

Е.С. Петрова

ИЗУЧЕНИЕ ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ С ПОМОЩЬЮ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ НЕЙРОТРАНСПЛАНТАЦИИ

Отдел общей и частной морфологии (руков. — академик РАМН проф. В.А. Нагорнев) Научно-исследовательского института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Цель настоящей статьи — обобщение собственных экспериментальных и литературных данных о нейротрансплантации в эктопические места, такие как периферический нерв (главным образом) и переднюю камеру глаза крыс. Рассмотрены вопросы, касающиеся следующих проблем: гистогенез и выживание нервных тканей после трансплантации, взаимоотношение пересаженных тканей с тканями реципиента, судьба длительно живущих трансплантатов, совместные пересадки разных эмбриональных закладок, трансплантация спинномозговых узлов, влияние трофических факторов на развитие трансплантатов. Обсуждаются новые данные о трансплантации стволовых клеток в периферический нерв.

Ключевые слова: нейротрансплантация, периферический нерв, стволовые клетки.

В 80–90-е годы прошлого века нейротрансплантация широко использовалась нейробиологами для изучения гистобластических потенций клеток эмбриональных закладок мозга и для разработки подходов к лечению ряда нейродегенеративных заболеваний. Большинство исследований касались пересадок эмбриональных закладок различных отделов головного [1, 10–12, 23, 35, 36, 38, 59, 67, 69] и спинного мозга [42, 57, 66, 68, 93] в мозг взрослых животных. В зависимости от задач пересаживали как фрагменты эмбриональных закладок, так и диссоциированные клетки [8, 60, 62]. Что касается эктопических пересадок эмбрионального мозга, то их осуществляли, главным образом, в переднюю камеру глаза (ПКГ) взрослых животных [6, 10, 15, 16, 80, 90]. Имеются лишь немногочисленные публикации по трансплантации эмбриональных нервных тканей в периферический нерв [4, 22, 31, 48, 56, 94], слюнную железу [47], семенник [14], под капсулу почки [95, 96].

Целью настоящей работы явилось обобщение литературных и собственных экспериментальных данных об использовании эктопической нейротрансплантации для решения фундаментальных задач, касающихся гистогенеза и жизнеспособности тканей мозга. В обзоре рассматривается, главным образом, нейротрансплантация в периферический нерв взрослых животных. Цитируются также некоторые работы, посвященные пересадкам в другие эктопические места. Из большого числа работ по трансплантации эмбриональных нервных тканей в ПКГ крыс выбраны лишь те,

которые по своим задачам перекликаются с исследованиями по пересадке эмбриональных закладок ЦНС в нерв. Это вопросы, которые касаются, во-первых, выживания и дифференцировки клеток, во-вторых, взаимоотношений пересаженных тканей с тканями реципиента, в-третьих, судьбы трансплантатов длительных сроков, в-четвертых, совместных пересадок разных эмбриональных закладок, в-пятых, влияния трофических факторов на развитие мозга.

Пересадки в ПКГ осуществлялись довольно широко. Это обусловлено рядом причин. По сравнению с культивированием *in vitro* в ПКГ ткань переживает длительное время (соизмеримое с жизнью реципиента). Кроме того, эта модель в отличие от трансплантации в мозг позволяет изучать гистогенез пересаженных тканей в условиях отсутствия соответствующих афферентных нервных волокон и тканей-мишеней. Нельзя не отметить, что она менее травматична, чем трансплантация в мозг и другие органы. Являясь культивированием *in vivo*, она «... снимает основные методические трудности культивирования, поскольку постоянный температурный режим, питательные среды и стерильность обеспечиваются организмом реципиента» [11, с. 50]. Показано, что в эмбриональных трансплантатах различных отделов мозга (гиппокампа, мозжечка, неокортекса, септума, голубоватого места, ядер шва, черной субстанции), развивающихся в ПКГ, воспроизводятся некоторые структурные, биохимические и электрофизиологические характеристики пересаженных нервных клеток, плотность располо-

жения синапсов достигает нормального уровня [10]. Однако следует отметить, что иммунная привилегированность ПКГ является относительной [7, 39]. Ксенотрансплантация в ПКГ успешна только при использовании бестимусных и иммунодефицитных реципиентов [90, 107], а также при иммуносупрессии. При исследовании факторов, влияющих на развитие трансплантатов гиппокампа и септума крыс в ПКГ, показано, что прирост объема трансплантатов зависит от срока развития эмбриона [15,16]. Чем он меньше, тем большего объема достигает трансплантат через 3–4 мес после операции. По данным [29], полученным с использованием модели нейротрансплантации в нерв, от срока развития эмбрионов зависит уровень митотической активности пересаженных клеток-предшественников. Трансплантация неокортекса от 14-, 15- и 17-суточных эмбрионов показала, что клетки трансплантатов от 14-суточных эмбрионов обладают большими потенциями к делению, чем от 17-суточных, т.е. наблюдается та же закономерность, что при развитии *in situ*. Одним из факторов, влияющих на развитие трансплантатов, является возраст реципиента [16]. Было проведено сравнительное исследование развития интраокулярных трансплантатов гиппокампа и септума у молодых (3 нед) и старых (18 мес) крыс. Обнаружено замедление развития трансплантатов и дифференцировки пирамидных нейронов при использовании старых реципиентов. По-видимому, это объясняется тем, что при старении уменьшается количество нейротрофических факторов в организме реципиента [105]. Для выживания трансплантатов в условиях пересадки в ПКГ имеет значение степень васкуляризации эмбриональных закладок. Более жизнеспособными оказываются трансплантаты от 14-суточных эмбрионов, у которых уже имеется сосудистая сеть, чем от 12-суточных, у которых вращение сосудов только начинается [41].

Нейротрансплантация в такое эктопическое место, как периферический нерв взрослых животных, позволяет изучать гистогенез пересаженных нервных тканей длительное время: трансплантаты эмбриональных закладок неокортекса и спинного мозга крыс наблюдали в течение 18 мес [25]. Следует отметить, что именно эта модель позволяет изучать взаимоотношения периферической и центральной нервной системы. Первые работы по пересадке эмбриональных закладок мозга в периферический нерв выполнены в 1983–1984 гг. J.J. Bernstein [56] исследовал развитие эмбриональных закладок коры и спинного мозга крыс линии Sprague-Dawley в условиях имплантации в седалищный нерв взрослых животных в течение

4 мес. Донорами служили эмбрионы 11, 12 и 15 сут развития. Сравнивая развитие спинного мозга и неокортекса после пересадки в нерв, J.J. Bernstein отметил, что рост тканей спинного мозга ограничен: через 4 мес такие имплантаты содержали лишь нейроглию. В отличие от них имплантаты коры большого мозга сильно увеличивались в размерах, достигая максимума через 1 мес после операции. По мнению автора, максимум деления пересаженных нейроэпителиальных клеток приходится на период от 7 до 21 сут, однако специального подсчета митотически делящихся и ДНК-синтезирующих клеток не проводилось. J.J. Bernstein отмечает, что лучше всего растут трансплантаты от 11-суточных эмбрионов. При этом наблюдаемое автором значительное увеличение объема трансплантатов в процессе развития в нервном стволе происходит за счет пересаженных, наряду с нейральными зачатками, элементов мезенхимы, которые дифференцируются в дефинитивную хрящевую ткань. P.M. Richardson и V.W.K. Issa [94] дополнили данные J.J. Bernstein. Они изучали развитие трансплантатов коры и спинного мозга эмбрионов крыс разных сроков развития после пересадки в седалищный нерв взрослых крыс в течение 2–9 мес. Ранние сроки развития не были включены в исследование. Показано, что наибольших размеров достигают трансплантаты от эмбрионов меньшего срока развития, что согласуется с ранее полученными данными G.D. Das и соавт. [69] при трансплантации эмбрионального неокортекса в мозг взрослых животных. D.W. Hoovler и J.J. Bernstein [81] провели эксперименты по трансплантации эмбриональной закладки неокортекса крыс в нерв, иннервирующий двуглавую мышцу бедра взрослого животного. Авторы описали развитие трансплантатов от 11-суточных эмбрионов в течение 3 нед после операции. В течение 1-й недели трансплантаты содержали нейроэпителиальные клетки, которые были рассеяны по периферическому нерву или формировали овальные структуры. В течение 2-й недели начинали дифференцироваться нейроны и глия. Через 21 сут трансплантаты достигали наибольших размеров. Нейроны имели «аполярный» вид, слабо выраженную хроматофильную субстанцию. В нейропиле таких трансплантатов были выявлены аксодендритические синапсы.

Показано [27], что пересаженные в седалищный нерв клетки эмбрионального спинного мозга и неокортекса крыс продолжают пролиферировать и дифференцируются в нейроны и глию, были изучены синаптогенез и миелинизация аксонов в нейротрансплантатах. Выявлено, что диф-

ференцировка клеток трансплантатов спинного мозга начинается раньше, чем в трансплантатах неокортекса (раньше заканчивается пролиферация пересаженных нейроэпителиальных клеток, раньше начинают формироваться синаптические контакты, раньше начинается миелинизация аксонов), т.е. сохраняется та же закономерность, что при развитии *in situ*. Сравнительное исследование гомо- и гетеротопических трансплантатов эмбрионального неокортекса крыс показало, что численная плотность нервных клеток в гомотопических трансплантатах выше: внутримозговые трансплантаты содержат в 2 раза больше нейронов, чем трансплантаты в нерве [24]. Проведя сравнительное исследование развития трансплантатов эмбрионального неокортекса крыс после пересадки в мозг, седалищный нерв и ПКГ, удалось выявить особенности дифференцировки пересаженных клеток-предшественников в зависимости от микроокружения [28]. Установлено, что только в периферическом нерве на границе трансплантата с тканями реципиента формируется многослойная глиальная выстилка. Клетки цилиндрической формы простираются вдоль

нервных волокон реципиента. Морфологически они сходны с эпендимоцитами и имеют на своей поверхности органеллы специального значения — микроворсинки и реснички [27]. С помощью иммуоцитохимического выявления белка промежуточных филаментов — виментина установлено, что эти клетки виментин-положительны (рис. 1), что характерно для эпендимы желудочков мозга крыс [17]. Изучение развития и дифференцировки эпендимоцитов на любой модели представляет особый интерес, поскольку есть данные, что в эпендиме мозга у млекопитающих в постнатальный период встречаются CD133-положительные нейральные стволовые клетки, способные дифференцироваться в нейроны [63]. Известно, что в гистогенезе мозга, наряду с процессами пролиферации, миграции и дифференцировки клеток-предшественников, значительную роль играет их гибель путем апоптоза. По наличию в трансплантатах апоптозных телец и с помощью иммуногистохимического выявления фрагментированной ДНК по методу TUNEL (terminal deoxynucleotidyltransferase dioxynuridin triphosphate nickend labeling), установлено, что при трансплантации в нерв в 1-е сутки после пересадки 5–9% нейроэпителиальных клеток гибнут путем апоптоза [29].

Как отмечено выше, особый интерес в исследованиях нейротрансплантатов, развивающихся в периферическом нерве, представляют взаимоотношения центральной и периферической нервных систем. J.J. Bernstein и Y. Tang [58] изучали рост и дифференцировку клеток коры головного мозга 11-суточных эмбрионов в течение 3 мес после пересадки в дистальный конец перерезанного нерва двуглавой мышцы бедра. С помощью пероксидазы хрена и электрофизиологически было показано, что в редких случаях волокна трансплантата растут на периферию и иннервируют двуглавую мышцу бедра. Однако это удалось показать лишь в нескольких случаях, поскольку через 40–60 сут нейроны и их отростки дегенерировали, и трансплантат состоял только из нейроглии. P.M. Richardson и V.W.K. Issa [94] вводили пероксидазу хрена дистальнее от трансплантатов. В 4 случаях из 8 в трансплантатах были обнаружены отдельные меченные пероксидазой нейроны. Однако ни гистологического, ни электронно-микроскопического исследования для подтверждения этих данных не проводилось.

Были поставлены эксперименты по трансплантации эмбриональных закладок ЦНС крысы в дистальный конец перерезанного седалищного нерва крысы [32]. Через 2 мес после операции было проведено светооптическое (импрегнация

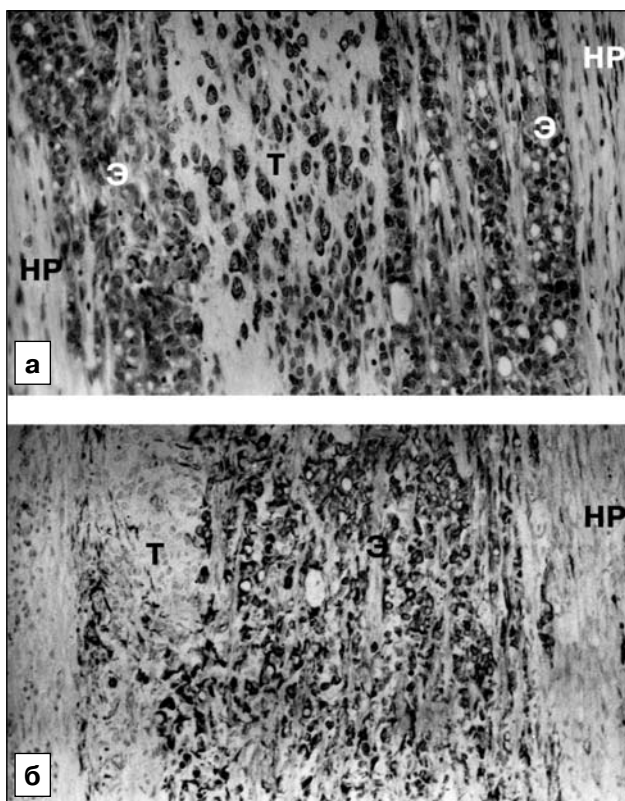


Рис. 1. Трансплантаты эмбрионального неокортекса крысы в нерве через 30 сут после пересадки.

а — общий вид; б — виментин-позитивные клетки на границе трансплантата с тканями нерва реципиента. Т — трансплантат; HP — ткани нерва реципиента; Э — эпендимоциты. а — толуидиновый синий; б — иммуногистохимическая реакция на виментин. Об. 20, ок. 10.

нитратом серебра по Бильшовскому — Грос) и электронно-микроскопическое исследование фрагментов нерва дистальнее трансплантатов. В случае трансплантации закладок спинного мозга в эндоневрии нервного ствола выявлены новообразованные нервные волокна диаметром 1–4 мкм. Таким образом, было установлено, что нервные волокна из трансплантатов спинного мозга могут выходить за пределы трансплантатов и миелинизироваться шванновскими клетками нерва реципиента. В отличие от данных J.J. Bernstein и Y. Tang [58], при трансплантации неокортекса Е.С. Петровой и соавт. [32] ни в одном случае не удалось выявить нервные волокна, выходящие за пределы трансплантатов. Это связано, по-видимому, с тем, что по периферии трансплантатов неокортекса, в отличие от спинного мозга, формируется многослойная глиальная выстилка, препятствующая выходу нервных волокон. Исследования других авторов [73, 85] показали, что реиннервация мышцы-мишени возможна с помощью пересадки в поврежденный нерв именно закладок спинного мозга. На модели пересадки спинного мозга эмбрионов крыс 14–15 сут развития в поврежденный большеберцовый нерв было установлено, что через 3 нед в трансплантатах дифференцируются мультиполярные нейроны спинного мозга, видны миелиновые и безмиелиновые волокна. Последние прослеживаются в толще нервного ствола и реиннервируют *m.gastrocnemius* [73]. М. Katsuki и соавт. [85] вырезали фрагмент седалищного нерва крысы размером 2 см, соединяли проксимальный и дистальный концы нерва фрагментом аутологичной вены и трансплантировали в полость вены эмбриональный спинной мозг. Через 3–6 мес электрофизиологически была доказана реиннервация мышцы. По наблюдениям некоторых авторов, через такую выстилку из эпендимоцитов никогда не происходит прораствание аксонов [11, 15, 16].

Нейротрансплантация эмбриональных закладок ЦНС в эктопические места может использоваться не только для исследования гистогенеза нервных тканей, но и для изучения механизмов дегенерации и гибели нервных клеток. Эктопические нейротрансплантаты длительных сроков развития могут служить моделью нейродегенеративных заболеваний и старения мозга. А.К. Shetty и соавт. [97] пересаживали в ПКГ взрослых крыс закладку черного вещества от 16–17-суточных эмбрионов крыс. Электронно-микроскопический анализ трансплантатов проводили через 3, 6, 12 мес. Уже через 6 мес в трансплантатах наблюдаются возрастные изменения нейронов: редукция эндоплазматической

сети, увеличение количества лизосом, увеличение площади цитоплазмы, свободной от органелл, истончение дендритов. Все эти изменения прогрессируют через 12 мес. При трансплантации в седалищный нерв взрослых инбредных животных клеток конечного мозга 12-суточных эмбрионов крыс многие нейроны через 6–12 мес также подвергаются дистрофическим изменениям [71]. Отмечена высокая иммунореактивность к моноклональным антителам RT97, выработанным против фосфорилированной субъединицы нейрофиламентов с молекулярной массой 200 килодальтон. Электронно-микроскопически установлено, что в дендритах образуются тельца Хирано. Такие изменения нейронов характерны для некоторых нейродегенеративных заболеваний и для стареющего мозга. Еще раньше эти результаты были опубликованы D.M. Barnes [55]. Автор назвал трансплантаты в нерве «мини-мозгом». В своей статье он описал эксперименты L.C. Doering и A.J. Aguayo, которые трансплантировали клетки неокортекса 15-суточных эмбрионов крыс в седалищный нерв взрослых крыс и показали, что клетки выживают в течение 12 мес, происходит их дифференцировка, формируются синаптические контакты. Аксоны пересаженных нейронов частично врастают в периферический нерв. К концу наблюдений выявлены дегенеративные изменения нейронов.

В длительно живущих трансплантатах (14–18 мес) эмбриональных закладок неокортекса и спинного мозга в седалищном нерве крыс показано, что плотность расположения нейронов снижается по сравнению с таковой в 1–2-месячных трансплантатах на 40–60% [25]. Оставшиеся нервные клетки претерпевают дистрофические изменения как обратимого, так и необратимого характера. Особенностью трансплантатов длительных сроков, развивающихся в нерве, является наличие амилоидоподобных отложений. В местах гибели нейронов и клеток стенок кровеносных сосудов можно видеть, как правило, округлые образования различных размеров (от 50 до 100 мкм) (рис. 2). Они имеют слоистую структуру и содержат фосфат кальция. Подобные образования описаны при воспалительных процессах в корешках спинномозговых нервов, т.е. в месте соединения центральной и периферической нервной системы [21]. В литературе по нейротрансплантации в нерв не встречаются описания отложений амилоида. Это связано с тем, что для исследования длительных сроков трансплантатов мозга в нерве использовали диссоциированные клетки, а не фрагменты эмбриональных закладок [71]. В стареющих трансплантатах нарушается гема-

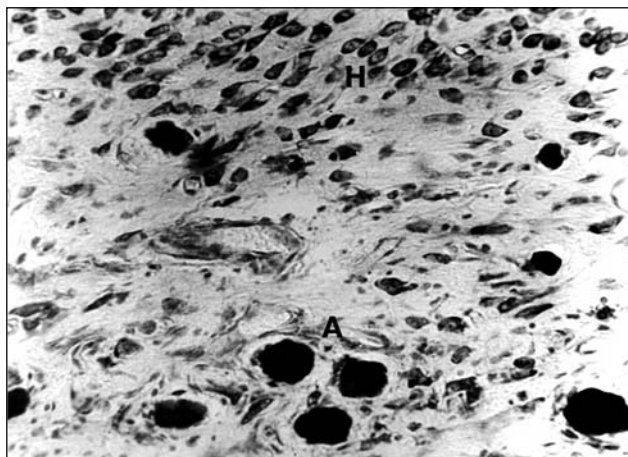


Рис. 2. Фрагмент трансплантата эмбрионального неокортекса крысы в нерве через 12 мес после пересадки.

Н — нейроны; А — амилоидоподобные отложения. Толуидиновый синий. Об. 40, ок. 10.

тоэнцефалический барьер. Можно видеть выход из кровеносных сосудов форменных элементов, наблюдается присутствие многоядерных макрофагов и плазмочитов. По-видимому, описанные выше отложения в своей основе имеют β -амилоид [25]. Последний откладывается в ЦНС при нарушении гематоэнцефалического барьера при воспалениях, при различных нейродегенеративных заболеваниях, например при болезни Альцгеймера [34]. Таким образом, трансплантация эмбриональных закладок мозга в нерв, так же как в ПКГ, может служить моделью для изучения нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, изучение ультраструктуры нейронов трансплантатов неокортекса, развивающихся в нерве, через 8 мес показало, что они приобретают черты, характерные для клеток стареющего мозга. Цитоплазма многих клеток обеднена органеллами, нередко встречаются клетки со скоплениями липофусцина. В некоторых нейронах встречаются внутриядерные включения. Особенности клеток являются глубокие инвагинации ядерных оболочек. В нейропиле уменьшается число синаптических контактов. Наблюдается гибель глиоцитов: вблизи кровеносных сосудов нередко можно видеть отек и дегенерацию астроцитарных ножек. В цитоплазме глиоцитов также содержится большое число гранул липофусцина. Нейроны часто располагаются вблизи кровеносных сосудов, что тоже характерно для стареющего мозга [43].

Одной из причин гибели и старения нейронов в эктопических трансплантатах может быть недостаток трофического влияния афферентных связей и тканей мишеней. Устранение этой причины некоторые исследователи видят в совместных пересадках разных эмбриональных закладок

[70, 84, 99]. Трансплантация в ПКГ очень удобна для таких экспериментов. В ПКГ эмбриональные закладки развиваются в изоляции от связей, свойственных им *in situ*, однако могут образовывать связи с соответствующими участками мозга, пересаженными вместе с ними. Так, с помощью иммуноцитохимического электронномикроскопического исследования убедительно показано, что между клетками трансплантатов спинного мозга и голубоватого места, развивающимися в ПКГ, возникают синаптические связи [82]. Образуются синаптические связи между нейронами неокортекса и спинного мозга, пересаженными в ПКГ [91]. Имеется опыт пересадки в ПКГ бестимусных крыс миокарда и эмбриональной закладки коры большого мозга кроликов и изучения иннервации мышечной ткани [78]. Совместные пересадки эмбриональных закладок гипоталамуса с гиппокампом от 17-суточных эмбрионов в ПКГ приводят к значительному увеличению объема трансплантатов гиппокампа [65]. Позже с помощью совместных пересадок дофаминергических нейронов и нейронов стриатума было продемонстрировано, что иннервация стриатума способствует выживанию дофаминергических нейронов [99]. А.С. Granholm и соавт. [76] изучали изменение содержания синаптического белка синапсина в трансплантатах гиппокампа крысы *in osulo*. Установлено, что совместная трансплантация закладки гиппокампа с тканью-мишенью (закладкой, содержащей клетки голубоватого места), приводит к значительному увеличению содержания синапсина в трансплантатах. Показано, что совместная пересадка различных закладок влияет на синтез трофических веществ в пересаженных структурах. Так, совместная трансплантация клеток голубоватого места и гиппокампа *in osulo* через 6 нед приводит к увеличению экспрессии мозгового трофического фактора (BDNF) пересаженными клетками [106]. Авторы делают вывод о том, что контакт с мишенью необходим для регуляции экспрессии BDNF в стволе мозга. Используя совместные пересадки септума и гиппокампа в седалищный нерв взрослых крыс, показано, что взаимодействие соответствующих мишеней предотвращает патологические изменения цитоскелета нейронов [70]. Одиночные трансплантаты этих закладок выживали в течение 18 мес, но в них наблюдались гибель нейронов, регрессия дендритов, набухание аксонов, экспрессия фосфорилированных нейрофиламентов в перикарионах нейронов. Комбинированная трансплантация приводила к увеличению размеров трансплантатов и предотвращала изменения цитоскелета. При пересадке черного вещества эмбрионов крыс в нерв

через 1 год в трансплантатах значительно снижалось число тирозингидроксилаза-положительных нейронов, обнаруживалось набухание аксонов, наблюдалось скопление фосфорилированных субъединиц белков нейрофиламентов в перикарионах нейронов. При совместных пересадках черной субстанции с мозговым веществом надпочечников дегенеративных изменений цитоскелета в нейронах не наблюдалось, уменьшалась потеря нейронов [72]. По-видимому, катехоламинергический трофический источник способствовал выживанию нейронов и поддержанию их нормального цитоскелета.

У автора также имеется опыт совместных пересадок двух эмбриональных закладок. Была проведена пересадка фрагмента шейного отдела спинного мозга и спинномозгового узла (СУ) эмбрионов крыс 14 сут развития в седалищный нерв взрослых животных. Через 30 сут трансплантаты сохраняли свою жизнеспособность. Клетки периферической нервной системы прилегали к трансплантату спинного мозга (рис. 3). Они были сгруппированы как в СУ. Нейроны достигали размеров зрелых нервных клеток СУ, имели крупные ядра, хорошо развитую хроматофильную субстанцию. Каждый нейрон был окружен клетками-сателлитами. Следует отметить, что попытки трансплантировать в нерв спинномозговые узлы 14–15-суточных эмбрионов без спинного мозга не увенчались успехом. По-видимому, нейроны эмбриональных СУ выживают в условиях трансплантации только, если сохраняют связи с клетками спинного мозга. Имеются работы, доказывающие, что при повреждении седалищного нерва до 5-х суток постнатального развития в спинном мозге погибают до 70% мотонейронов, в то время как при повреждении нерва в более поздние сроки развития мотонейроны выживают [77]. Авторы делают вывод, что после созревания и установления контактов с мишенями нейроны становятся менее чувствительными к повреждению аксонов. Возможно, при повреждении отростков эмбриональные чувствительные нейроны погибают, а зрелые — способны сохранять свою жизнеспособность. Действительно, была успешно осуществлена трансплантация зрелых узлов кошки в седалищный нерв взрослых крыс [98]. Через 30 сут после операции клетки узлов не претерпевали дегенеративных изменений. Они были окружены сателлитами. Электронно-микроскопически показано, что нейроны содержали расширенные цистерны эндоплазматической сети. В обзоре Е.И. Чумасова и Н.И. Чалисовой [51] приведены более ранние работы, посвященные пересадке чувствительных и симпатических узлов в эктопи-

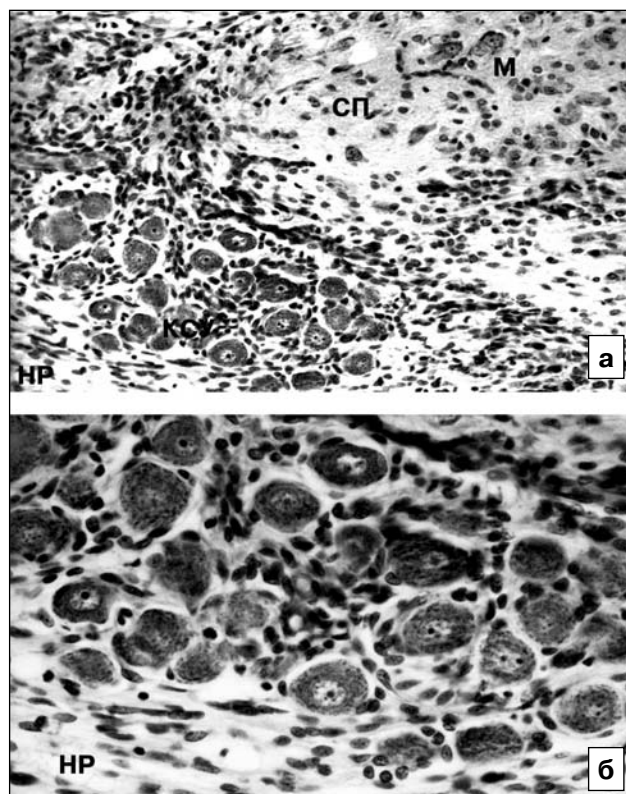


Рис. 3. Общий вид (а) и фрагмент (б) трансплантатов эмбрионального спинного мозга и спинномозгового узла крысы в нерве через 30 сут после пересадки.

СП — трансплантат спинного мозга; М — мотонейроны; КСУ — клетки спинномозгового узла; НР — ткани нерва реципиента. Гематоксилин — эозин. а — об. 40, ок. 10; б — об. 100, ок. 10.

ческие участки организма. Например, 7-суточная аутоотрансплантация СУ шейного и грудного отделов взрослых собак в ПКГ, мышечную ткань, подкожную клетчатку [5]. При аллотрансплантации в ПКГ мышей и крыс узловатого узла блуждающего нерва и кусочков эпителия языка нейроны выживали в течение 3 мес [108]. При аутоотрансплантации СУ в брыжейку толстой кишки взрослой кошки 30% нейронов выживали в течение 8–9 мес [49, 50]. А. Tuba и соавт. [102] подчеркивали, что в отличие от трансплантации ЦНС, при которой, как известно, выживают и развиваются только эмбриональные закладки, а не зрелый мозг, при трансплантации ПНС предпочтительно использовать не эмбриональные, а зрелые структуры. В работе сравнивали развитие трансплантатов верхнего шейного узла от эмбрионов и плодов крыс после пересадки в кору большого мозга крыс. Лучшее приживление обнаружили при трансплантации зрелых узлов. Авторы сделали вывод, что при нейротрансплантации ПНС пересадка зрелой нервной ткани не только возможна, но и необхо-

дима. В литературе имеются отдельные работы, описывающие выживание и дифференцировку клеток эмбриональных СУ в эктопическом месте. Так, описаны особенности роста и дифференцировки СУ эмбрионов крыс в диффузионных камерах [46]. Донорами служили эмбрионы и плоды 18–20 сут развития. Наблюдения проводились в течение 12 сут. Был сделан вывод, что рост и дифференцировка нейронов и глии в диффузионной камере осуществляется быстрее, чем *in vitro*. Е.Н. Kozlova и соавт. [86] изучали возможность входа аксонов пересаженного в задний корешок крыс СУ эмбриона человека. Доказано, что аксоны пересаженных нейронов достигают спинного мозга реципиента и проникают в него, минуя зону входа периферических аксонов в задний рог спинного мозга. Исследование длилось 4 мес. Есть данные, что клетки СУ эмбрионов мышей 13–16 сут развития в поврежденном вестибулокохлеарном нерве взрослых крыс и морских свинок выживают в течение 4 нед [92]. А.П. Хренов и соавт. [45] наблюдали дифференцированные нейроны СУ через 30 сут после пересадки эмбриональной нервной ткани в спинной мозг взрослой крысы. Однако из работы не ясно, выделяли ли авторы эмбриональную закладку СУ для пересадки или она была трансплантирована вместе с закладкой спинного мозга.

Рассматривая нейротрансплантацию в эктопические места, как метод культивирования *in vivo*, следует остановиться еще на одном аспекте ее применения. Она позволяет изучать действие различных трофических факторов на выживание и рост трансплантатов. Так, М.В. Giacobini и соавт. [74, 75] использовали пересадку в ПКГ эмбрионального неокортекса, гиппокампа и спинного мозга крыс для изучения влияния на их рост инсулиноподобного трофического фактора и фактора роста фибробластов. Эмбриональные закладки перед трансплантацией *in oculo* инкубировали при 37 °С в течение 10 мин в среде с добавлением трофических факторов в разных концентрациях. Затем через 5, 10, 15 сут после трансплантации делали инъекции в ПКГ растворов соответствующих трофических факторов. Этот оригинальный подход позволил показать дозозависимый эффект изучаемых веществ на рост трансплантатов. Последний оценивали, измеряя их объем. Используя эту модель, группа шведских исследователей изучали влияние нейротрофического фактора глиальных клеток (GDNF) на развитие дофаминергических нейронов [83, 100]. Выделяли нейрональные элементы черной субстанции эмбрионов и новорожденных крыс и трансплантировали их в ПКГ взрослых животных. Затем в ПКГ вводили рас-

твор GDNF в разных концентрациях. Подсчет тирозингидроксилаза-иммунореактивных нейронов в трансплантатах показал дозозависимое действие GDNF на количество формирующихся нейронов. Низкая концентрация приводила к увеличению тирозингидроксилаза-позитивных клеток в 2 раза, высокая — в 4 раза. Под влиянием GDNF значительно увеличивалась и плотность расположения тирозингидроксилаза-позитивных нервных волокон. Сходным образом К. Trok и соавт. исследовали влияние GDNF на развитие трансплантатов неокортекса и спинного мозга [101]. Установлено стимулирующее действие трофического фактора на рост и созревание нейронов спинного мозга, но не коры большого мозга. При использовании этой же модели выявлено, что рост и выживание нейронов черного вещества увеличивается при инкубации эмбриональных закладок перед пересадкой в среде с антиоксидантом U-74006F и инъекциях этого вещества в ПКГ после пересадки [61]. Показано, что если перед трансплантацией инкубировать эмбриональные закладки мозга в смеси ингибитора каспазы (блокатора апоптоза) и GDNF, то вдвое увеличивается объем трансплантатов [79].

Е.С. Петровой и В.А. Отеллиным была сделана попытка использовать нейротрансплантацию в нерв для изучения влияния на эмбриональный неокортекс серотонина [30]. Серотонин был выбран по двум причинам: во-первых, в эмбриогенезе серотонинергические нервные волокна из среднего мозга очень рано проникают в закладку неокортекса и функция их не ясна [20], во-вторых, в изучаемый нами период эмбриогенеза в клетках неокортекса увеличивается число рецепторов серотонина [103]. Перед трансплантацией в нерв взрослой крысы фрагменты переднего мозгового пузыря крыс 14 сут развития инкубировали при 37 °С в течение 1 ч в питательной среде с добавлением серотонина креатининсульфата (3 мкг/мл). Для большей выраженности эффекта действия серотонина в качестве доноров использовали эмбрионов крыс, которым на 11-е сутки беременности вводили ингибитор серотонина параклорфенилаланин (400 мг/кг) [44]. Эти эксперименты показали, что серотонин влияет на пролиферацию пересаженных клеток-предшественников, ускоряет дифференцировку нейронов и способствует выживанию клеток трансплантатов [30].

В настоящее время, после открытия нейральных стволовых клеток в мозге, нейротрансплантация снова вызывает большой интерес у исследователей. Это связано с перспективой использования стволовых клеток (СК) для лечения различных заболеваний. Выделяют эмбриональные

СК, региональные СК (к которым, в частности, относятся нейральные СК) и мезенхимные СК костного мозга [9, 13, 18]. Нейральные СК, располагающиеся у млекопитающих и человека в субвентрикулярной области мозга и в области гиппокампа, выделяются и культивируются, после чего используются для трансплантации в различные отделы головного и спинного мозга [2, 3, 19, 33, 37, 40, 52]. Такие пересадки касаются и периферической нервной системы. Все исследования по пересадке СК в нервы направлены на улучшение регенерации поврежденных нервных стволов. L. Cui и соавт. [64] трансплантировали эмбриональные СК мыши под периневрий предварительно поврежденного участка седалищного нерва крыс. Пересаженные клетки идентифицировали с помощью антимышиных антител. Показано, что СК дифференцировались в миелин-образующие клетки и способствовали регенерации нерва. S.C. MacDonald и соавт. [87] выделяли нейральные клетки-предшественники из спинного мозга взрослых крыс и пересаживали их в перерезанный седалищный нерв крыс. Установлено, что нейральные СК дифференцировались в мотонейроны, и их аксоны заканчивались на мышцах холинергическими терминалями. T. Murakami и соавт. [88] получали нейральные прогениторные клетки из эмбрионального гиппокампа крыс, культивировали их в специальной питательной среде в течение 8 сут. В культурах образовывались нейросферы. Как известно, под действием различных трофических факторов клетки нейросфер способны дифференцироваться в нейроны и глиоциты. Полученные нейральные предшественники метили 5-бром-2-дезоксимурином и трансплантировали в периферический нерв. Последний перед трансплантацией повреждали: вырезали сегмент нервного ствола размером 15 мм и соединяли концы силиконовой трубкой. СК помещали в силиконовую трубку. Через 6 и 10 нед после трансплантации число и диаметр регенерирующих волокон нерва значительно превышали контрольные. Клетки, в которые дифференцировались СК нейросфер, авторы идентифицировали как шванновские. J.C. Baez и соавт. [54] диссоциировали фрагменты закладки неокортекса 14-суточных эмбрионов крыс и трансплантировали в дистальный конец поврежденного большеберцового нерва взрослых крыс. Целью исследования было определение, влияет ли микроокружение на дифференцировку клеток-предшественников? Установлено, что через 2–10 нед большинство клеток дифференцировались в астроциты, часть — в нейроны, которые имели положительную реакцию на глутаматдекарбоксилазу и не реиннервировали

мышцу. Y. Amoh и соавт. изучали плюрипотентные нестин-позитивные СК из зоны волосяных фолликулов. Предварительные данные показали, что *in vitro* эти клетки способны дифференцироваться в нейроны, глиоциты, кератиноциты, гладкие миоциты и меланоциты. СК волосяных фолликулов пересаживали в место разрыва перерезанного седалищного нерва мышей. Показано, что пересаженные СК в нерве дифференцируются в шванновские клетки. Восстановление нерва оценивали по сокращениям икроножной мышцы при электрической стимуляции. Установлено, что трансплантация ускоряет регенерацию периферического нерва. Авторы подчеркивают, что нестин-положительные клетки волосяных фолликулов могут использоваться для стимулирования регенерации, являясь легко доступным аутологичным источником СК у взрослых организмов [53]. D. Wang и соавт. [104] использовали стромальные клетки костного мозга обезьян для стимуляции регенерации периферического нерва. Был аллотрансплантирован фрагмент нерва размером 1 см, наполненный этими клетками от того же животного. Используя иммуногистохимическое исследование, выявлено, что пересаженные клетки S-100-позитивны. Авторы считают, что это указывает на то, что СК дифференцировались в шванновские клетки. Можно также идентифицировать эти клетки как астроциты, так как белок S-100 является маркером и астроцитов. Морфометрический анализ и электрофизиологическое исследование показали, что присутствие стромальных клеток костного мозга улучшает регенерацию периферического нерва. Подобные эксперименты с наполнением сегмента нервного ствола СК и его аутооттрансплантацией проведены с использованием СК из нервного гребня крыс [89]. Следует отметить, что вопросы, касающиеся дифференцировки СК в нерве, требуют дальнейших исследований с применением современных методов мечения предшественников и идентификации дифференцированных клеток. Улучшение восстановления нерва после трансплантации СК сомнений не вызывает, однако, в чем причина стимуляции регенерации нервных проводников, не ясно. Можно предположить, что пересаженные клетки выделяют трофические факторы, способствующие росту аксонов. Возможно также, что эти клетки способствуют ускорению уборки продуктов распада поврежденных нервных волокон и процесса валлеровской дегенерации, подобно тому, как мезенхимные СК способствуют завершению процесса асептического воспаления в зоне ишемического повреждения головного мозга

крыс, оказывая при этом нейропротекторное и ангиогенное действие [26].

Приведенные литературные данные свидетельствуют о продолжающемся интересе исследователей к проблеме нейротрансплантации. Используя эктопическую нейротрансплантацию, можно успешно решать многие задачи морфо- и гистогенеза, изучать гистобластические потенции нейронов и глиоцитов, рассматривать трансплантаты как модели нейродегенеративных заболеваний, исследовать развитие клеток-предшественников и влияние на их дифференцировку различных трофических факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова М.А. Механизмы дифференцировки нервной ткани и межклеточные взаимодействия при нейротрансплантации у млекопитающих: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1999.
2. Александрова М.А., Полтавцева Р.А., Ревущин А.В. и др. Развитие нейральных стволовых/прогениторных клеток мозга человека при трансплантации в мозг взрослых крыс. Морфология, 2003, т. 123, вып. 3, с. 17–20.
3. Александрова М.А., Ревущин А.В., Полтавцева Р.А. и др. Трансплантация стволовых/прогениторных клеток мозга человека в мозг взрослых крыс. Онтогенез, 2003, т. 34, № 3, с. 167–173.
4. Архипова С.С., Рагинов И.С., Фомина Г.А. и др. Клетки-сателлиты спинального ганглия крысы после имплантации эмбриональной нервной ткани в разрыв седалищного нерва. Морфологические ведомости, 2007, № 3–4, с. 8–12.
5. Береснев В.А. Промежуточные нейроны спинальных ганглиев. В кн.: Нейрогуморальная регуляция функций в норме и патологии. Ярославль, изд. Ярославск. мед. ин-та, 1972, с. 6–7.
6. Брагин А.Г. Трансплантация нервной ткани: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1990.
7. Брагин А.Г. и Виноградова О.С. Гомо- и гетеротипичная трансплантация эмбриональной ткани нервной системы. Бюл. экспер. биол., 1981, т. 91, № 10, с. 486–489.
8. Быстрень И.П. Трансплантация диссоциированных клеток среднего мозга эмбрионов человека в мозг взрослых млекопитающих: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 1995.
9. Викторов И.В. Стволовые клетки мозга млекопитающих: биология стволовых клеток *in vivo* и *in vitro*. Изв. РАН. Серия биол., 2001, № 6, с. 646–655.
10. Виноградова О.С. Развитие нервной ткани млекопитающих при трансплантации в мозг и ПКГ: проблемы и перспективы. Онтогенез, 1984, т. 15, № 3, с. 229–251.
11. Виноградова О.С. Методы культивирования нервной ткани *in vivo*. В кн.: Руководство по культивированию нервной ткани. М., Наука, 1988.
12. Гилеревич Е.Г. Гистогенез тканевых нейротрансплантатов человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000.
13. Дыбан А.П. и Дыбан П.А. Стволовые клетки в экспериментальной и клинической медицине. Мед. акад. журн., 2002, т. 2, №3, с. 3–24.
14. Дыбан П.А. Морфогенез нейральных производных при трансплантации конечного мозга эмбрионов крысы в семенник животных. Бюл. экспер. биол., 1989, т. 107, № 1, с. 87–89.
15. Журавлева З.Н. Ультраструктурное исследование пластики клеточных элементов и межклеточных взаимодействий в трансплантатах нервной ткани: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1999.
16. Журавлева З.Н. Гиппокамп и нейротрансплантация. Журн. высш. нервн. деят., 2004, т. 54, № 2, с. 149–162.
17. Коржевский Д.Э., Ленцман М.И., Кирик О.В., и Отеллин В.А. Виментин-иммунопозитивные клетки конечного мозга крысы после экспериментального ишемического инсульта. Морфология, 2007, т. 132, вып. 5, с. 23–27.
18. Корочкин Л.И. Стволовые клетки. Онтогенез, 2003, т. 34, №3, с. 164–166.
19. Корочкин Л.И., Ревущин А.В. и Охотин В.Е. Нейральные стволовые клетки и их значение в восстановительных процессах в нервной системе. Морфология, 2005, т. 127, вып. 3, с. 7–16.
20. Максимова Е.В. Онтогенез коры больших полушарий. М., Наука, 1990.
21. Некачалов В.В. Морфологическая характеристика остеохондроза позвоночника. В кн.: Труды Ленинградского научного общества патологоанатомов. Л., Медицина, 1982, вып. 23, с. 34–39.
22. Ноздрачев А.Д. и Чумасов Е.И. Периферическая нервная система. СПб., Наука, 1999.
23. Отеллин В.А., Гусихина В.И. и Гилеревич Е.Г. Структурные основы нарушения формирования цитоархитектоники в трансплантатах неокортекса человека. Арх. анат., 1990, т. 99, вып. 10, с. 20–25.
24. Отеллин В.А. и Петрова Е.С. Сравнительное морфологическое исследование гомо- и гетеротипических нейротрансплантатов. Морфология, 1996, т. 109, вып. 2, с. 12–16.
25. Отеллин В.А. и Петрова Е.С. Строение длительно живущих трансплантатов эмбриональных закладок ЦНС крыс. Морфология, 1998, т. 113, вып. 2, с. 39–44.
26. Павличенко Н.Н. Влияние трансплантации мезенхимных стволовых клеток на течение экспериментального инсульта у крыс: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2008.
27. Петрова Е.С. Развитие эмбриональных закладок ЦНС крыс в поврежденном периферическом нерве: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 1991.
28. Петрова Е.С. и Отеллин В.А. Особенности развития гомо- и гетеротипических аллотрансплантатов эмбрионального неокортекса крыс. Цитология, 2000, т. 42, № 8, с. 750–757.
29. Петрова Е.С. и Отеллин В.А. Изучение митотической активности и дегенерации клеток дорсолатеральной стенки переднего мозгового пузыря эмбрионов крыс на модели эктопической нейротрансплантации. Бюл. экспер. биол., 2006, т. 142, № 8, с. 237–240.
30. Петрова Е.С. и Отеллин В.А. Изучение влияния серотонина на гистогенез эмбрионального неокортекса крыс на модели эктопической нейротрансплантации. Журн. эволюц. биохим., 2007, т. 43, №6, с. 494–498.
31. Петрова Е.С., Чумасов Е.И. и Отеллин В.А. Имплантация эмбриональной ткани мозга в регенерирующий нерв. Арх. анат., 1987, т. 93, вып. 10, с. 43–49.

32. Петрова Е.С., Чумасов Е.И. и Отеллин В.А. Морфологическая оценка способности роста аксонов ЦНС в периферическом нерве. Бюл. exper. биол., 1998, т. 126, № 2, с. 233–236.
33. Подгорный О.В. Дифференцировка и поведение нейральных стволовых клеток человека в культуре ткани и при трансплантации в головной мозг крыс: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2006.
34. Полевщиков А.В. Болезнь Альцгеймера как острофазная реакция в центральной нервной системе. В кн.: Нейроиммунология на пороге XXI века. СПб., изд. Ин-та мозга человека, 1993.
35. Полежаев В.Л. и Александрова М.А. Трансплантация ткани мозга в норме и патологии. М., Наука, 1986.
36. Полежаев В.Л., Александрова М.А., Витвицкий В.Н. и Черкасова Л.В. Трансплантация ткани мозга в биологии и медицине. М., Наука, 1993.
37. Ревущин А.В., Александрова М.А., Подгорный О.В. и др. Нейральные стволовые клетки плода человека в мозге крыс: влияние предварительного культивирования и трансплантации. Бюл. exper. биол., 2005, т. 139, № 2, с. 181–184.
38. Семченко В.В., Ереинев С.И., Степанов С.С. и Сергиенко Г.Г. Трансплантация незрелой нервной ткани в экспериментальной и клинической неврологии. Омск, Омский дом печати, 2000.
39. Смирнов Е.Б., Гусихина В.И., Пучков В.Ф. и Отеллин В.А. Развитие трансплантатов неокортекса эмбрионов человека в передней камере глаза крысы. Морфология, 1994, т. 106, вып. 4–6, с. 75–82.
40. Сухих Г.Т. и Малайцев В.В. Нейральная стволовая клетка: биология и перспективы нейротрансплантации. Бюл. exper. биол., 2001, т. 131, № 3, с. 244–255.
41. Туба А., Кальман М. и Макаров Ф.Н. Значение васкуляризации донорского мозга эмбрионов для жизнеспособности интраокулярных трансплантатов у крысы. Морфология, 1996, т. 110, вып. 4, с. 29–32.
42. Федорова Е.А. Трансплантация эмбриональной нервной ткани человека в спинной мозг взрослых крыс: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 1995.
43. Фролькис В.В. Старение мозга. Л., Наука, 1991.
44. Хожай Л.И. и Отеллин В.А. Формирование неокортекса у мышей, развивающихся в условиях пренатального дефицита серотонина. Морфология, 2005, т. 127, вып. 1, с. 17–21.
45. Хренов А.П., Новиков Л.Н. и Новикова Л.Н. Регенерация задних корешков спинномозговых нервов крысы в условиях трансплантации эмбриональной нервной ткани. Морфология, 2000, т. 118, вып. 6, с. 40–44.
46. Чумасов Е.И. и Дыбан П.А. Особенности роста и дифференцировки спинномозговых ганглиев эмбрионов крыс в диффузионных камерах. Арх. анат., 1986, т. 91, вып. 11, с. 13–17.
47. Чумасов Е.И., Дыбан П.А. и Петрова Е.С. Имплантация эмбриональных закладок мозга в эктопические участки взрослого организма для изучения их цито- и гистогенеза. В кн.: Трансплантация ткани мозга млекопитающих. Пушино, изд. Ин-та биофизики, 1988, с. 68.
48. Чумасов Е.И. и Петрова Е.С. Имплантация эмбриональных закладок неокортекса и спинного мозга в поврежденный периферический нерв взрослой крысы. Бюл. exper. биол., 1990, т. 108, №8, с. 198–201.
49. Чумасов Е.И. и Чалисова Н.И. Состояние нервных клеток спинномозговых узлов кошки, трансплантированных в брыжейку. Арх. анат., 1977, т. 72, вып. 5, с. 83–90.
50. Чумасов Е.И. и Чалисова Н.И. Морфологические аспекты трансплантации зрелых чувствительных нейронов. В кн.: Сенсорные системы. Л., Наука, 1979, с. 149–168.
51. Чумасов Е.И. и Чалисова Н.И. Трансплантация нервной ткани. Арх. пат., 1980, т. 62, № 6, с. 70–76.
52. Ярыгин В.Н., Банин В.В. и Ярыгин К.Н. Регенерация спинного мозга крыс после торакальной сегментэктомии: восстановление анатомической целостности спинного мозга. Морфология, 2005, т. 127, вып. 2, с. 39–43.
53. Amoh Y., Li L., Campillo R., Kawahara K. et al. Implanted Hair follicle stem cells form Schwann cells that support repair of severed peripheral nerves. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, v. 102, № 49, p. 17734–17738.
54. Baez J.C., Gajavelli S., Thomas C.K. et al. Embryonic cerebral cortex cells retain CNS phenotypes after transplantation into peripheral nerve. Exp. Neurol., 2004, v. 189, № 2, p. 422–425.
55. Barnes D.M. Fetal mini-brain in peripheral nerve. Science, 1986, v. 231, № 4745, p. 1505.
56. Bernstein J.J. Viability, growth and maturation of fetal brain and spinal cord in the sciatic nerve of adult rat. J. Neurosci. Res., 1983, v. 10, № 4, p. 343–350.
57. Bernstein J.J., Hoovler D.W. and Turtill S. Initial growth of transplanted E11 fetal cortex and spinal cord in adult rat spinal cord. Brain Res., 1985, v. 343, № 2, p. 336–345.
58. Bernstein J.J. and Tang Y. Structure and function of fetal cortex implanted into degenerating peripheral nerve of adult rat. Brain Res., 1984, v. 324, № 1, p. 243–251.
59. Bjorklund A. and Stenevi U. Neural grafting in the mammalian CNS. Amsterdam, New York, Oxford, Elsevier, 1985.
60. Bjorklund A., Stenevi U. and Schmidt R.H. Introduction and general methods of preparation. In: Intracerebral grafting of neuronal cell suspensions. Cambridge, Acta Physiol. Scand., 1983, Suppl. 522, p. 2–7.
61. Bjorklund L., Spenger C. and Stromberg I. Tirilazad mezylate increases dopaminergic neuronal survival in the in oculo grafting model. Exp. Neurol., 1997, v. 148, № 1, p. 324–333.
62. Brundin P. and Bjorklund A. Survival, growth and function of dopaminergic neurons grafted to the brain. Prog. Brain Res., 1987, v. 71, № 1, p. 293–308.
63. Coscun V., Wu H., Bianchi B. et al. CD133+ neural stem cells in the ependyma of mammalian postnatal forebrain. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2008, v. 105, № 3, p. 1026–1031.
64. Cui L., Jiang J., Wei L. et al. Transplantation of embryonic stem cells improves nerve repair and functional recovery after severe sciatic nerve axotomy in rats. Stem cells, 2008, v. 26, № 5, p. 1356–1365.
65. Curtis M., Bergman H., Price M.L. et al. Hypothalamic tissue stimulates hippocampal pyramidal neuron survival during development: evidence from intraocular double transplants. Hippocampus, 1995, v. 5, № 6, p. 584–594.
66. Das G.D. Neural transplantation in the spinal cord of adult rats. J. Neurol. Sci., 1983, v. 62, № 1–3, p. 191–210.
67. Das G.D. Development of neocortical transplants. In: Neural grafting in the mammalian CNS. Amsterdam, New York, Oxford, Elsevier, 1985, p. 101–123.

68. Das G.D. Neural transplantation in the spinal cord under different condition of lesions and their functional significance. In.: Neural transplantation and regeneration. New York, Springer, 1986, p. 1–61.
69. Das G.D., Halls B.H. and Das K.G. Transplantation of brain tissue in the brain of rat. 1. Growth characteristics of neocortical transplants from embryos of different age. *Am. J. Anat.*, 1980, v. 158, № 2, p. 135–145.
70. Doering L.C. Appropriate target interactions prevent abnormal cytoskeletal changes in neurons: a study with intrasciatic grafts of the septum and the hippocampus. *J. Neurosci.*, 1992, v. 12, № 9, p. 3399–3413.
71. Doering L.C. and Aguayo A.J. Hirano bodies and other cytoskeletal abnormalities develop in fetal rat CNS grafts isolated for long periods in peripheral nerve. *Brain Res.*, 1987, v. 401, № 1, p. 178–184.
72. Doering L.C. and Tokuwa M.A. Adrenal medulla and substantia nigra co-grafts in peripheral nerve: degeneration cells survive for long time period and prevent degeneration of nigral neurons. *Brain Res.*, 1991, v. 551, № 1–2, p. 267–278.
73. Erb D.E., Mora R.J. and Bunge R.P. Reinnervation of adult rat gastrocnemius muscle by embryonic motoneurons transplanted into the axotomized tibial nerve. *Exp. Neurol.*, 1993, v. 124, № 2, p. 372–376.
74. Giacobini M.B., Sara V.R., Carlsson-Skewir C. et al. The biological role of truncated insulin-like growth factor-1 and the tripeptide GOE in the central nervous system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1993, v. 691, № 1, p. 183–191.
75. Giacobini M.B., Sara V., Hoffer B. and Olson L. Growth factors influence CNS development: evidence from intraocular grafting. *Neurol. and Neurosci.*, 1990, v. 1, № 2, p. 119–120.
76. Granholm A.C., Bergman H., Dudek E. and Browning M. Synapsin I in intraocular hippocampal transplants during maturation and aging: effects of brainstem cogafts. *Cell Transplant.*, 1995, v. 4, № 1, p. 3–12.
77. Greensmith L., Sieradzan K. and Vrbova G. Possible consequences of disruption of neuromuscular contacts in early development for motoneurone survival. *Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.)*, 1993, v. 53, № 1, p. 319–324.
78. Hall M.E., Granholm A., Stevens J.O. and Hoffer P.J. Myocardium and cortex cerebri xenografts transplanted into the anterior chamber of the eye of athymic rats: a morphologic and electrophysiologic profile. *Neurosci. Lett.*, 1987, v. 75, № 1, p. 89–94.
79. Helt C.E., Hoernig G.R., Albeck D.S. et al. Neuroprotection of grafted neurons with a GDNF/caspase inhibitor cocktail. *Exp. Neurol.*, 2001, v. 170, № 2, p. 258–269.
80. Henschen A., Hoffer B. and Olson L. Spinal cord grafts in oculo: survival, growth, histological organization and electrophysiological characteristics. *Exp. Brain Res.*, 1985, v. 60, № 1, p. 38–47.
81. Hoovler D.W. and Bernstein J.J. Transplantation of fetal rat cortex into regenerating nerve to the biceps femoris of adult rat. *Exp. Neurol.*, 1985, v. 89, № 2, p. 337–347.
82. Inoue H.K., Henschen A. and Olson L. Ultrastructure of spinal cord grafts with and without cogafts of locus coeruleus in oculo. *Exp. Neurol.*, 1988, v. 109, № 1, p. 109–120.
83. Johansson M., Friedemann M., Hoffer B. and Stromberg I. Effects of glial cell line-derived neurotrophic factor on developing and mature ventral mesencephalic grafts in oculo. *Exp. Neurol.*, 1995, v. 134, № 1, p. 25–34.
84. Kalman M. and Tuba A. Survival of embryonic rat mesencephalic tissue transplanted into cerebral cortex in the presence of co-grafted embryonic striatum. *Neurobiology*, 1995, v. 3, № 2, p. 165–174.
85. Katsuki M., Atsuta Y. and Hirayama T. Reinnervation of denervated muscle by transplantation of fetal spinal cord to transected sciatic nerve in the rat. *Brain Res.*, 1997, v. 771, № 1, p. 31–36.
86. Kozlova E.N., Stromberg I., Bygdeman M. and Aldskogius H. Peripherally grafted human foetal dorsal root ganglion cells extend axons into the spinal cord of adult host rats by circumventing dorsal root entry zone astrocytes. *Neuroreport*, 1994, v. 5, № 17, p. 2389–2392.
87. MacDonald S.C., Fleetwood I.G., Hochman S. et al. Functional motor neurons differentiating from mouse multipotent spinal cord precursor cells in culture and after transplantation into transected sciatic nerve. *J. Neurosurg.*, 2003, v. 98, № 5, p. 1094–1103.
88. Murakami T., Fujimoto Y., Yasunaga Y. et al. Transplanted neuronal progenitor cells in a peripheral nerve gap promote nerve repair. *Brain Res.*, 2003, v. 974, № 1–2, p. 17–24.
89. Nie X., Zhang Y.J., Tian W.D. et al. Improvement of peripheral nerve regeneration by a tissue-engineered nerve filled with ectomesenchymal stem cells. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2007, v. 36, № 1, p. 32–38.
90. Olson L., Stromberg I., Bygdeman M. et al. Human fetal cortices and spinal cord transplanted to the anterior chamber of immunodeficient rats. In.: Transplantation in to Mammalian CNS. 1988. Amsterdam, New York, Oxford, Elsevier, p. 173–179.
91. Palmer M.R., Henschen A., Trok K. et al. Functional innervation of spinal cord tissue by fetal neocortical grafts in oculo: an electrophysiological study. *Exp. Brain Res.*, 1991, v. 87, № 1, p. 96–107.
92. Regala C., Duan M., Zou J. et al. Xenografts fetal dorsal root ganglion, embryonic stem cell and adult neural stem cell survival following implantation into the adult vestibulocochlear nerve. *Exp. Neurol.*, 2005, v. 193, № 2, p. 326–333.
93. Reier P.J., Bregman B.S. and Wujcik J.R. Intrasplinal transplants of embryonic spinal cord tissue in adult and neonatal rats: evidence for topographical differentiation and axonal interactions with the host CNS. In.: Neural grafting in the mammalian CNS. 1985, Amsterdam, New York, Oxford, Elsevier, p. 257–263.
94. Richardson P.M. and Issa V.W.K. Transplantation of embryonic spinal and cerebral tissue to sciatic nerves of adult rats. *Brain Res.*, 1984, v. 298, № 1, p. 146–148.
95. Schechter J., Ahmed N., Gash D. and Gupta M. Long-term survival of the embryonic hypothalamus transplanted to kidney capsule. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1984, v. 10, p. 981.
96. Schechter J., Gash D. and Ahmed N. Neuroembryogenesis of ventral hypothalamus transplanted to kidney capsule. *Cell Tiss. Res.*, 1978, v. 190, № 2, p. 247–254.
97. Shetty A.K., Banerjee R., Gopinath G. and Tandon P.N. Fetal nigral grafts in the anterior eye chamber of adult rats: a long-term morphological study. *Exp. Neurol.*, 1991, v. 111, № 1, p. 106–114.

98. Slovaca D. and Mraz P. Implantacia gangliovych bunick do perierneho nervo. Čs. Neurol. A. Neurochir., 1991, v. 54, № 2, c. 90–95.
99. Sortwell C.E., Collier T.J. and Sladek J.R. Co-grafted embryonic striatum increases the survival of grafted embryonic dopamine neurons. J. Comp. Neurol., 1998, v. 399, № 4, p. 530–540.
100. Stromberg I., Bjorklund L., Johansson M. et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor is expressed in the developing but not adult striatum and stimulates developing dopamine neurons in vivo. Exp. Neurol., 1993, v. 124, № 2, p. 401–412.
101. Trok K., Almstrom S. and Olson L. A comparison of the effects of glial cell line-derived neurotrophic factor on spinal cord and cortex cerebri grafts. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, v. 278, № 2, p. 941–949.
102. Tuba A., Kalman M., Senatorov V.V. and Fulop Z. Mature but not fetal or neonatal rat superior cervical ganglion transplants survive in the cortex of adult rats. Int. J. Dev. Neurosci., 1996, v. 14, № 5, p. 631–640.
103. Vitalis T. and Parnavelas J.G. The role of serotonin in early cortical development. Dev. Neurosci., 2003, v. 25, № 2–4, p. 245–256.
104. Wang D., Liu X.L., Zhu J.K. et al. Bridging small-gap peripheral nerve defects using acellular nerve allograft implanted with autologous bone marrow stromal cells in primates. Brain Res., 2008, v. 1188, p. 44–53.
105. Whittenmore S.R., Nieto-Sampedro M., Needels D.L. and Cotman C.W. Neuronotrophic factor for mammalian brain neurons: injure induction in neonatal, adult and aged rat brain. Brain Res., 1985, v. 352, № 2, p. 169–178.
106. Willis L., Quintero E.M., Nelson M. and Granholm A.C. Regulation of trophic factor expression by innervating target regions in intraocular double transplants. Cell Transplant., 2005, v. 14, № 1, p. 21–29.
107. Yellin H. Survival and possible trophic function of neonatal spinal cord grafts in the anterior chamber of the eye. Exp. Neurol., 1976, v. 51, № 3, p. 579–592.
108. Zalewski A.A. Trophic function of neurons in transplanted neonatal ganglia. Exp. Neurol., 1974, v. 45, № 1, p. 189–193.

Поступила в редакцию 21.05.09

THE STUDY ON HISTOGENETIC AND NEURODEGENERATIVE PROCESSES IN THE NERVOUS SYSTEM USING HETERO- TOPIC NEUROTRANSPLANTATION

E.S. Petrova

The aim of this article was to summarize the author's own experimental data and the data available from literature on the neurotransplantation in the ectopic sites such as peripheral nerve (mainly) and rat anterior eye chamber. The review examines issues relating to the following problems: histogenesis and survival of neural tissues after transplantation, host/transplant tissue interactions, the fate of long-term transplants, co-transplants of different embryonic anlagen, dorsal root ganglion grafting, the effects of various trophic factors on graft development. The review discusses the new data on stem cell transplantation into a peripheral nerve.

Key words: *neurotransplantation, peripheral nerve, stem cells.*

Department of General and Special Morphology, Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences North-Western Branch, St. Petersburg.