

- Hyaluronic Acid, Collagen, and Laminin for Neural Tissue Engineering, *Tissue Engineering, Part A*. 2010. Vol. 16, No. 5. P. 1703–1716.
44. Teng Y.D., Lavik E.B., Qu X.L. et al. Functional recovery following traumatic spinal cord injury mediated by a unique polymer scaffold seeded with neural stem cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002. Vol. 99, No. 14. P. 3024–3029.
45. Ulrich T.A., Jain A., Tanner K. et al. Probing cellular mechanobiology in three-dimensional culture with collagen–agarose matrices, *Biomaterials*. 2010. Vol. 31. P. 1875–1884.
46. Wang W.H., Zhang M., Lu W. et al. Cross-linked Collagen-Chondroitin Sulfate-Hyaluronic Acid Imitating Extracellular Matrix as Scaffold for Dermal Tissue Engineering, *Tissue Eng. Part C-Methods*. 2010. Vol. 16. P. 269–279.
47. Wei Y.T., He Y., Xu C.L. et al. Hyaluronic acid hydrogel modified with nogo-66 receptor antibody and poly-(L)-lysine to promote axon regrowth after spinal cord injury, *Journal of Biomedical Materials Research, Part B-Applied Biomaterials*. 2010. Vol. 95B, No. 1. P. 110–117.
48. Woerly S., Doan V., Evans-Martin F. et al. Spinal cord reconstruction using NeuroGel (TM) implants and functional recovery after chronic injury, *Journal of Neuroscience Research*. 2001. Vol. 66, No. 6. P. 1187–1197.
49. Woerly S., Pinet E., de Robertis L. et al. Spinal cord repair with PHPMA hydrogel containing RGD peptides (NeuroGel), *Biomaterials*. 2001. Vol. 22, No. 10. P. 1095–1111.
50. Woerly S., Doan V.D., Sosa N. et al. Prevention of gliotic scar formation by NeuroGel allows partial endogenous repair of transected cat spinal cord, *Journal of Neuroscience Research*. 2004. Vol. 75, No. 2. P. 262–272.
51. Xiao M., Klueber K.M., Lu C. et al. Human adult olfactory neural progenitors rescue axotomized rodent rubrospinal neurons and promote functional recovery, *Exp. Neurol*. 2005. Vol. 194. P. 12–30.
52. Yoshil S., Ito S., Shima M. et al. Functional restoration of rabbit spinal cord using collagen-filament scaffold, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2009. Vol. 3, No. 1. P. 19–25.

Поступила в редакцию 10.05.2011.

BIOCOMPATIBLE MATRIX IMPLANTS FROM NATURAL AND SYNTHETIC POLYMERS AS PROMISING PRODUCTS INTENDED FOR TREATMENT OF DEGENERATIVE AND POST-INJURY DISEASES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Yu.S. Khotimchenko^{1,2}, A.V. Scheblykina¹, V.V. Kumeiko^{1,2}

¹A.V. Zhirmunsky Institute of Marine Biology (17 Palchevskogo St. Vladivostok 690041 Russia), ²Far Eastern Federal University (8 Sukhanova St. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary – The authors provide an overview of modern studies and developments in the field of biocompatible implantable materials designed for treating degenerative and post-injury pathologies of central nervous system. As reported, the critical analysis of materials and their components derived from natural and synthetic polymers allows concluding that their application as matrix implants can make it possible to recover the integrity of injured brain, adjust supportive and trophic functions, and induce reparative processes due to inner and implantable cell sources. The up-to-date state of biomedical material sciences and tissue engineering for the needs of neurotransplantation is characterised as analysis of capability of materials to imitate the structure and functions of natural extracellular matrix, inducing neurogenesis and recovering conductive functions of the nervous system, and capabilities of materials to be exposed to controlled biodegradation with subsequent substitution with tissue structures.

Key words: biocompatible polymers, matrix implants, brain injuries, neurodegenerative diseases.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 2, p. 54–60.

УДК 611.018.82:576.3

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В МОЗГЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

В.Е. Охотин¹, А.В. Ревещин², Г.В. Павлова¹

¹Институт биологии гена РАН (119334 г. Москва, ул. Вавилова, 34/5),

²Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН (119071 г. Москва, Ленинский пр-т, 33)

Ключевые слова: стволовые клетки, нейроны, мозг, дифференцировка и трансплантация.

В последние 15 лет получены новые знания о стволовых клетках, позволяющие по-новому понять функционирование нервной ткани в норме и патологии. Показано, что пролиферирующие стволовые клетки в дефинитивном мозге при определенных условиях могут участвовать в репаративной регенерации, замещая погибшие элементы. Установлены геномные механизмы управления пролиферацией и дифференцировкой стволовых клеток. Показано их участие в генезе злокачественных опухолей и тропизм этих клеток к опухолям. Данные факты открывают новые направления в исследовании функционирования и развития мозга. Нейтральные стволовые клетки могут быть использованы для создания новых технологий, лечения нейродегенеративных и онкологических заболеваний мозга.

Стволовые клетки принято разделять на эмбриональные, выделяемые из бластоцисты, и региональные, получаемые из эмбрионов более поздних стадий развития или из органов взрослых особей. Эмбриональные

стволовые клетки мультипотентны, т.е. дают начало производным всех зародышевых листков, включая и клетки нервной системы. Развиваясь, они проходят ряд этапов, формирующих пулы региональных стволовых клеток с разными потенциальными возможностями. Стволовые клетки взрослого организма в определенной степени ограничены в своих возможностях и дают начало производным преимущественно одного зародышевого листка. Они составляют тканевый восстановительный резерв и способствуют замещению дефектов в разных органах, включая и нервную систему [27].

В настоящее время считается, что стволовая клетка должна удовлетворять трем основным условиям: 1) тотипотентность или мультипотентность, т.е. способность генерировать различные типы клеток, 2) высокий пролиферативный потенциал, 3) самовоспроизводимость (т.е. способность воспроизводить идентичных себе потомков в результате симметричных делений) [41].

Ревещин А.В. – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории сравнительной нейробиологии позвоночных ИПЭЭ РАН; e-mail: revishchin@mail.ru

Однако разнообразие клеток, которые могут быть причислены к стволовым, во многих случаях выходит за пределы этого определения. В настоящем обзоре освещены лишь некоторые проблемы, связанные с нейральными стволовыми клетками, с нашей точки зрения представляющие наибольший интерес для нейробиологии.

Нейральные стволовые клетки относятся к региональным стволовым клеткам. Они найдены в центральной нервной системе взрослых животных и человека в областях мозга, известных активным нейрогенезом: субвентрикулярная зона латеральных желудочков и зубчатая извилина гиппокампа. Проллиферативная активность клеток этих областей мозга обнаружена достаточно давно [7]. Позже было показано, что эти регионарные клетки могут давать начало как астроцитам, так и новым нейронам [43].

Стволовые клетки дефинитивного мозга локализируются в специальных нишах, структурные элементы которых обеспечивают им идентичность и влияют на пролиферативную активность [53]. Важнейшими компонентами этого микроокружения являются межклеточные взаимодействия, взаимосвязь с кровеносными сосудами, внеклеточный матрикс и специализированная базальная мембрана [33, 38]. В субвентрикулярной области большое значение имеет близость цереброспинальной жидкости латерального желудочка.

В зубчатой извилине нейрогенез происходит в локусах, связанных с кровеносными сосудами [38]. Эндотелиальные клетки, периваскулярные макрофаги и фибробласты секретируют митогены, трофические факторы, влияющие на нейральные стволовые клетки [21]. Базальная мембрана эндотелиоцитов содержит большое количество гепарансульфата, способна связывать и накапливать факторы, обеспечивающие пространственные сигналы для стволовой клетки. Проллиферативные зоны взрослого мозга имеют как общие, так и особые черты строения и функционирования.

Настоящие стволовые клетки локализируются в субэпендимальном слое боковых желудочков. Их популяция состоит из трех классов: клеток класса А – молодых нейробластов, относительно редко делящихся клеток класса В, которые дают начало активно пролиферирующим клеткам класса С (рис. 1–3)* [16].

Второй основной зоной локализации нейральных стволовых клеток взрослого мозга является зубчатая фасция гиппокампальной формации. Стволовые клетки ее субгранулярного слоя дают начало клеткам-предшественникам, которые дифференцируются в зрелые клетки-зерна и глиальные элементы. Значение нейрогенеза во взрослом гиппокампе пока неясно. Есть предположение, что новообразованные нервные клетки включаются в формирование организованных во времени следов долговременной памяти (рис. 4)* [2].

Как и в субэпендимальном слое боковых желудочков, в зубчатой извилине также найден существенный для нейрогенеза васкулярный компонент

ниши стволовых клеток [38]. Было показано, что 37% пролиферирующих клеток зубчатой извилины являются эндотелиальными прекурсорами. Нейральные предшественники и ангиобласты пролиферируют в общих гнездах, связанных с микрососудами, а значит, и с базальной мембраной.

Клетки, отвечающие критериям стволовых, обнаружены, например, в новой коре [19]. Предполагают, что повреждение головного мозга или воздействие ростовых факторов может активировать эти «дремлющие» стволовые клетки и запустить программу нейрогенеза [37]. Следует, однако, отметить, что вопрос о новообразовании нейронов в коре головного мозга взрослых животных и человека остается не до конца решенным и противоречивым. Авторы приходят к выводу об отсутствии процессов новообразования нейронов в новой коре взрослых людей и считают, что эти процессы ограничиваются перинатальным периодом [11].

Постоянная популяция пролиферирующих в течение всей жизни индивидуума мультипотентных стволовых клеток находится в обонятельном эпителии млекопитающих. Образующиеся при делении клетки проходят несколько стадий дифференциации и замещают погибающие обонятельные рецепторные нейроны [30]. Нейральные стволовые клетки выделены из обонятельной области слизистой оболочки человека, крысы и мыши [15].

Источником нейральных стволовых клеток в мозжечке считают герминальный слой, существующий в раннем постнатальном периоде развития животных и обычно редуцирующийся во взрослом состоянии. Нейральные стволовые клетки постнатального мозжечка мыши в условиях культуры тканей могут дифференцироваться в астроциты, олигодендроциты и нейроны [26]. Одним из источников нейральных стволовых клеток является нервный гребень. Часть его клеток в головном отделе превращается в стволовые клетки сосудистых сплетений. Некоторые типы нейроглиальных клеток мозга взрослых млекопитающих также обладают свойствами стволовых клеток, будучи пересаженными в культуру. Так, например, NG2-протеогликан-иммунопозитивные клетки *in vitro* дифференцируются в электровозбудимые нейроны, астроциты и олигодендроциты [8].

Исследования нейральных стволовых клеток дали стимул для развития новых направлений в клеточной биологии и медицине. Эти исследования коснулись как теоретических основ патологии нервной системы, так и методических аспектов восстановительной медицины. Количество опубликованных данных так велико, что мы вынуждены ограничиться фрагментарным описанием новых потенциальных терапевтических подходов.

В настоящее время перспективы возможных применений нейральных стволовых клеток в медицине можно подразделить на два основных направления. Это, во-первых, применение клеток, полученных из определенного источника и размноженных и/или

* На цветной вкладке, с. 72–73.

модифицированных в условиях *in vitro*, для трансплантации в больной организм; во-вторых, это фармакологическая активация собственных стволовых клеток организма для репаративной регенерации поврежденных органов и тканей. Экспериментальные работы по клеточной трансплантологии можно подразделить на множество поднаправлений согласно исходному клеточному материалу, цели и способам его применения.

Трансплантационная стратегия применения стволовых клеток типа А в лечении нейродегенеративных заболеваний и травм требует разработки технологии получения, наращивания и подготовки подходящего для лечения трансплантационного клеточного материала. Есть несколько источников стволовых и более или менее дифференцированных клеточных популяций, пригодных для размножения и последующего применения для клеточной терапии. Одним из них является фетальный мозг человека. Диссоциированные клетки фетального мозга помещаются в бессывороточную среду с ростовыми факторами. В этих условиях размножаются в основном стволовые клетки и таким образом происходит обогащение ими культивируемой популяции. Получают стволовые клетки из фетального мозга грызунов и фетального мозга человека [20, 40, 50]. Эти клетки оказались способными давать начало зрелым нервным и глиальным клеткам *in vitro* и *in vivo* [3, 14, 39, 40, 48, 50]. После трансплантации в мозг они способны мигрировать к зонам повреждения. Чаще мигрируют и включаются в ткань мозга реципиента коммитированные элементы [3, 42].

Многие нейродегенеративные заболевания характеризуются отмиранием нейронов определенного фенотипа. Например, при паркинсонизме погибают допаминергические нейроны черной субстанции. В подобном случае для восстановления функции необходимы клетки, дифференцированные или коммитированные к развитию в определенном направлении. В случае болезни Паркинсона нужны допаминергические нейроны. Трансплантация клеток из фетального среднего мозга в неостриатум экспериментальных моделей паркинсонизма приводит к уменьшению симптомов болезни [36]. Однако трансплантация фетальных среднемозговых клеток больным болезнью Паркинсона имела весьма ограниченную клиническую эффективность и позже приводила к медикаментозно-независимой дискинезии [22].

Одной из причин неудачных последствий трансплантации оказалась неоднородность популяции фетальных среднемозговых клеток [24]. Подсадка очищенных популяций клеток в стриатум крыс с моделированным паркинсонизмом приводила к функциональному выздоровлению [46]. Применение обогащенных популяций для лечения болезни Паркинсона, возможно, окажется более результативным. Однако получение материала, достаточного для трансплантации, здесь затруднительно.

Применение стволовых нервных клеток для терапии имеет существенные препятствия. Как и популяции

фетальных клеток, производные из культуры неоднородны даже после тщательной селекции и могут содержать кроме необходимых, например, для лечения паркинсонизма допаминергических, еще и ГАМК-ергические нейроны и глиальные элементы [18]. Хорошо известна туморогенная активность культур стволовых клеток [12]. Таким образом, перспективы использования стволовых клеток в трансплантационной терапии нейродегенеративных заболеваний заманчивы, но требуют решения серии вопросов, связанных с безопасностью применения клеточных популяций.

Не менее реальной представляется перспектива использования для клеточной терапии стволовых клеток, полученных из взрослого организма. Наибольший интерес как источник клеток имеет костный мозг. Со времени публикации М.А. Eglitis и Е. Mezey (1997) о дифференцировке стволовых клеток костномозгового происхождения не только в микроглиальные, но и в макроглиальные элементы, вышло множество работ, посвященных этому вопросу. В частности, было показано, что костномозговые клетки, трансплантированные мышам, собственный костный мозг которых был разрушен облучением, мигрируют в головной мозг и там дают начало нейронам [13]. Полученные на экспериментальных животных данные подтверждены на материале, полученном от пациентов женского пола, которым в свое время была произведена пересадка костного мозга от доноров мужского пола. После смерти этих пациентов найдены клетки, содержащие Y-хромосому, несущие нейральные маркеры [34]. Изолированные стволовые клетки костного мозга в условиях культуры могут быть индуцированы к дифференцировке в сторону нейрального ряда с помощью различных биогенных факторов [47]. При этом исходные стромальные стволовые элементы костного мозга экспрессируют не только мезенхимальные, но и энтодермальные и эктодермальные гены [49, 54].

Наличие терапевтического потенциала обнаружено и у стволовых клеток обонятельного эпителия [30]. Имеющиеся в нем популяции нейральных стволовых клеток, пролиферирующих в течение всей жизни, можно использовать в качестве аутологического материала для трансплантации при травматических повреждениях и дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы.

Применение в терапии стволовых клеток взрослого организма может оказаться очень перспективным во многих отношениях. В этом случае возможно применение для лечения больных их собственных клеток, что снимает проблему тканесовместимости. Снимаются также морально-этические проблемы, связанные с использованием абортного материала. Туморогенный потенциал этих клеток намного ниже, чем гетерогенных элементов. Следует отметить, что нейрональная дифференцировка стволовых клеток мезенхимального происхождения в культуре и в организмах подопытных животных постоянно подвергается сомнению [31, 45, 51].

Заместительная клеточная терапия, основанная на мобилизации эндогенных прекурсоров, имеет преимущества. Одним из них является отсутствие необходимости получения и трансплантации в патологический мозг посторонних клеточных элементов. Описанные выше процессы пролиферации и нейрональной дифференцировки в нескольких зонах взрослого мозга оставляют возможность мобилизовать имеющиеся новые нейробласты для замещения погибших нейронов. Принципиальная возможность замещения ограниченной популяции погибших нейронов эндогенными клетками типа В показана Magavi et al. [28] в экспериментах на мышах. Однако известно, что возможность механизма замещения погибших нейронов в мозге ограничена. Кроме того, нормальная реакция ткани мозга на массивные повреждения, например при ишемических инсультах и травмах, идет по глиальному пути, способствуя нарастанию глиофибрилярного рубца, не совместимого с функциональным восстановлением [6].

Для успешного восполнения утраченных нейронов необходимо направить их миграцию к областям дегенерации. В последнее время получены многочисленные данные о цитокинах и факторах роста, влияющих на миграцию нейробластов в области мозга, поврежденные инфарктом. Так, например, эритропоэтин, введенный интрацеребровентрикулярно, уменьшает объем инфарктной зоны [52]. Безопасность и эффективность применения эритропоэтина для лечения постинфарктных больных подтверждены в клинических наблюдениях [17]. Сходный нейропротективный эффект, подтвержденный поведенческими тестами, оказывает системное введение Erythropoiesis-stimulating Protein's Darbepoetin Alfa [9]. Уменьшение объема инфарктной зоны под воздействием системного введения другого гемопоэтического фактора (G-CSF) обусловлено как его непосредственным нейропротективным действием, так и стимуляцией нейрональной дифференцировки стволовых клеток.

Исследования, проведенные в лаборатории S.T. Carmichael [35], показали, что важную роль в миграции нейробластов к очагу ишемии играет локальный и ранний ангиогенез. Блокада ангиогенеза эндостатином десятикратно уменьшала количество мигрировавших нейробластов вокруг перинфарктной зоны. Усиленно экспрессируемый после инфаркта эндотелиальными клетками ангиопоэтин регулирует дифференцировку и миграцию стволовых клеток через рецепторы соответственно CXCR4 and Tie2 [44]. При системном введении ангиопоэтина значительно увеличивалось количество нейробластов в перинфарктной зоне [35]. Системное введение этого фактора роста приводило к ускоренному восстановлению поведенческих реакций в течение первых 10 дней после инфаркта [35]. Еще одним примером хемокина, способствующего миграции нейральных прогениторов к месту воспаления в нервной системе, является Monocyte Chemoattractant protein-1 (MCP-1). В экспериментах на переживающих срезах гиппокампа показано, что этот хемокин

вызывает усиление миграции нейральных прогениторов к месту воспаления, вызванного локальным введением цитокинов, бактериального токсина, вирусов и их белков [10].

Хемофакторы и цитокины оказывают влияние не только на гемопоэз, но и на процессы нейрогенеза. По-видимому, источником новых нейронов во всех этих случаях являются герминативные зоны взрослого мозга.

Возможности направленной мобилизации внутреннего репаративного потенциала мозга для лечения последствий нейродегенеративных заболеваний, пожалуй, наиболее близкая к практике область терапии, использующая знания о биологии стволовых клеток. Применение этих методов не связано с опухолевой опасностью, тканесовместимостью и этическими проблемами. Единственным ограничением здесь служит малая мощность пролиферативных возможностей мозга.

Большое значение для разработки новых методов лечения злокачественных опухолей, и в частности опухолей мозга, имеют стволовые клетки типа С, оказывающие терапевтическое воздействие на опухоль.

Лечение мозговых опухолей, особенно глиом, представляет чрезвычайно сложную задачу из-за трудности преодоления гематоэнцефалического барьера, с одной стороны, и высокой инвазивности этих опухолей – с другой. Новый импульс, который противоопухолевая терапия мозга получила в результате недавних открытий в области биологии стволовых клеток, состоит в выявлении того факта, что стволовые клетки обладают тропизмом к локальным патологиям и, в частности, к злокачественным опухолям мозга [55]. В первоначальном исследовании было показано, что крысиные и человеческие стволовые клетки, инъецированные в экспериментально вызванную глиому в мозге крыс, не только экстенсивно распределяются в теле опухоли, но и преследуют раковые клетки, агрессивно мигрирующие в окружающую паренхиму мозга. Будучи инъецированы поодаль (в том числе и в противоположное полушарие), эти клетки мигрируют по направлению к телу опухоли, а введенные в кровь накапливались в глиоме. В этой работе также было показано, что нейрональные стволовые клетки, экспрессирующие терапевтический трансгенный белок, сохраняют свою способность к преследованию опухолевых клеток и таким образом могут быть использованы в онкологии как средство доставки антиопухолевых препаратов непосредственно к терапевтическим мишеням [1].

Опухолевым тропизмом обладают не только экзогенные, но и эндогенные стволовые клетки. Спустя 14 дней после подсадки клеток глиобластомы они окружали опухоль в несколько слоев. Накопление эндогенных прекурсоров в опухоли увеличивало продолжительность выживания подопытных животных.

В настоящее время известно несколько возможных механизмов, ответственных за опухолевый тропизм стволовых клеток. Одним из важнейших является хемокин-лигандная система.

Накопление в опухолях мозга нейрональных стволовых клеток, введенных в кровь, также обусловлено взаимодействием Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) с рецептором C-X-C 4-го типа (C-X-C chemokine receptor type 4 – CXCR4). В экспериментах *in vitro* было показано, что функциональное блокирование SDF-1α на опухолевых эндотелиальных клетках с помощью антител значительно редуцировало и трансэндотелиальную миграцию нейрональных стволовых клеток [5]. Сигналы, привлекающие последние к телу опухоли, могут происходить не только от опухолевых, но и от неопухолевых элементов: эндотелия и неопухолевых периваскулярных клеток [29]. В связи с этим уместно вспомнить, что опухолевые эндотелиальные клетки обладают воспалительным фенотипом с конститутивной экспрессией классических эндотелиальных адгезивных молекул [4]. Опухолевый тропизм нейрональных стволовых клеток может быть следствием воспалительного механизма, составной частью которого является активизация SDF-1/CXCR4-пути [25].

При воспалительных процессах в мозге, и в том числе при опухолях, могут экспрессироваться и другие хемокины, например I-TAC, IP-10 [32]. Эти хемокины также могут участвовать в управлении миграцией клеток – носителей их рецепторов. Показана принципиальная возможность создания искусственных клеточных векторов, обладающих тропизмом к опухолям из клеток, изначально не обладающих этим свойством [23].

Знания о стволовых нервных клетках существенно расширяют общепринятые представления о репарации в центральной и периферической нервной системе, однако не отменяют основные положения существующей в нейробиологии парадигмы. Действительно, о том, что нервная система в определенной степени, хотя и ограниченной, обнаруживает способности к регенеративным процессам, было известно и раньше, а постулат о неспособности зрелых нервных клеток мозга к делению *in vivo* результаты исследования стволовых клеток не опровергают. Концепции о неограниченной трансформации стволовых клеток и, тем более, о процессах трансдифференцировки часто основаны на недостаточном количестве фактического материала, носят преувеличенный характер. Во многих случаях уместнее говорить не о трансдифференцировке, а о трансдетерминации еще не дифференцированных мультипотентных клеток. Кроме того, нервная система отнюдь не нафарширована стволовыми элементами. Имеется весьма ограниченное количество центров, которые их содержат, мощность процессов регенерации мозга невысока, а скорость пролиферации стволовых и прогениторных клеток с возрастом убывает. С другой стороны, открытие нейральных стволовых клеток взрослого мозга млекопитающих и человека затронуло самое основание наших знаний о биологии ткани мозга и привело к существенной перестройке всей системы знаний о ней. Эта перестройка еще далеко не закончена. Во многих нормальных и патологических процессах в

нервной системе обнаруживается участие стволовых клеток. Полученные знания позволяют создавать новые направления в лечении заболеваний нервной системы.

Литература

1. Aboody K.S., Brown A., Rainov N.G. et al. Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. P. 12846–12851.
2. Aimone, J.B., Wiles, J., Gage, F.H. Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories, *Nat. Neurosci.* 2006. Vol. 9. P. 723–727
3. Aleksandrova M.A., Saburina I.N., Poltavtseva R.A. et al. Behavior of human neural progenitor cells transplanted to rat brain, *Brain Res. Dev. Brain Res.* 2002. Vol. 134. P. 143–148.
4. Allport J.R., Weissleder R. Murine Lewis lung carcinoma-derived endothelium expresses markers of endothelial activation and requires tumor-specific extracellular matrix in vitro, *Neoplasia*. 2003. Vol. 5. P. 205–217.
5. Allport J.R., Shinde Patil V.R., Weissleder R. Murine neuronal progenitor cells are preferentially recruited to tumor vasculature via alpha4-integrin and SDF-1-alpha-dependent mechanisms, *Cancer Biol. Ther.* 2004. Vol. 3. P. 838–844.
6. Alonso G. NG2 proteoglycan-expressing cells of the adult rat brain: possible involvement in the formation of glial scar astrocytes following stab wound, *Glia*. 2005. Vol. 49. P. 318–338
7. Altman J., Das G.D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats, *J. Comp. Neurol.* 1965. Vol. 124. P. 319–335
8. Belachew S., Chittajallu R., Aguirre A.A. et al. Postnatal NG2 proteoglycan-expressing progenitor cells are intrinsically multipotent and generate functional neurons, *J. Cell Biol.* 2003. Vol. 161. P. 169–86.
9. Belayev L., Khoutorova L., Zhao W. et al. Neuroprotective effect of darbepoetin alfa, a novel recombinant erythropoietic protein, in focal cerebral ischemia in rats, *Stroke*. 2005. Vol. 36. P. 1065–1070.
10. Belmadani A., Tran P.B., Ren D., Miller R.J. Chemokines regulate the migration of neural progenitors to sites of neuroinflammation, *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26. P. 3182–3191.
11. Bhardwaj R.D., Curtis M.A., Spalding K.L. et al. Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. P. 12564–12568.
12. Bjorklund L.M., Sanchez-Pernaute R., Chung S. et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99. P. 2344–2349
13. Brazelton T.R., Rossi F.M., Keshet G.I. et al. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice, *Science*. 2000. Vol. 290. P. 1775–1779.
14. Brustle O., Jones K.N., Learish R.D. et al. Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants, *Science*. 1999. Vol. 285. P. 754–756.
15. Chen X., Fang H., Schwob J. Multipotency of purified, transplanted globose basal cells in olfactory epithelium, *J. Comp. Neurol.* 2004. Vol. 469. P. 457–474.
16. Doetsch F., Garcia-Verdugo J.M., Alvarez-Buylla A. Regeneration of a germinal layer in the adult mammalian brain, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96. P. 11619–11624.
17. Ehrenreich H., Hasselblatt M., Dembowski C. et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial, *Mol. Med.* 2002. Vol. 8. P. 495–505.
18. Goridis C., Rohrer H. Specification of catecholaminergic and serotonergic neurons, *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. Vol. 3. P. 531–541.
19. Gould E., Reeves A.J., Fallah M. et al. Hippocampal neurogenesis in adult old world primates, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96. P. 5263–5267.
20. Gritti A., Parati E.A., Cova L. et al. Multipotential stem cells from the adult mouse brain proliferate and self-renew in response to basic fibroblast growth factor, *J. Neurosci.* 1996. Vol. 16. P. 1091–1100.

21. Gritti A., Frolichsthal-Schoeller P., Galli R., Vescovi A.L. Epidermal and fibroblast growth factors behave as mitogenic regulators of a single multipotent stem-like cell population from the subventricular region of the adult mouse forebrain, *J. Neurosci.* 1999. Vol. 19. P. 3287–3297.
22. Hagell P., Cenci, M. A. Dyskinesias and dopamine cell replacement in Parkinson's disease: a clinical perspective, *Brain Res. Bull.* 2005. Vol. 68. P. 4–15.
23. Honeth G., Staflin K., Kalliomaki S., Lindvall M., Kjellman C. Chemokine-directed migration of tumor-inhibitory neural progenitor cells towards an intracranially growing glioma, *Exp. Cell Res.* 2006. Vol. 312. P. 1265–1276.
24. Iacovitti L., Stull N.D., Jin H. Differentiation of human dopamine neurons from an embryonic carcinomal stem cell line, *Brain Res.* 2001. Vol. 912. P. 99–104.
25. Imitola J., Raddassi K., Park K.I. et al. Directed migration of neural stem cells to sites of CNS injury by the stromal cell-derived factor 1alpha/CXC chemokine receptor 4 pathway, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 101. P. 18117–18122.
26. Lee A., Kessler J.D., Read T.A. et al. Isolation of neural stem cells from the postnatal cerebellum, *Nat. Neurosci.* 2005. Vol. 8. P. 723–729.
27. Loseva E.V. Neurotransplantation of the fetal tissue and compensatory–restorative processes in the recipient nervous system, *Usp. Fiziol. Nauk.* 2001. Vol. 32. P. 19–37.
28. Magavi S.S., Leavitt B.R., Macklis J.D. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice, *Nature.* 2000. Vol. 405. P. 951–955.
29. Mapara K.Y., Stevenson C.B., Thompson R.C., Ehtesham M. Stem cells as vehicles for the treatment of brain cancer, *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2007. Vol. 18. P. 71–80.
30. Marshall C.T., Lu C., Winstead W. et al. The therapeutic potential of human olfactory-derived stem cells, *Histol. Histopathol.* 2006. Vol. 21. P. 633–643.
31. Massengale M., Wagers A.J., Vogel H., Weissman I.L. Hematopoietic cells maintain hematopoietic fates upon entering the brain, *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 201. P. 1579–1589.
32. McColl S.R., Mahalingam S., Staykova M. et al. Expression of rat I-TAC/CXCL11/SCYA11 during central nervous system inflammation: comparison with other CXCR3 ligands, *Lab. Invest.* 2004. Vol. 84. P. 1418–1429.
33. Mercier F., Kitasako J.T., Hatton G.I. Anatomy of the brain neurogenic zones revisited: fractones and the fibroblast/macrophage network, *J. Comp. Neurol.* 2002. Vol. 451. P. 170–188.
34. Mezey E., Key S., Vogelsang G. et al. Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100. P. 1364–1369.
35. Ohab J.J., Fleming S., Blesch A., Carmichael S.T. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke, *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26. P. 13007–13016.
36. Olanow C.W., Kordower J.H., Freeman T.B. Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease, *Trends Neurosci.* 1996. Vol. 19. P. 102–109.
37. Palmer T.D., Markakis E.A., Willhoite A.R. et al. Fibroblast growth factor 2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS, *J. Neurosci.* 1999. Vol. 19. P. 8487–8497.
38. Palmer T.D., Willhoite A.R., Gage F.H. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis, *J. Comp. Neurol.* 2000. Vol. 425. P. 479–494.
39. Parker M.A., Anderson J.K., Corliss D.A. et al. Expression profile of an operationally-defined neural stem cell clone, *Exp. Neurol.* 2005. Vol. 194. P. 320–332.
40. Poltavtseva R.A., Marey M.V., Aleksandrova M.A. et al. Evaluation of progenitor cell cultures from human embryos for neurotransplantation, *Brain Res. Dev. Brain Res.* 2002. Vol. 134. P. 149–154.
41. Potten C.S., Loeffler M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt, *Development.* 1990. Vol. 110. P. 1001–1020.
42. Revishchin A.V., Aleksandrova M.A., Podgornyi O.V. et al. Human fetal neural stem cells in rat brain: effects of preculturing and transplantation, *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005. Vol. 139. P. 213–216.
43. Reynolds B.A., Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system, *Science.* 1992. Vol. 255. P. 1707–1710.
44. Robin A.M., Zhang Z.G., Wang L. et al. Stromal cell-derived factor 1alpha mediates neural progenitor cell motility after focal cerebral ischemia, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006. Vol. 26. P. 125–134.
45. Roybon L., Ma Z., Asztely F. et al. Failure of transdifferentiation of adult hematopoietic stem cells into neurons, *Stem Cells.* 2006. Vol. 24. P. 1594–1604.
46. Sawamoto K., Nakao N., Kobayashi K. et al. Visualization, direct isolation, and transplantation of midbrain dopaminergic neurons, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. P. 6423–6428.
47. Scintu F., Reali C., Pillai R. et al. Differentiation of human bone marrow stem cells into cells with a neural phenotype: diverse effects of two specific treatments, *BMC Neurosci.* 2006. Vol. 7. P. 14.
48. Suslov O.N., Kukekov V.G., Ignatova T.N., Steindler D.A. Neural stem cell heterogeneity demonstrated by molecular phenotyping of clonal neurospheres, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. P. 14506–14511.
49. Tremain N., Korkko J., Ibberson D. et al. MicroSAGE analysis of 2,353 expressed genes in a single cell-derived colony of undifferentiated human mesenchymal stem cells reveals mRNAs of multiple cell lineages, *Stem Cells.* 2001. Vol. 19. P. 408–418.
50. Vescovi A.L., Parati E.A., Gritti A. et al. Isolation and cloning of multipotential stem cells from the embryonic human CNS and establishment of transplantable human neural stem cell lines by epigenetic stimulation, *Exp. Neurol.* 1999. Vol. 156. P. 71–83.
51. 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. Vol. 23. P. 10724–10731.
52. Wang L., Zhang Z., Wang Y. et al. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats, *Stroke.* 2004. Vol. 35. P. 1732–1737.
53. Watt F.M., Hogan B.L. Out of eden: stem cells and their niches, *Science.* 2004. Vol. 287. P. 1427–1430.
54. Woodbury D., Reynolds K., Black I.B. Adult bone marrow stromal stem cells express germline, ectodermal, endodermal, and mesodermal genes prior to neurogenesis, *J. Neurosci.* 2002. Vol. 69. P. 908–917.
55. Yip S., Aboody K.S., Burns M. et al. Neural stem cell biology may be well suited for improving brain tumor therapies, *Cancer.* 2003. Vol. 9. P. 189–204.

Поступила в редакцию 23.03.2011.

STEM CELLS OF NEURONAL ORIGIN IN MAMMAL'S BRAIN

V.E. Okhotin¹, A.V. Revischin², G.V. Pavlova¹

¹Institute of Gene Biology, RAS (34/5 Vavilova St. Moscow 119334

Russia), ²A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution

(33 Leninskiy Av. Moscow 119071 Russian Federation)

Summary – New knowledge about stem cells that make it possible to in a new light interpret the functioning of nervous tissue in health and disease has been obtained during the last fifteen years. As reported, the proliferating stem cells in a definitive brain under certain conditions can be involved in reparative regeneration by substituting dead elements. The authors identify genome mechanisms of regulating proliferation and differentiation of stem cells and point out their role in producing malignant tumours and tropism of these cells to the tumours. These data open new opportunities for studying brain functioning and development. The neural stem cells can be used to develop new technologies, treat neurogenerative and oncological diseases of brain.

Key words: stem cells, neurons, brain, differentiation and transplantation.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 2, p. 60–65.