

УДК 616.858-089.843:611.013.395:611.018.46]-092.9

*В.А. Пятикоп, М.А. Мсаллам, Е.А. Щегельская, И.А. Кутовой,
Г.И. Губина-Вакулик, Т.В. Горбач*

Харьковский национальный медицинский университет

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ В ЧЕРНУЮ СУБСТАНЦИЮ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА И ИНДУЦИРОВАННЫХ КЛЕТОК ПО НЕЙРОНАЛЬНОМУ ПУТИ В МОДЕЛИ ПАРКИНСОПОДОБНОГО СИНДРОМА

В работе представлены результаты изучения эффективности введения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека и клеток, индуцированных по нейрональному пути (НК), крысам с паркинсоноподобным синдромом, полученным методом химической деструкции черной субстанции. Клетки вводили на 14-е сутки создания модели паркинсоноподобного синдрома. Эффективность их введения оценивали по степени восстановления двигательных расстройств, изменению уровня дофамина в крови и фронтальной доле мозга крыс и морфологическому состоянию черной субстанции. Показано, что введение мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека в чёрную субстанцию при паркинсоноподобном синдроме способствует восстановлению движений на 10-е сутки и нормализует уровень дофамина во фронтальной коре на 10-й день при неизменном значении в крови. Введение нейрональных клеток в чёрную субстанцию при паркинсоноподобном синдроме способствует восстановлению движений на 7-е сутки и нормализует уровень дофамина в крови и фронтальной коре на 10-й день. Сделан вывод, что введение мезенхимальных стволовых клеток и нейрональных клеток в чёрную субстанцию может быть использовано при лечении симптомов паркинсоноподобного синдрома.

Ключевые слова: паркинсоноподобный синдром, костный мозг, мезенхимальные стволовые клетки, поведение крыс, морфологические изменения, уровень дофамина.

Вопросы улучшения результатов лечения больных, страдающих болезнью Паркинсона, остаются актуальными и в настоящее время [1]. Болезнь Паркинсона – это нейродегенеративное расстройство, характеризующееся прогрессирующей потерей дофаминергических нейронов в черной субстанции (substantia nigra – SN), pars compacta и снижением дофамина в полосатом теле. При болезни Паркинсона потеря дофаминергических нейронов в SN приводит к нарушениям обработки информации в базальных ганглиях [2, 3]. Основными симптомами являются ригидность, двигательные нарушения, тремор и постратуральная неустойчивость. Современные методы терапии в основном заключаются в пероральном введении L-допа и агонистов дофаминовых рецепторов и направлены на стимулирование мозга в субталамических ядрах [4]. Несмотря на то, что фармакологическое лечение яв-

ляется эффективным в отношении купирования некоторых симптомов, оно имеет некоторые ограничения, поскольку его эффективность с течением времени уменьшается и могут развиваться побочные эффекты [5, 6].

В настоящее время клеточная терапия оказывает положительное влияние на функциональное восстановление нервной системы при болезни Паркинсона, Альцгеймера и др. [7]. Одним из наиболее перспективных направлений считается применение собственных стволовых клеток пациента. Реальным источником этих клеток являются клетки стромы костного мозга (КСКМ), впервые описанные в 1966 г. А. Фриденштейном [8]. Установлено, что в костном мозге млекопитающих содержатся фибробластоподобные клетки, которые в определенных условиях могут дифференцироваться в нервные клетки [9], при введении которых восстанавливается ткань

© В.А. Пятикоп, М.А. Мсаллам, Е.А. Щегельская и др., 2014

любого поврежденного органа [10], в том числе и SN.

Таким образом, альтернативным подходом к восстановлению поврежденной системы дофамина является трансплантация дофаминосинтезирующих клеток. Стволовые клетки человека могут служить источником клеток при лечении болезни Паркинсона. Исследования [11, 12] показывают, что стволовые клетки, избыточно экспрессирующие нейротрофические факторы, способны индуцировать нейропротекторный и нейрорегенеративный эффекты после прививки на животных моделях. В последнее время постоянно делаются иммортализованные клеточные линии из нервных стволовых клеток используются для основных исследований развития нервной системы и клеточной заместительной терапии. Чтобы быть клинически конкурентоспособной, терапия стволовыми клетками должна приводить к длительному, значительному улучшению подвижности, нивелировать симптомы, не поддающиеся в настоящее время лечению, или препятствовать прогрессированию заболевания [13–15].

В исследовании [16] показано, что лечение ретиноловой (карбоксиловой) кислотой может способствовать образованию предполагаемых дофаминергических нейронов и функциональному восстановлению в модели болезни Паркинсона на крысах. Использованная модель паркинсоноподобного синдрома основана на введении в черную субстанцию грызунов нейротоксина 6-гидроксидофамина (6-OHDA), блокирующего синтез дофамина в эндогенных дофаминергических нейронах, что приводит к развитию характерной для болезни Паркинсона симптоматики [17]. Показано, что нервные стволовые клетки выживают, пролиферируют и мигрируют в зону повреждения, при этом они экспрессируют нейро- и астроцитоспецифические факторы [18–20].

В анализируемой работе продемонстрировано, что нервные клетки, полученные из комплексов нейронных стволовых клеток, могут повысить выживаемость и миграцию трансплантированных клеток с их дифференцировкой в дофаминергические с функциональным восстановлением после сингенной трансплантации крысам с 6-OHDA моделью паркинсонизма [21]. Данные показывают, что обеспечение продолжительного и непрерывного вли-

яния нейротрофических факторов на пересаженные в орган нервные стволовые клетки способствует формированию дофаминергических нейронов, лучшей их выживаемости, разветвлению аксонов и интеграции с клетками-хозяевами, что приводит к долгосрочной функциональной реставрации при модельной патологии на крысах. Ввиду изложенного как с научной, так и с медицинской точки зрения важно определить основные положения клеточной терапии для лечения болезни Паркинсона.

Целью данного исследования явилось изучение сравнительной эффективности введения в черную субстанцию мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека и клеток, индуцированных по нейрональному пути, при паркинсоноподобном синдроме на основе анализа поведенческих, морфофункциональных и биохимических показателей.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 40 крысах-самцах линии Вистар-Альбино Глаксо массой от 200 до 250 г в возрасте от 3 до 4 месяцев. Животных содержали в стандартных условиях вивария (12-часовой световой день, свободный доступ к воде и пище, температура 23–25 °С) в соответствии в положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Животных разделили на четыре группы: I – интактная (n=7); II – с моделью паркинсоноподобного синдрома, двустороннее введение 6-OHDA в SN (n=15); III – с моделью паркинсоноподобного синдрома и последующим (на 14-й день) введением в черную субстанцию мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека ($0,3 \cdot 10^6$ – 50 мкл (400) мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека) (n=9); IV – с моделью паркинсоноподобного синдрома и последующим (на 14-й день) введением в черную субстанцию нейрональных клеток ($0,3 \cdot 10^6$ – 50 мкл (300) (n=9).

Способ получения модели паркинсоноподобного синдрома введением в черную субстанцию 6-OHDA. Крысу массой 200–250 г вводили в наркоз инъекцией тиопентала натрия (50 мг/кг) внутривенно. Животное фиксировали в стереотаксическом аппарате, после обработки йодом по средней линии производили разрез длиной до 2 см и скелетировали кость. Для точного попадания в

черную субстанцию использовали следующие стереотаксические координаты: AP=4,0; L=1,5; D=8,2 мм вентрально к поверхности коры. С двух сторон симметрично накладывали фрезевые отверстия диаметром 1 мм и через капилляр вводили 6-ОНДА (8 мкг/кг) на глубину 8,2 мм.

В группе II билатеральная деструкция черной субстанции (SN) вызывала у крыс грубые двигательные нарушения в виде монотонных движений головой (по типу «да-да» «нет-нет»), горбоподобного изгиба туловища, вертикально поднятого хвоста. Описанные двигательные расстройства возникали у всех животных на 1-е сутки после деструкции. Двигательные нарушения сохранялись в течение всего периода наблюдений (до 54 суток) после деструкции SN (контрольная группа).

Метод выделения и размножения в культуре мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека. Из костногубчатого биоптата подвздошной кости человека (1 см³) выдавливали суспензию костного мозга в раствор Хэнкса в чашке Петри, переносили ее в центрифужную пробирку и осаждали при 450 g в течение 10 мин. Осадок ресуспендировали в культуральной среде ДМЕМ с 10%-ной фетальной бычьей сыворотки, 2 mM L-глутамин и раствором антибиотиков/антимикотиков (SIGMA-ALDRICH) (5 мкл/мл) и рассеивали в культуральные флаконы (75 см²). Через 48 часов культивирования в CO₂-инкубаторе отмывали прикрепившиеся ко дну флаконов мезенхимальные стволовые клетки от гемопоэтических клеток в двух сменах раствора Хэнкса, добавляли свежую среду и культивировали мезенхимальные стволовые клетки до образования клеточного монослоя в течение 2–3 недель. Среду меняли дважды в неделю. Клетки снимали со дна флаконов после инкубации в растворе Трипсин-ЭДТА. Осаждали клеточную суспензию при 450 g в течение 10 мин и ресуспендировали осадок до необходимой концентрации клеток в растворе Хэнкса. Концентрацию клеток считали в камере Горяева. Для индукции дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в клетки нервной ткани использовали как первичную культуру мезенхимальных стволовых клеток человека, так и клетки второго и третьего пассажей, которые снимали с культурального сосуда после инкуба-

ции в растворе 0,25%-ного трипсина/1mM ЭДТА (Sigma). В качестве индукторов нейродифференцировки мезенхимальных стволовых клеток человека использовали ретиноевую кислоту (2·10⁻⁶ M) (Sigma) в среде DMEM/F12 (1/1) с 2 %-ной фетальной бычьей сыворотки [22].

Гистологический метод исследования. Через 10, 20 и 30 суток после введения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и нейрональных клеток крысам с двухнедельной моделью паркинсоноподобного синдрома животных забивали, мозг фиксировали в 10%-ном растворе формалина и заключали в парафин. Серийные срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по Нисслю. Гистологический анализ препаратов проводили с помощью светового микроскопа АХЮ VERT (Zeiss, ФРГ).

Биохимический метод оценки уровня дофамина. Уровень дофамина в структурах головного мозга и крови изучали методом колоночной хроматографии с последующим флуориметрическим анализом через 10, 20 и 30 суток после введения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга крысам с двухнедельной моделью паркинсоноподобного синдрома и выражали в нмоль/л.

Результаты и их обсуждение

Результаты анализа двигательных расстройств. При исследовании динамики моторных расстройств у крыс с моделью паркинсоноподобного синдрома установлено, что степень их выраженности достигает максимума к 7-м суткам. Монотонные движения головой, вертикальный хвост, горбоподобный изгиб туловища, малоподвижность развиваются до пика выраженности этих расстройств в сроки 7–15 суток и сохраняются практически без изменений весь период наблюдений. Степень выраженности двигательных расстройств оценивали по предложенной нами балльной системе [23].

В группе III движения нормализовались на 10-е сутки после введения суспензии клеток; в группе IV – на 7-е сутки (рис. 1).

Таким образом, результаты изучения динамики регресса двигательных нарушений свидетельствуют о высокой эффективности введения в чёрную субстанцию человеческих мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и нейрональных клеток.

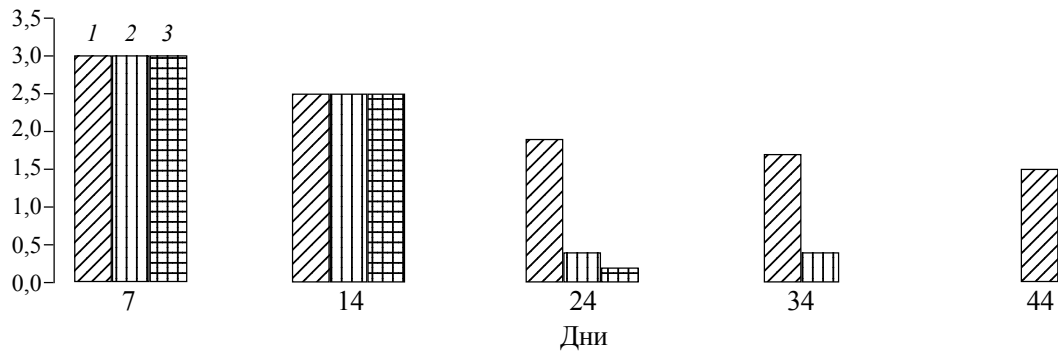


Рис. 1. Степень выраженности и сроки проявлений двигательных расстройств у крыс с паркинсоноподобным синдромом до и после трансплантации мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и нейрональных клеток человека:

1 – группа II; 2 – группа III; 3 – группа IV

Биохимический анализ уровня дофамина.
При анализе уровня дофамина в крови и фронтальной коре экспериментальных животных отмечен ряд закономерностей (таблица).

нающую треугольник с нейронами средней величины, угловатой и продолговатой формы, с отростками, формирующими конусы в месте отхождения от тела нейрона. Цитоплазма

Уровень дофамина в крови и фронтальной доле мозга

Группа	Уровень дофамина					
	в крови, Нг/мг			во фронтальной доле мозга, Нм/л ткани		
	24-й день	34-й день	44-й день	24-й день	34-й день	44-й день
I	0,85±0,06	0,85±0,06	0,85±0,06	1,09±0,09	1,09±0,09	1,09±0,09
II	0,64±0,02	0,70±0,02	0,76±0,02	0,94±0,02	0,97±0,02	1,05±0,02
III	0,66±0,02	0,71±0,02	0,80±0,02	1,11±0,02	1,28±0,02	1,30±0,02
IV	0,76±0,02	0,92±0,02	0,95±0,02	1,34±0,02	1,45±0,02	1,49±0,02

Так, в группе II билатеральная деструкция SN вызвала у крыс стойкое снижение уровня дофамина в крови и фронтальной коре. В группе III уровень дофамина в крови не изменился по сравнению с контрольной группой, а подъем уровня дофамина во фронтальной коре наблюдался на 10-е сутки после введения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека. В группе IV подъем уровня дофамина в крови и фронтальной коре отмечен на 10-е сутки после введения нейрональных клеток.

Таким образом, при сопоставлении динамики моторных нарушений и уровня дофамина в крови и фронтальной коре можно отметить связь этих показателей.

Патоморфологический анализ изменений в черной субстанции. Гистологическое исследование черной субстанции у контрольных животных (группа I) показало, что комплекс клеток SN имеет форму, напоми-

базофильна, обычно в нейронах с гиперхромным, то есть темным, ядром. Нейропилль в области SN и вокруг нее мелкочаеистый, что свойственно нервной ткани с высокой степенью сохранности отростков нейронов (рис. 2).

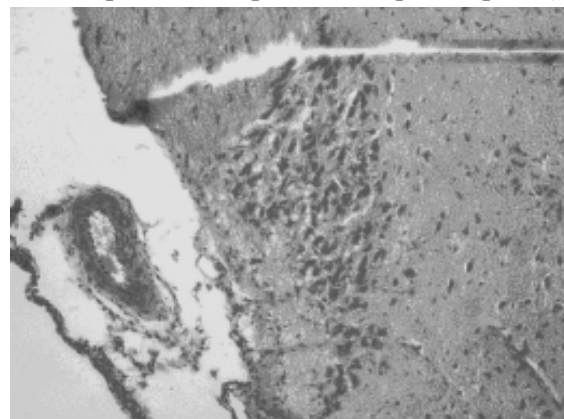


Рис. 2. Характерное скопление нейронов в участке SN у интактной крысы из группы I, ×100.

Окраска гематоксилин-эозином

Через 2 недели после моделирования паркинсоноподобного синдрома, то есть на момент трансплантации мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, деструктурированная зона SN представлена значительно меньшим количеством нейронов, чем у интактных животных. Эти нейроны, часто с гиперплазией отростков, располагаются в виде узкой полосы вдоль нижней поверхности мозга (рис. 3). Таким образом, даже через 2 недели после химической деструкции в зоне SN наблюдается отчетливый дефицит нейронов.

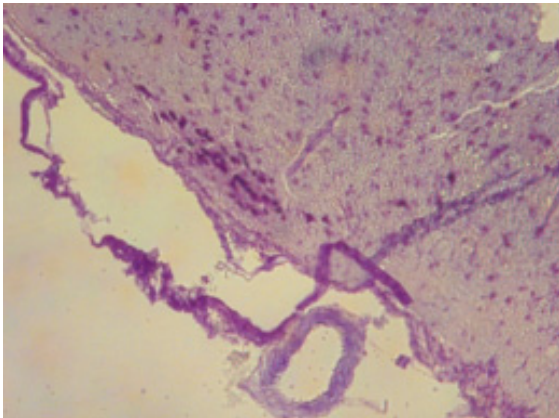


Рис. 3. Фронтальный срез головного мозга в участке SN через 2 недели после деструкции (группа II), x 100. Окраска по Нисслю

Через 10 дней после введения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека в SN крысам группы III в зоне SN отмечается наличие нейронов, расположенных в виде обычного для SN массива, похожего на таковой у интактных животных (рис. 4).

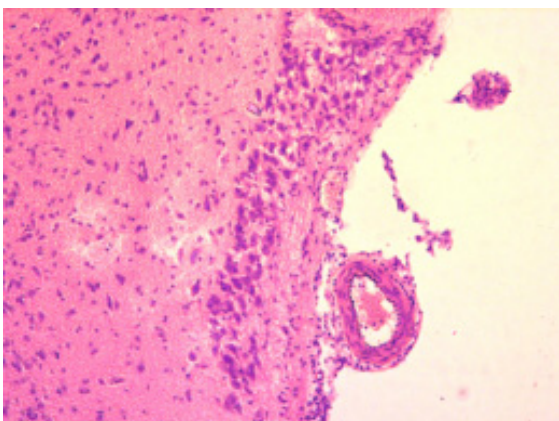


Рис. 4. Фронтальный срез головного мозга в участке SN через 10 дней после трансплантации мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека (группа III), x 100. Окраска гематоксилин-эозином

Через 10 дней после введения нейрональных клеток в SN крысам группы III наблюдается аналогичный результат, то есть зона SN сохранилась, однако обращает внимание несколько большее количество нейронов в SN по сравнению с их количеством у интактных животных (рис. 5).

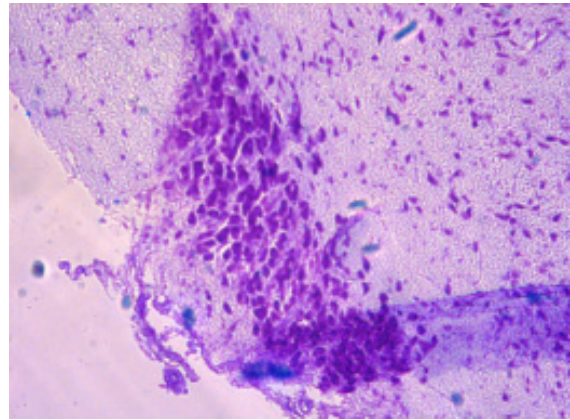


Рис. 5. Фронтальный срез головного мозга в участке SN через 10 дней после трансплантации нейрональных клеток (группа IV), x 100. Окраска по Нисслю

Анализ данных, полученных с использованием разных методов, показал следующее.

В контрольной группе (II) билатеральная деструкция SN вызывала у крыс грубые двигательные нарушения в виде монотонных движений головой (по типу «да-да», «нет-нет»), появление горбоподобного изгиба туловища, вертикально поднятого хвоста. Совокупность симптомов была описана как паркинсоноподобный синдром. Динамика двигательных расстройств у крыс с моделью паркинсоноподобного синдрома свидетельствует о том, что степень выраженности этих расстройств к 7-м суткам достигает максимума. Монотонные движения головой, вертикальный хвост, горбоподобный изгиб туловища, малоподвижность развиваются до пика выраженности этих расстройств в сроки 7–15 суток и сохраняются практически без изменений весь период наблюдения.

В группе III движения нормализовались на 10-е сутки, подъем уровня дофамина в крови не отмечался, а во фронтальной коре установлен на 10-е сутки, морфологически – на 10-й день, в зоне SN выявляли наличие группы нейронов, расположенных в виде обычного для SN массива, похожего на таковой у интактных животных.

В группе IV движения нормализовались на 7-е-10-е сутки, подъем уровня дофамина в крови и во фронтальной коре отмечен на 10-е сутки, а морфологически на 10-й день наблюдался аналогичный результат, то есть SN сохранилась, однако обращает на себя внимание несколько большее количество нейронов в SN по сравнению с интактными животными.

Результаты наших исследований свидетельствуют о возможности применения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и нейрональных клеток в SN для лечения паркинсоноподобного синдрома.

Выводы

1. Билатеральная деструкция SN с помощью введения в нее 6-OHDA вызывает у крыс развитие паркинсоноподобного синдрома с характерными двигательными проявлениями (монотонные движения головой, вер-

тикальный хвост, горбоподобный изгиб туловища и потеря веса) и снижение уровня дофамина в крови и фронтальной коре.

2. Введение в черную субстанцию мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека при паркинсоноподобном синдроме способствует восстановлению движений на 10-е сутки и нормализует уровень дофамина во фронтальной коре на 10-й день при неизменной концентрации дофамина в крови.

3. Введение в черную субстанцию нейрональных клеток при паркинсоноподобном синдроме способствует восстановлению движений на 7-е сутки и нормализует уровень дофамина в крови и во фронтальной коре на 10-й день.

4. Показано, что введение мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и нейрональных клеток может быть использовано при лечении симптомов паркинсоноподобного синдрома.

Литература

1. *Пятикоп В. А.* Нейрохирургическая коррекция двигательных расстройств при паркинсонизме (экспериментальное и клиническое исследование) : автореф. дис. на соискание уч. степени докт. мед. наук / В. А. Пятикоп. – К., 2009. – 36 с.
2. Human embryonic stem cell derived dopaminergic neurons reverse functional deficit in parkinsonian rats / D. Yang, Z.J. Zhang, M. Oldenburg, Ayala [et al.] // *Stem Cells*. – 2008. – Vol. 26. – P. 55–63.
3. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration / C.K. Glass; K. Saijo B. Winner, [et al.] // *Cell*. – 2010. – Vol. 140. – P. 918–934.
4. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease / J.H. Kim, J.M. Auerbach, J.A. Rodriguez-Gomez [et al.] // *Nature*. – 2002. – Vol. 418. – P. 50–56.
5. *Prokai-Tatrai K.* Prodrugs of thyrotropin-releasing hormone and related peptides as central nervous system agents / K. Prokai-Tatrai, L. Prokai // *Molecules*. – 2009. – Vol. 14. – P. 633–654.
6. Mechanistic investigations on the antioxidant action of a neuroprotective estrogen derivative / K. Prokai-Tatrai, P. Perjesi, N.M. Rivera-Portalatin [et al.] // *Steroids*. – 2008. – Vol. 73. – P. 280–288.
7. *Григорян А.С.* Влияние трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на развитие посттравматических процессов в головном мозге крыс: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. биол. наук / А.С. Григорян. – СПб., 2010. – 23 с.
8. *Friedenstein A.J.* Osteogenesis in transplants of bone marrow cells / A.J. Friedenstein, I.I. Shapiro Piatetzky, K.V. Petrakova // *J. Embriol. Exp. Morphol.* – 1966. – Vol. 16. – P. 381–390.
9. Дифференцировка in vitro клеток стромы костного мозга мыши в клетки-предшественники нейронов и гепатоцитов / Е.А. Щегельская, Ю.Е. Микулинский, В.Е. Кульшин [и др.] // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2002. – № 1. – С. 16–20.
10. Potential use of marrow stromal cells as therapeutic vectors for diseases of the central nervous system / D.J. Prockop, S.A. Azizi, D.G. Phinney [et al.] // *Prog. Brain Res.* – 2000. – Vol. 128. – P. 293–297.
11. Multiple neurogenic and neurorescue effects of human mesenchymal stem cell after transplantation in an experimental model of Parkinson's disease / L. Cova, M.T. Armentero, E. Zennaro [et al.] // *Brain Res.* – 2010. – Vol. 1311. – P. 12–27.
12. Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in Parkinson's disease / N.K. Venkataramana, S.K. Kuma, S. Balaraju [et al.] // *Transl. Res.* – 2010. – Vol. 155. – P. 62–70.

13. Embryonic stem cell-derived Pitx3-enhanced green fluorescent protein midbrain dopamine neurons survive enrichment by fluorescence-activated cell sorting and function in an animal model of Parkinson's disease / E. Hedlund, J. Pruszek, T. Lardaro [et al.] // *Stem Cells*. – 2008. – Vol. 26. – P. 1526–1536.
14. Environmental cue-dependent dopaminergic neuronal differentiation and functional effect of grafted neuroepithelial stem cells in parkinsonian brain / Y. Mine, T. Hayashi, M. Yamada [et al.] // *Neurosurgery*. – 2009. – Vol. 65. – P. 741–753.
15. Erythropoietin and GDNF enhance ventral mesencephalic fiber outgrowth and capillary proliferation following neural transplantation in a rodent model of Parkinson's disease / M. McLeod, M. Hong, K. Mukhida [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 24. – P. 361–370.
16. Persephinoverexpressing neural stem cells regulate the function of nigral dopaminergic neurons and prevent their degeneration in a model of Parkinson's disease / P. Akerud, P.C. Holm, G. Castelo-Branco [et al.] // *Mol. Cell. Neurosci.* – 2002. – Vol. 21. – P. 205–222.
17. Dopamine cell transplantation in Parkinson's disease: challenge and perspective / Y. Ma, S. Peng, V. Dhawan, D. Eidelberg // *Br. Med. Bull.* – 2011. – № 100. – P. 173–189.
18. Human bone marrow mesenchymal stem cells protect catecholaminergic and serotonergic neuronal perikarya and transporter function from oxidative stress by the secretion of glial-derived neurotrophic factor / A. L. Whone, K. Kemp, M. Sun [et al.] // *Brain Res.* – 2012. – № 1431. – P. 86–96.
19. *Jing Y.* 3-D spheroid culture of bone marrow mesenchymal stem cell of rhesus monkey with improved multi-differentiation potential to epithelial progenitors and neuron in vitro / Y. Jing, Y. Jian-Xiong // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* – 2011. – № 8. – P. 808–819.
20. Allogenic bone marrow stromal cell transplantation after cerebral hemorrhage achieves cell transdifferentiation and modulates endogenous neurogenesis / L. Otero, M. Zurita, C. Bonilla [et al.] // *Cytotherapy*. – 2012. – № 1. – P. 34–44.
21. Shin J.H. SnapShot: Pathogenesis of Parkinson's disease / J.H. Shin, V.L. Dawson, T.M. Dawson // *Cell*. – 2009. – Vol. 139. – P. e1–e2.
22. Плюрипотентность клеток стромы костного мозга и перспективы их использования в клеточной терапии / Е.А. Щегельская, Ю.Е. Микулинский, А.В. Ревущин [и др.] // *Онтогенез*. – 2003. – Т. 34, № 3. – С. 228–235.
23. Пятикоп В.А. Сравнительная характеристика динамики двигательных нарушений и их сопоставление с морфофункциональными особенностями при экспериментальном паркинсонизме после введения криоконсервированных эмбриональных нервных клеток и нейроиндуцированных in vitro стромальных клеток / В.А. Пятикоп, И.А. Григорова // *Український вісник психоневрології*. – 2007. – Т. 15, Вип. 1. – С. 51–53.

**В.А. Пятикоп, М.А. Мсаллам, О.А. Щегельська, І.А. Кутовий,
Г.І. Губіна-Вакулік, Т.В. Горбань**

**ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВВЕДЕННЯ В ЧОРНУ СУБСТАНЦІЮ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ
СТОВБУРОВИХ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ І ІНДУКОВАНИХ КЛІТИН
ПО НЕЙРОНАЛЬНОМУ ШЛЯХУ В МОДЕЛІ ПАРКІНСОПОДІБНОГО СИНДРОМУ**

Наведені результати вивчення ефективності введення мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку людини і клітин, що індукуються нейрональним шляхом (НК), щуром з паркінсоноподібним синдромом, отриманим методом хімічної деструкції чорної субстанції. Клітини вводили на 14-ту добу створення моделі паркінсоноподібного синдрому. Ефективність введення стовбурових клітин оцінювали за ступенем відновлення рухових розладів, по зміні рівня дофаміну в крові і фронтальній частці мозку щурів та морфологічному стану чорної субстанції. Показано, що введення мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку людини в чорну субстанцію при паркінсоноподібному синдромі сприяє відновленню рухів на 10-ту добу і нормалізує рівень дофаміну у фронтальній корі на 10-й день при незмінному значенні в крові. Введення нейрональних клітин в чорну субстанцію при паркінсоноподібному синдромі сприяє відновленню рухів на 7-му добу і нормалізує рівень дофаміну в крові і фронтальній корі на 10-й день. Зроблено висновок, що введення мезенхімальних стовбурових клітин і нейрональних клітин у чорну субстанцію може бути використано при лікуванні симптомів паркінсоноподібного синдрому.

Ключові слова: паркінсоноподібний синдром, кістковий мозок, мезенхімальні стовбурові клітини, поведінка щурів, морфологічні зміни, рівень дофаміну.

*V.A. Pyatikop, M.A. Msallam, E.A. Shchegelskaya, I.A. Kutovoy,
G.I. Gubina-Vakulik, T.V. Gorbach*

COMPARATIVE EFFICACY OF INTRODUCTION OF HUMAN BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS AND CELLS INDUCED BY NEURONAL PATHWAYS INTO THE SUBSTANTIA NIGRA IN PARKINSON-LIKE SYNDROME

This paper presents the results of studying the efficacy of introduction of bone marrow mesenchymal stem cells (BMMSC) and human cells induced by neuronal pathways (NC) in rats with Parkinson-like syndrome (PS) developed by chemical degradation of the substantia nigra (SN). Cells introduction was performed on 14th day of PS modeling. Effectiveness of stem cells introduction was assessed by the degree of recovery from motor disorders, changes of dopamine level in blood and frontal lobe of the rats brain and morphological state of the substantia nigra. It is shown that the introduction of human BMMSC into the substantia nigra in PS conducts the recovery of movements in 10 days and normalizes the frontal cortex DA level in 10 days, and blood concentration of DA has not been changed. Introduction of NC into the substantia nigra in PS conducts movement restoration by 7th day, and normalizes blood level of DA and in the frontal cortex within 10 days. Thus, the introduction of BMMSC and NC into the SN may be used for treating the symptoms of PS.

Key words: *Parkinson-like syndrome, bone marrow mesenchymal stem cells, rat behavior, morphological changes, level of dopamine.*

Поступила 28.04.14