

Клеточно-молекулярные механизмы развития демиелинизирующих процессов в центральной нервной системе в аспекте перспектив клеточной терапии



Цымбалюк В. И., Семенова В. М., Пичкур Л. Д., Величко О. Н., Егорова Д. М.

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, Украина

e-mail: seveme22@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре кратко изложены современные представления о клеточно-тканевых и молекулярных особенностях развития демиелинизирующих процессов в центральной нервной системе, касающиеся рассеянного склероза и его экспериментальной модели – аллергического энцефаломиелита. Приведен анализ опубликованных в последние годы исследований по изучению этой патологии, проведенных с применением световой и электронной микроскопии, а также иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов. Привлечение новых методических подходов к изучению патоморфологического аспекта демиелинизирующих заболеваний позволило получить углубленные представления об этиологии и механизмах развития процессов демиелинизации в нервной ткани головного и спинного мозга на клеточном уровне и наметить пути к разработке эффективных современных методов патогенетического лечения этих заболеваний с использованием клеточной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы; экспериментальный аллергический энцефаломиелит; нейральные клетки-предшественники; клеточная терапия

Несмотря на более чем вековую историю изучения патогенеза демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), их лечение является одной из нерешенных проблем современной медицины. Среди них рассеянный склероз (РС) отличается наиболее сложной патологией и представляет собой мультифакторный, аутоиммунный прогрессирующий нейродегенеративный процесс с ремиттирующим течением и разнообразием клинических проявлений. По степени тяжести среди неврологических заболеваний РС занимает четвертое место после инсультов, паркинсонизма, эпилепсии и одно из первых мест среди причин нетрудоспособности и инвалидизации больных молодого возраста [1].

Как известно, при РС наблюдается многоочаговое поражение миелиновой оболочки аксонов белого вещества головного и спинного мозга с последующим нарушением проводимости нервных импульсов. Хотя этиология РС остается пока неясной, основным фактором в инициации демиелинизирующего процесса считается развитие аутоиммунных реакций против собственных антигенов нервной ткани, что сопровождается специфической воспалительной реакцией

с запуском процесса демиелинизации нервных волокон [1, 2]. Давно установлено также, что процесс демиелинизации при РС является следствием воспалительных повреждений, преобладает в белом веществе и обуславливает развитие неврологических дефицитов [3].

В последнее время в связи с использованием новых методических подходов в изучении патоморфологии и иммунологии демиелинизирующих заболеваний появились новые данные, способствующие углубленной трактовке патогенеза этой патологии. В данном обзоре приведен анализ научной литературы последних лет, касающийся клеточно-тканевых механизмов развития демиелинизирующих заболеваний в ЦНС и, в частности, рассеянного склероза.

Так, установлено, что существенным фактором в инициации и прогрессировании демиелинизации нервных волокон является необратимое повреждение клеток олигодендроглии. Потеря миелина и гибель миелинизирующих олигодендроцитов вызывают нарушение проводящей функции аксонов и появление неврологической симптоматики [4, 5]. Доказано также, что ведущая роль в развитии процесса демиелинизации нервных проводников принадлежит Т-хелперам [6]

и макрофагам – основным эффекторным клеткам, действующим против нейральных клеток [7]. Кроме того, показано, что помимо мигрировавших из крови моноцитов, инфильтрирующих нервную ткань, в процессе деструкции миелина принимают участие резидентные периваскулярные и менингеальные макрофаги, а также клетки микроглии [7, 8]. С другой стороны, местные макрофаги, участвующие в ограничении аутоиммунной реакции, могут способствовать репарации поврежденной ткани ЦНС [7, 8].

Важно подчеркнуть, что инфильтрация макрофагами поврежденной ткани ЦНС и активация клеток микроглии, выявленная при РС, наблюдается также и на модели аутоиммунного экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ) у животных, который является адекватной экспериментальной моделью РС [9]. Именно на этой модели показано, что существенным механизмом в запуске и регуляции местной воспалительной реакции при ЭАЭ является развитие нейродегенеративных изменений клеток нервной ткани [10].

В настоящее время в трактовке механизмов развития рассеянного склероза большое внимание уделяется клеткам микроглии, поскольку они играют ключевую роль в процессе воспалительной нейродегенерации в острой и хронической стадии заболевания. Установлено, что эти узкоспециализированные клетки включают нейротоксические пути, продуцируют провоспалительные цитокины, свободные радикалы кислорода и азота, а также выделяют протеолитические ферменты, вызывая прогрессирующую нейродегенерацию. Клетки микроглии принимают участие и в развитии корковых поражений при РС, а также в повреждении синаптической передачи при аутоиммунном энцефаломиелите [11].

В последние годы клеточно-тканевые механизмы развития демиелинизирующих заболеваний изучаются с применением новых методических подходов, благодаря которым удалось выявить новые закономерности в динамике течения этой патологии. Так, Trifunović D. и соавт., исследуя процессы апоптоза и некроза при ЭАЭ в популяции ED1⁺ клеток (макрофаги/активированная микроглия) спинного мозга у крыс методом TUNEL, а также иммуногистохимическим окрашиванием на расщепленную caspase 3, установили, что на пике развития ЭАЭ инфильтраты иммунных клеток содержат ED1⁺, TUNEL⁺ и caspase 3⁺ позитивные клетки как в белом, так и в сером веществе спинного мозга [10]. Однако по сравнению с серым веществом больше погибших ED1⁺ клеток обнаружено в белом веществе как в общей популяции, так и в инфильтрированных участках спинного мозга. На этом основании авторы предположили, что активированные макрофаги/микроглия серого вещества спинного мозга, по сравнению с белым веществом, менее восприимчивы к индукции клеточной гибели. Это может свидетельствовать о том, что внутренние механизмы и особенности развития ЭАЭ, по-видимому, различаются в белом и сером веществе спинного мозга, поскольку макрофаги и клетки микроглии серого вещества в меньшей степени подвержены индуцированной гибели [10].

Еще одним механизмом в развитии РС является проникновение аутореактивных Т-клеток, сенсibilизированных основным белком миелина, в нервную ткань с последующей инициацией воспалительного процесса, приводящего к апоптозу клеток ЦНС и демиелинизации с разрушением аксонов. Предполагается, что причиной этого феномена является ускользание от апоптоза аутореактивных к основному белку миелина клеток в процессе клональной селекции в тимусе [12].

По данным Гилеревич Е. Г. с соавт., в спинном мозге крыс линии Вистар реактивные изменения нейронов, астроцитов и эпендимоцитов при остром ЭАЭ, индуцированном введением гомогената гомологичного спинного мозга, наблюдается гетерогенная картина воспалительного процесса в виде клеточных инфильтратов как в сером, так и в белом веществе, а также в области корешков конского хвоста [13]. Клеточные инфильтраты, состоящие из лейкоцитов, лимфоцитов и клеток микроглии, обнаруживались также периваскулярно с образованием своеобразных «муфт».

Применение авторами иммуногистохимического метода для выявления ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) в ткани спинного мозга у животных с моделированным ЭАЭ показало различную степень пролиферативной активности в зависимости от интенсивности воспалительного аутоиммунного процесса независимо от уровня поясничного утолщения спинного мозга. Наличие воспалительных инфильтратов сопровождалось также микроструктурными дистрофическими изменениями в мотонейронах вентральных рогов спинного мозга в виде гиперхроматоза ядер, деформации и вакуолизации цитоплазмы. Наряду с этим в таких мотонейронах обнаруживались признаки аксональной реакции, индуцированные повреждением проводящих путей спинного мозга. Частично поврежденными оказались также чувствительные нейроны дорсальных рогов спинного мозга. Это сопровождалось гиперплазией астроцитов с формированием участков астроглиоза и реактивными изменениями в эпендимоцитах центрального канала спинного мозга с образованием многоядных структур [13].

Важное практическое значение представляет выявленная авторами неоднородность гистоструктурных проявлений ЭАЭ на пике заболевания у крыс в зависимости от выраженности клинической картины, а также от вовлечения в патологический процесс оболочек спинного мозга, сосудов, нейральных клеток или проводящих путей. Это подтверждено результатами как традиционных светооптических, так и иммуногистохимических исследований ядерного антигена пролиферирующих клеток PCNA, маркера астроцитов – глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), а также маркера микроглиоцитов и макрофагов Iba-1. Соответственно степени выраженности этих признаков авторы выделили 4 типичных варианта морфологических проявлений ЭАЭ [14]. Таким образом, удалось подтвердить, что основной характеристикой патогенеза рассеянного склероза является деструкция нейральных клеток и миелиновых оболочек ЦНС, а также иммунных клеток, инфильтрирующих нервную ткань. При этом подчеркивается, что в динамике развития РС гибель провоспалительных клеток является крайне важной для ограничения аутоиммунного ответа [15].

При изучении роли дегенерации клеток в развитии воспалительного процесса в ЦНС при рассеянном склерозе активно исследуется также региональная специфика в отношении восприимчивости иммунных клеток к продуктам клеточного распада. Постоянно увеличивающийся объем научных данных указывает на значимость воспаления и атрофии и серого вещества спинного мозга в патогенезе развития демиелинизирующего процесса, в частности, при РС. Подчеркивается, что именно патология серого вещества спинного мозга в значительной мере обуславливает физическую нетрудоспособность больных при рецидивах заболевания и его вторичном прогрессировании [16]. Так, установлено, что при клиническом варианте прогрессирующего течения РС атрофия серого вещества спинного мозга выражена в большей степени по сравнению с рецидивирующими формами болезни [10, 17]. Это подтверждается наблюдениям обнаруженных повреждений серого вещества в посмертных образцах спинного мозга больных РС, выявленных при помощи магнитно-резонансной томографии [18].

Как известно, аутоиммунный энцефаломиелит первоначально относили к «болезни белого вещества». Позднее обнаружено, что при РС патологические изменения определяются также и в сером веществе в виде потери и/или атрофии моторных нейронов в ткани головного мозга [19, 20]. Так, Fahmy H. с соавт. при патогистологическом исследовании ткани головного мозга крыс с индуцированным ЭАЭ обнаружили в области коры периваскулярные скопления мононуклеаров, пролиферацию глиоцитов, а также признаки дегенерации и гибели части нейронов [21]. Это сочеталось с формированием участков диффузного глиоза в белом веществе головного мозга и с периваскулярными скоплениями мононуклеарных клеток.

Al-Iziki с соавт., изучая морфофункциональные проявления ЭАЭ до 28 сут. после иммунизации экспериментальных животных, при патогистологическом исследовании головного мозга обнаружили

в глубоких отделах серого вещества признаки деструкции мотонейронов, периваскулярные скопления моноклеярных клеток, а также пролиферацию глиоцитов с наличием очагов диффузного глиоза в белом веществе [22].

Fahmy H.M. с соавт., благодаря использованию метода электронной микроскопии при исследовании мозга крыс с ЭАЭ, наблюдали различную степень выраженности процесса демиелинизации нервных волокон в коре головного мозга и в гиппокампе – от частичной до полной [21].

Bando Y. с соавт. с помощью метода растровой электронной микроскопии углубили представления о патологии демиелинизации нервных волокон при ЭАЭ у мышей [23]. Показаны ультраструктурные аномалии миелиновых структур и аксональных органоидов в белом веществе спинного мозга в виде отслоения и чрезмерного накопления миелина, образование аксоплазматических ретикулоподобных структур, а также накопление митохондрий атипичной структуры в дегенерирующих и дегенерировавших аксонах. Иммуногистохимически при ЭАЭ обнаружена также дисфункция митохондриального процесса слияния-разделения в аксонах спинного мозга при ЭАЭ.

Как известно, более половины больных РС страдает от когнитивных расстройств, включая дисфункцию обучения и памяти. Однако механизмы развития этих клинических дефицитов изучены недостаточно. В связи с этим Ziehn M. с соавт. на моделях нейродегенеративного заболевания, включая ЭАЭ, морфологически оценили степень проявлений гиппокампальной нейродегенерации и воспалительной реакции в ткани головного мозга [24]. Показано, что в гиппокампе таких животных наблюдается повреждение нейронов с утратой сигналов, что коррелировало с ухудшением их познавательной способности. При этом установлено, что патологические изменения нейронов в гиппокампе начинаются уже на ранних стадиях развития ЭАЭ и сопровождаются снижением содержания нейронов в пирамидальном слое CA1, а также утратой ингибирующих интернейронов и клеток глии. По наблюдениям Ziehn M. с соавт. эти эффекты развиваются на фоне хронической активации клеток микроглии и накопления поступающих из крови иммунных клеток, что сопровождается диффузной демиелинизацией нейрональных аксонов гиппокампа без заметного уменьшения их плотности [24]. При этом отмечается редукция пресинаптического аппарата и экспрессия синаптического белка в нейронах гиппокампа. По мнению авторов, эти морфоструктурные изменения также могут вызывать ослабление функции гиппокамп-зависимого пространственного обучения.

Эти результаты демонстрируют, что при развитии аутоиммунного демиелинизирующего заболевания в гиппокампе также возникают нейродегенеративные изменения. Предлагается использовать эту модель для доклинической оценки эффективности различных методов лечения, направленного на предотвращение гиппокампальной невропатологии и дисфункции при РС [24].

В последние годы при лечении больных с демиелинизирующими заболеваниями и РС стали применять иммуномодулирующую терапию с использованием фетальных нейральных клеток (ФНК). Однако влияние ФНК на апоптотические процессы в ЦНС и тимусе при РС и его экспериментальной модели (ЭАЭ) изучено пока недостаточно [12].

Другим современным методическим подходом к лечению ЭАЭ является способ активирования генов, участвующих в индукции клеточной гибели – апоптоза. Такой способностью обладает белок p53 за счет своей транскрипционной функции и непосредственного участия в индукции митохондриального пути апоптоза [25]. Показано, что повреждение ДНК способствует накоплению p53, который, в свою очередь, блокирует течение клеточного цикла в фазе G1, препятствуя репликации ДНК и репарации повреждения [26]. Если репарация невозможна, то белок p53 запускает механизм апоптоза [25].

По наблюдениям Гольцева А. А. с соавт., в доминифестационный период развития ЭАЭ (7-е сутки) достоверного снижения абсолютного количества p53⁺ клеток в тимусе не обнаружено [12]. В то же

время постепенное уменьшение содержания таких клеток в течение 7-28 суток развития ЭАЭ может свидетельствовать о нарушении их отрицательной селекции путем апоптоза тканеспецифических аутореактивных Т-клеток. Так, на 28-е сутки развития ЭАЭ у крыс содержание p53⁺ клеток снижалось в 2 раза по сравнению с контролем. Однако на 35-е сутки течения ЭАЭ при уменьшении клинических признаков патологии зафиксировано увеличение содержания p53⁺ клеток в 3 раза [12]. Введение ФНК обеспечивало снижение абсолютного количества p53⁺ клеток в тимусе крыс на 21-е сутки развития ЭАЭ.

Анализ интенсивности апоптотических процессов в головном мозге в очаге воспалительного процесса при ЭАЭ показал, что, начиная с 7-х суток развития патологического процесса, отмечается увеличение содержания p53⁺ клеток. На 21-е сутки клинические признаки болезни сопровождалась накоплением максимального количества клеток в состоянии апоптоза с дальнейшим снижением интенсивности апоптотических процессов до величин, характерных для интактного организма. Введение нативного и криоконсервированного материала ФНК существенно снижало содержание p53⁺ клеток в течение всего срока наблюдения (21-35 сутки) за животными с ЭАЭ. Предполагается, что введенные ФНК усиливают апоптоз аутореактивных Т-клеток за счет активации костимуляторных молекул на антигенпрезентирующих клетках, тем самым уменьшая апоптотические процессы в головном мозге [12].

Приведенные результаты показывают, что привлечение новых методических подходов к изучению патоморфологического аспекта демиелинизирующих заболеваний в ЦНС способствует получению новых углубленных представлений об этиологии и механизмах развития этой патологии на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях, что стимулировало разработку новых современных методов патогенетического лечения этих заболеваний с использованием точечной терапии.

Так, в настоящее время изучаются региональные взаимодействия нейральных клеток-предшественников (NPCs – neural precursor cells) и ткани мозга реципиента при ремиттирующих воспалительных процессах. Theotakis P. с соавт. отмечают, что экзогенные трансплантированные нейральные клетки-предшественники проявляют различные иммуномодулирующие эффекты, что показано на экспериментальных моделях аутоиммунной демиелинизации [27]. Авторы использовали MOG-индуцированную модель (MOG – myelin oligodendrocyte glycoprotein 35-55 peptide) экспериментального хронического аутоиммунного энцефаломиелита у мышей линии C57BL/6 на 50-й день после индукции демиелинизирующего процесса и изучали экспрессию connexin 43 (Cx43) и connexin 47 (Cx47) – двух основных белков глиальных щелевых контактов (gap junctions – GJs) – при интравентрикулярной трансплантации GFP-положительных NPCs в процессе их интеграции с тканью хозяина. Обнаружено, что на 50-й день NPCs мигрировали в паренхиму мозга и выявлялись в corpus callosum на уровне боковых желудочков и гиппокампа. При этом большинство GFP⁺ клеток дифференцировались с образованием простых или ветвящихся отростков и экспрессировали, главным образом, маркеры зрелой глии (GFAP и Nogo-A). Это сопровождалось значительным сокращением количества предшественников глиальных клеток. GFP⁺NPCs экспрессировали также коннексины и формировали GJs вокруг гиппокампа в большей степени, чем возле боковых желудочков. Присутствие NPCс не увеличивало содержание Cx43⁺ GJs при ЭАЭ, но предотвращало снижение олигодендроцитарного Cx47, увеличивало содержание олигодендроцитов, а также локальных уровней Cx47 и Cx47⁺ GJs на клетку. Эти результаты обосновывают предположение о том, что трансплантированные NPCс могут осуществлять многочисленные положительные эффекты при демиелинизирующих процессах в ткани головного мозга, включая их прямую интеграцию в глиальный синцитий и дифференцировку. Кроме того, они могут обеспечивать также снижение потерь щелевых контактов в олигодендроцитах с увеличением доставки иммунокомпетентных миелинизирующих клеток к очагам демиелинизированной ткани [27].

В последнее время для лечения демиелинизирующих заболеваний в ЦНС в эксперименте также апробируются методы клеточной терапии с применением мезенхимальных стволовых клеток (МСК), полученных из различных источников. Обоснованием этому служат результаты ряда экспериментальных исследований, показавших способность к миграции МСК, полученных из жировой ткани, в демиелинизированные участки мозга при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите. Показано, что трансплантация МСК при ЭАЭ у мышей способствует восстановлению количества эндогенных олигодендроцитов, осуществляющих ремиелинизацию поврежденных нервных волокон [28]. Позднее на модели ЭАЭ у крыс было установлено, что трансплантация МСК может также приводить к подавлению аутореактивных клонов лимфоцитов и репарации миелиновой оболочки поврежденных аксонов с восстановлением неврологических функций [29, 30]. Считается также, что мультипотентные МСК способствуют активации эндогенных механизмов репарации за счет секреции растворимых трофических факторов. Интересно отметить, что основные эффекты, наблюдающиеся при трансплантации МСК, могут быть воспроизведены при введении кондиционированной этими клетками среды [31].

В настоящее время установлено также, что аутологичная трансплантация МСК у пациентов с РС позволяет добиться стабилизации неврологического статуса и снизить риск возникновения активных очагов демиелинизации. Кроме того, использование МСК при демиелинизирующих заболеваниях позволяет обеспечить иммуномодулирующий эффект без применения иммуносупрессорной терапии [32].

Несмотря на то что этиопатогенез аутоиммунных заболеваний остается пока не изученным, в настоящее время определена решающая роль многих цитокинов в патогенезе развития энцефаломиелита и рассеянного склероза [33]. Так, установлено, что такие цитокины, как фактор некроза опухоли, интерлейкин-6 стимулируют продукцию провоспалительных медиаторов, принимающих

участие в повреждении нервной ткани [34, 35]. В отличие от интерлейкина-6 интерлейкин-10 (IL-10) массой около 35 кДа, продуцируемый Т-хелперами 2-го типа, активирует моноциты-макрофаги и регуляторные Т-клетки. Кроме того, IL-10 ингибирует продукцию Т-хелперов 1-го типа и провоспалительных цитокинов, включая гамма-интерферон (IFN- γ), интерлейкины 2 и 12 (IL-2, IL-12) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) [36]. Это послужило обоснованием возможностей клинического использования IL-10 при аутоиммунных заболеваниях [37, 38].

Многие лаборатории в современных исследованиях используют трансдукцию МСК, полученных из костного мозга, IL-10 с помощью ретровирусного вектора MIG (MSCV-IRES-GFP) и вектора MIG-IL10 [37, 39]. Однако следует учитывать, что ожидаемые результаты применения трансфицированных таким образом МСК могут быть непредсказуемыми в связи с недостаточно изученными возможными путями распространения этих клеток в организме и свойствами самого вируса. Поэтому на модели ЭАЭ чаще изучается влияние трансфицированных МСК без использования вирусного вектора [40, 41, 42, 43].

В комплексном исследовании Цымбалюка В. И. и соавт. на модели ЭАЭ, как экспериментального аналога РС человека, изучено влияние МСК, интерлейкина-10 (IL-10), комбинации МСК+ IL-10 и МСК, трансфицированных плазмидным вектором, содержащим ген IL-10 (MCKT), на функциональное состояние ЦНС крыс [40, 44]. При тестировании в «открытом поле» установлено, что при индуцированном ЭАЭ на 12-е сутки эксперимента у животных наблюдается угнетение ориентировочно-исследовательской функции и активация эмоциональной активности. Сравнительное изучение влияния различных вариантов лечения с применением МСК, IL-10, МСК+IL-10, МСК, трансфицированных геном IL-10, на поведение крыс с индуцированным ЭАЭ в «открытом поле» показало, что комбинированное применение МСК+IL-10 оказалось наиболее эффективным в коррекции нарушений поведенческих реакций экспериментальных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор литературы свидетельствует о том, что к настоящему времени, благодаря комплексному применению классической патоморфологии и современных методов молекулярной нейробиологии, цитохимии и цитоморфологии, удалось уточнить ряд механизмов в патогенезе развития рассеянного склероза и ряда демиелинизирующих процессов в ЦНС. Несмотря на это, многие аспекты этих разноликих заболеваний остаются неясными и нуждаются в дальнейшем изучении и поиске альтернативных методов их лечения с применением методов клеточной терапии. На современном этапе усилия исследователей направлены на разработку новых эффективных стратегий использования возможностей стволовых клеток различного происхождения, обеспечение минимизации осложнений и достижение максимальной эффективности этих методов лечения. Важными факторами являются также использование унифицированных методик обследования больных и объективизация оценки результатов их лечения. Соблюдение этих условий в дальнейшем позволит оценить клиническую эффективность новых методов и разработать показания к использованию инновационных методик лечения демиелинизирующих заболеваний ЦНС с применением клеточной терапии.

СПИСОК ЦИТИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Лисянский Н. И. Иммунология и иммунотерапия рассеянного склероза / Н. И. Лисянский // Киев, 2003. – 251 с.
2. Sospedra M. Immunology of multiple sclerosis / M. Sospedra, R. Martin // Annual Review of Immunology. – 2005. – Vol. 23. – P. 683-747.
3. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions / B. D. Trapp, L. Bo, S. Mo'rk, et al. // J Neuroimmunol. – 1999. – Vol. 98. – P. 49-56.
4. Herz J. Neurodegeneration in autoimmune CNS inflammation / J. Herz, F. Zipp, V. Siffrin // Experimental Neurology. – 2010. – Vol. 225. – P. 9-17.
5. Patel J. Molecular mechanisms PC of oligodendrocyte injury in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis / J. Patel, R. Balabanov // International Journal of Molecular Sciences. – 2012. – Vol. 13. – P. 10647-659.
6. Petermann F. Cytokines and effector T cell subsets causing autoimmune CNS disease / F. Petermann, T. Korn // FEBS Letters. – 2011. – 585. – P. 3747-757.
7. Bogie J. F. Macrophage subsets and microglia in multiple sclerosis / J. F. Bogie, P. Stinissen, J. J. Hendriks // Acta Neuropathologica. – 2014. – 128. – P. 191-213.
8. Goldmann T. Role of microglia in CNS autoimmunity / T. Goldmann, M. Prinz // Clinical Developmental Immunology. – 2013. – Available: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/208093>

9. Марков Д. А. Демиелинизирующие заболевания нервной системы в эксперименте и клинике / Д. А. Марков // Минск: Наука и техника. – 1975. – 360 с.
10. Cell death of spinal cord ED1⁺ cells in a rat model of multiple sclerosis / D. Trifunović, N. Djedović, I. Lavrnja, et al. // PeerJ. – 2015. – Available: <https://doi.org/10.7717/peerj.1189>
11. Correale J. The role of macroglial activation in disease progression / J. Correale // Multiple Sclerosis Journal. – 2014. – Vol. 20, № 10. – P. 1288-295.
12. Апоптотические процессы в тимусе и головном мозге при развитии экспериментального аллергического энцефаломиелита до и после лечения фетальными нервными клетками / А. А. Гольцев, Е. А. Порожан, Н. Н. Бабенко, и др. // Патология. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 69-72.
13. Реактивные изменения в структурах поясничного утолщения спинного мозга крыс при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите / Е. Г. Гилерович, Е. Ф. Федорова, М. Н. Карпенко, и др. // Сб. науч. трудов VIII Всероссийской конференции по патологии клетки 11-12 ноября 2010 г. – М.: МДВ. – 2010, – с. 324.
14. Анализ морфологических проявлений воспалительной реакции в спинном мозгу крыс Вистар на экспериментальной модели / Е. Г. Гилерович, Е. А. Федорова, И. Н. Абдурасулова, и др. // Морфология. – 2010. – Т. 138, № 5. – С. 16-20.
15. Pender M. P. Apoptosis of inflammatory cells in immune control of the nervous system: role of glia / M. P. Pender, M. J. Rist // Glia. – 2001. – Vol. 36, № 2. – P. 137-44.
16. Spinal cord gray matter abnormalities are associated with secondary progression and physical disability in multiple sclerosis / H. Kearney, T. Schneider, M. C. Yiannakas, et al. // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2014. – Vol. 86, № 6. – P. 608-14.
17. Spinal cord gray matter atrophy correlates with multiple sclerosis disability / R. Schlaeger, N. Papinutto, V. Panara, et al. // Annals of Neurology. – 2014. – 76. – P. 568-80.
18. Spinal cord gray matter lesions in multiple sclerosis detected by post-mortem high field MR imaging / C. P. Gilmore, J. J. Geurts, N. Evangelou, et al. // Multiple Sclerosis. – 2009. – 15. – P. 180-88.
19. Contactin-2/TAG-1-directed autoimmunity is identified in multiple sclerosis patients and mediates gray matter pathology in animals / T. Derfuss, H. Parikh, S. Velhin, et al. // Proc Natl Acad Sci U.S.A. – 2009. – Vol. 106, № 20 – P.8302-307.
20. Rudick R. A. Gray-matter injury in multiple sclerosis / R. A. Rudick, B. D. Trapp // N Engl J Med. – 2009. – 361. – P. 1505-550.
21. Nigella sativa as an anti-inflammatory and promising remyelinating agent in the cortex and hippocampus of experimental autoimmune encephalomyelitis-induced rats / H. M. Fahmy, N. A. Noor, F. F. Mohammed, et al. // The Journal of Basic & Applied Zoology. – 2014. – Vol. 67, № 5. – P. 182-95.
22. Practical guide to the induction of relapsing progressive experimental autoimmune encephalomyelitis in the Biozzi ABH mouse / S. Al-Izki, G. Pryce, J. K. O'Neill, et al. // Mult Scler Relat Disord. – 2012. – Vol. 1. – P. 29-38.
23. Abnormal morphology of myelin and axon pathology in murine models of multiple sclerosis / Y. Bando, T. Nomura, H. Bochimoto, et al. // Neurochemistry International. – 2015. – Vol. 81. – P. 16-27.
24. Hippocampal CA1 atrophy and synaptic loss during experimental autoimmune encephalomyelitis / M. O. Ziehn, A. A. Avedisian, S. Tiwari-Woodruff, et al. // Lab Invest. – 2010. – Vol. 90, № 5. – P. 774-86.
25. Чумаков П. В. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П. В. Чумаков // Успехи биологической химии. – 2007. – № 47. – С. 52-53.
26. Braithwaite A. Some p53-binding proteins that can function as arbiters of life and death / A. Braithwaite, X. Lu // Cell death and differentiation. – 2006. – Vol. 13. – P. 984-93.
27. Connexin43 and connexin47 alterations after neural precursor cells transplantation in experimental autoimmune encephalomyelitis / P. Theotokis, K. A. Kleopa, O. Touloumi, et al. // Glia. – 2015. – Vol. 63, № 10. – P. 1772-783.
28. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis / G. Constantin, S. Marcon, B. Rossi, et al. // Stem Cells. – 2009. – Vol. 27. – P. 2624-635.
29. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cell induce Th2 polarized immune response and promote endogenous repair in animal models of multiple sclerosis / L. Dai, D. P. Lennon, V. Eaton, et al. // Glia. – 2009. – Vol. 57. – P. 1192-209.
30. Intracerebroventricular transplantation of human mesenchymal stem cells induced neurotrophic factors attenuates clinical symptoms in a mouse model of multiple sclerosis / Y. Barhum, S. Gai-Castro, M. Bahat-Stromza, et al. // J Mol Neurosci. – 2010. – Vol. 41. – P. 129-37.
31. Hepatocyte growth factor mediates mesenchymal stem cell-induced recovery in multiple sclerosis models / L. Bai, D. P. Lennon, A. I. Caplan, et al. // Nature Neuroscience. – 2012. – Vol. 15. – P. 862-70.
32. Аутологичная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток как метод модификации клинического течения рассеянного склероза / А. С. Федулов, А. В. Борисов, Ю. В. Московских, и др. // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – № 4. – С. 516-522.
33. Факторы иммунопатогенеза рассеянного склероза / Г. Ф. Железникова, Н. В. Скрипненко, Г. П. Иванова, и др. // Рос иммунолог журн. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 261-282.
34. Динамика цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом до и после клеточной терапии / М. М. Зафранская, Д. Б. Нижегородова, Г. И. Иванчик, и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 3. – С. 82-91.
35. Le Blanc K. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells / K. Le Blanc, I. Rasmusson, B. Sundberg // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 1439-1441.
36. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by interleukin-10 transduced neural stem/progenitor cells / J. Klose, N. Schmidt, A. Melms, et al. // Journal of Neuroinflammation. – 2013. – Vol. 10. – P. 117
37. IL-10-transduced bone marrow mesenchymal stem cells can attenuate the severity of acute graft-versus-host disease after experimental allogeneic stem cell transplantation / C. K. Min, B. G. Kim, G. Park, et al. // Bone Marrow Transplantation. – 2007. – Vol. 39. – P. 637-645.
38. Collagen-induced arthritis is exacerbated in IL-10-deficient mice / A. Finnegan, C. D. Kaplan, Y. Cao, et al. // Arthritis Res Ther. – 2003. – № 5. – P. 18-24.
39. Kim W. U. Suppression of collagen-induced arthritis by single administration of poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles entrapping type II collagen: a novel treatment strategy for induction of oral tolerance / W. U. Kim, W. K. Lee, J. W. Ryou // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 1109-120.
40. Effects of Warton's jelly humans mesenchymal stem cells transfected with plasmid containing il-10 gene to the behavioral response in rats with experimental allergic encephalomyelitis / V. I. Tsybaliuk, O. M. Velychko, O. L. Pichkur, et al. // Cell and Organ Transplantation. – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 139-143. doi: 10.22494/COT.V3I2.14

41. Distribution of transplanted human mesenchymal stem cells from Wharton's Jelly in the central nervous systems of the EAE rats / *M. V. Kovalchuk, O. G. Deryabina, L. D. Pichkur, et al.* // *Biopolymers and Cell.* – 2015. – **Vol. 31, № 5.** – P. 371-78.
42. Human endometrial-derived mesenchymal stem cells suppress inflammation in the central nervous system of EAE mice / *J. P. Peron, T. Jazedje, W. N. Brandão, et al.* // *Stem Cell Rev.* – 2012. – **Vol. 8, № 3.** – P. 940-52.
43. Allogeneic Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis / *M. Rafei, E. Birman, K. Forner, et al.* // *Molecular Therapy.* – 2009. – **Vol. 17, № 10.** – P. 1799-803.
44. Effects of human Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells and interleukin-10 on behavioural responses of rats with experimental allergic encephalomyelitis / *V. I. Tsybaliuk, O. M. Velychko, O. L. Pichkur, et al.* // *Cell and Organ Transplantation.* – 2015. – **Vol. 3, № 1.** – P. 46-51. doi: 10.22494/COT.V3I1.19.



СТАТЬЯ НА САЙТЕ
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Авторы подтверждают отсутствие возможных конфликтов интересов.

Поступила в редакцию 21.02.2017 г.

Принята к печати 28.04.2017 г.