 2002. — Vol. 39. — P. 287—298.
22. *Li, Y.* Repair of adult rat corticospinal tract by transplants of olfactory ensheathing cells / Y. Li, P.M. Field, G. Raisman // *Science.* — 1998. — Vol. 277. — P. 2000—2002.
23. *Lu, P.* Axon regeneration through scars and into sites of chronic spinal cord injury / P. Lu, L.L. Jones, M.H. Tuszynski // *Exp. Neurol.* — 2007. — Vol. 203. — P. 8—21.
24. *Magnuson, D.S.* Comparing deficits following excitotoxic and contusion injuries in the thoracic and lumbar spinal cord of the adult rat / D.S. Magnuson, T.C. Trinder, Y.P. Zhang et al. // *Exp. Neurol.* — 1999. — Vol. 156. — P. 191—204.
25. *Nashmi, R.* Mechanisms of axonal dysfunction after spinal cord injury: with an emphasis on the role of voltage-gated potassium channels / R. Nashmi, M.G. Fehlings // *Brain Res. Rev.* — 2001. — Vol. 38. — P. 165—191.
26. *Papastefanaki, F.* Grafts of Schwann cells engineered to express PSA-NCAM promote functional recovery after spinal cord injury / F. Papastefanaki, J. Chen, A.A. Lavdas et al. // *Brain.* — 2007. — Vol. 130. — P. 2159—2174.
27. *Pfeifer, K.* Adult neural progenitor cells provide a permissive guiding substrate for corticospinal axon growth following spinal cord injury / K. Pfeifer, M. Vroemen, A. Blesch, N. Weidner // *Eur. J. Neurosci.* — 2004. — Vol. 20. — P. 1695—1704.
28. *Schaal, S.M.* Schwann cell transplantation improves reticulospinal axon growth and forelimb strength after severe cervical spinal cord contusion / S.M. Schaal, B.M. Kitay, K.S. Cho et al. // *Cell Transplant.* — 2007. — Vol. 16. — P. 207—228.
29. *Sheth, R.N.* Transplantation of human bone marrow-derived stromal cells into the contused spinal cord of nude rats / R.N. Sheth, G. Manzano, X. Li, A. D. Levi // *J. Neurosurg. Spine.* — 2008. — Vol. 8. — P. 153—162.
30. *Sykova, E.* Bone marrow stem cells and polymer hydrogels — two strategies for spinal cord injury repair / E. Sykova, P. Jendelova, L. Urdzikova et al. // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 1113—1129.
31. *Takami, T.* Schwann cell but not olfactory ensheathing glia transplants improve hindlimb locomotor performance in the moderately contused adult rat thoracic spinal cord / T. Takami, M. Oudega, M.L. Bates et al. // *Neurosci.* — 2002. — Vol. 22. — P. 6670—6681.
32. *Totoiu, M.O.* Spinal cord injury is accompanied by chronic progressive demyelination / M.O. Totoiu, H.S. Keirstead // *J. Comp. Neurol.* — 2005. — Vol. 486. — P. 373—383.
33. *Vroemen, M.* Adult neural progenitor cell grafts survive after acute spinal cord injury and integrate along axonal pathways / M. Vroemen, L. Aigner, J. Winkler, N. Weidner // *Eur. J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 18. — P. 743—751.
34. *Vroemen, M.* Failure of Schwann cells as supporting cells for adult neural progenitor cell grafts in the acutely injured spinal cord / M. Vroemen, M. Caioni, U. Bogdahn, N. Weidner // *Cell Tissue Res.* — 2007. — Vol. 327. — P. 1—13.
35. *Watanabe, K.* Establishment of three-dimensional culture of neural stem/progenitor cells in collagen type-1 gel / K. Watanabe, M. Nakamura, H. Okano, Y. Toyama // *Restor. Neurol. Neurosci.* — 2007. — Vol. 25. — P. 109—117.
36. *Waxman, S.G.* Enhancement of action potential conduction following demyelination: experimental approaches to restoration of function in multiple sclerosis and spinal cord injury / S.G. Waxman, D. Utzschneider, J. Kocsis // *Prog. Brain Res.* — 1994. — Vol. 100. — P. 233—243.
37. *Woodhoo, A.* Schwann cell precursors: a favourable cell for myelin repair in the central nervous system / A.V. Woodhoo, V. Sahni, J. Gilson et al. // *Brain.* — 2007. — Vol. 130. — P. 2175—2185.

Поступила 13.11.08.

