

8. Самойлова, А. В. Внутриутробная инфекция в структуре заболеваемости и смертности новорожденных [Текст]: мат. II регион. науч. фор. / А. В. Самойлова, Л. Г. Ногтева // *Мать и дитя*. – Сочи, 2008. – С. 252–253.
9. Martinez, F. Infection risk and intrauterine devices [Text] / F. Martinez, E. Lopez-Arregui // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2009. – Vol. 88, Issue 3. – P. 246–250. doi: 10.1080/00016340802707473
10. Бросман, М. Иммунофлуоресцентное исследование формалин-парафинового материала [Текст] / М. Бросман // *Cs. Patol.* – 1979. – Т. 15, № 4. – С. 215–220.
11. Пат. 46489 UA. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах. МПК G01N 33/00 [Текст] / Губіна-Вакулик Г. І., Марковський В. Д., Купріянова Л. С., Сидоренко Р. В., Кихтенко О. В., Сорокіна І. В.; заявник та патентовласник ХНМУ. – № u200906730; заявл. 26.06.2009; опубл. 25.12.2009, Бюл. № 4.
12. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика [Текст]: уч. пос. / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринлин. – СПб.: Фолиант, 2006. – 432 р.
13. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологическом исследовании с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2001. – 408 р.

Дата надходження рукопису 17.05.2017

Товажнянская Вера Дмитриевна, аспирант, кафедра патологической анатомии, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, г. Харьков, Украина, 61022; ассистент, кафедра патологической анатомии, Харьковской медицинской академии последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176

Сорокина Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра патологической анатомии, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, г. Харьков, Украина, 61022
E-mail: soririna@gmail.com

УДК 591.398: 612.822.56: 616-089.811

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.105502

ВПЛИВ ТРАНСПЛАНТОВАНИХ НЕЙРАЛЬНИХ ПРОГЕНІТОРІВ НА ПРОЛІФЕРАЦІЮ КЛІТИН ГІПОКАМПА ПІСЛЯ ІШЕМІЧНОГО УШКОДЖЕННЯ МОЗКУ

© О. М. Цупиков, В. М. Кирик, К. В. Яценко, Г. М. Бутенко, Г. Г. Скибо

Метою дослідження було встановлення впливу трансплантації нейральних прогеніторів (НПК) на проліферацію клітин гіпокампа після ішемічного ушкодження головного мозку миші. Отримані дані показали, що трансплантація НПК після ішемічного ушкодження мозку статистично достовірно збільшувала проліферацію клітин у зубчастій звивині порівняно із тваринами контрольної псевдооперованої групи та групи порівняння без трансплантації

Ключові слова: нейральні прогеніторні клітини, трансплантація клітин, ішемія головного мозку, гіпокамп, проліферація клітин

1. Вступ

У головному мозку ссавців нові нейрони безперервно утворюються протягом усього життя [1]. У дорослому організмі нейрогенез відбувається, головним чином, у субгранулярній зоні (СГЗ) зубчастої звивини та субвентрикулярній зоні (СВЗ) бічного шлуночка [2]. Відомо, що нейрогенез у гіпокампі є одним з механізмів пластичності мозку дорослого організму та відіграє значну роль у навчанні та пам'яті [3].

Процес утворення нових нейронів у головному мозку можуть активувати різні фактори, зокрема, ішемічний інсульт [4]. Незважаючи на такий ішемія-індукований нейрогенез, пошкоджений мозок ссавців має досить низькі регенеративні властивості. Однією із причин цього є зменшення кількості нейральних стовбурових клітин у процесі старіння організму [5]. Тому, досліджується можливість сти-

муляції ендogenous нейрогенезу шляхом трансплантації стовбурових клітин, а також перспектива їх використання для лікування ішемічних та інших захворювань нервової системи [6, 7].

Для виявлення новоутворених клітин широко використовується синтетичний нуклеозид 5-бромдезоксіуридин (BrdU) [8]. BrdU має переваги порівняно із іншими речовинами, які використовуються для мічення проліферуючих клітин [9]. Імуноцитохімічний аналіз з використанням антитіл до BrdU має високу відтворюваність і це доволі швидкий (близько доби) метод мічення проліферуючих клітин. Крім того, флуоресцентне мічення BrdU у поєднанні із фенотипічними маркерами дає можливість встановити подальше диференціювання мічених клітин. BrdU мічення також дозволяє досліджувати морфологію ядер проліферуючих клітин [9].

2. Обґрунтування дослідження

Для дослідження впливу ішемічного ушкодження на проліферацію клітин у головному мозку миші обрано гіпокамп, тому що в цій структурі мозку нейрогенез динамічно регулюється протягом усього життя [10, 11].

У попередньому дослідженні показано, що трансплантація нейральних прогеніторних клітин сприяла покращенню просторової пам'яті у експериментальних тварин після ішемічного ушкодження мозку [12]. Позитивний ефект такої трансплантації може полягати в заміні популяції пошкоджених або загиблих клітин новими та стимуляції ендogenous нейрогенезу [13]. У зв'язку з цим є актуальним дослідження впливу трансплантації прогеніторних клітин у мозок тварин на ендogenous нейрогенез після ішемічного ушкодження.

3. Мета дослідження

Дослідження впливу трансплантації нейральних прогеніторів на проліферацію клітин гіпокампа після ішемії-реперфузії головного мозку миші.

4. Матеріали і методи дослідження

Усі експерименти на мишах виконані на базі Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України та ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини Національної академії медичних наук України» з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (European convention, Strasburg, 1986), статті 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV, 21.02.2006), а також усіх норм біоетики та біологічної безпеки.

Експериментальні тварини були розподілені випадковим чином на три групи. До першої (контрольної) групи увійшли псевдооперовані миші (3 тварини), яким проводили оперативне втручання, як і при створенні ішемії, за винятком перетискування сонних артерій і без трансплантації нейральних прогеніторних клітин (НПК). До 2-ї та 3-ї груп увійшли тварини зі змодельованою ішемією головного мозку, яким через 24 год. після ішемії стереотаксично вводили поживне середовище (2-га група порівняння, 3 тварини) або свіжовиділені НПК у поживному середовищі (3-я група, 5 тварин).

Глобальну короткотривалу ішемію головного мозку викликали у наркотизованих (125–240 мг/кг 2,2,2-трибромоетанолу, інтраперитонеально) мишей лінії FVB перетискуванням (оклюзією) обох загальних сонних артерій протягом 20 хв. з наступним зняттям затискачів і відновленням кровопостачання (реперфузія). Псевдооперованим тваринам контрольної групи було виконано лише препарування загальних сонних артерій і вони перебували під наркозом протягом 20 хв. без накладання затискачів.

Отримання нейральних прогеніторних клітин.

Нейральні прогеніторні клітини отримували в стерильних умовах з гіпокампів плодів 18–19 доби ембріонального розвитку від мишей лінії FVB-Cg-Tg(GFPU)5Nagy/J, трансгенних за геном зеленого флуоресцентного білка (GFP). Виділені фетальні гіпокампи механічно дисоціювали за допомогою Пастерівських піпеток різного діаметру у середовищі Neurobasal (Gibco, США) та пропускали через нейлонові клітинні фільтри (Falcon, США) з діаметром пор 40 мкм. Очищену фракцію НПК отримували центрифугуванням суспензії клітин у градієнті щільності 22 % розчину Percoll (Sigma, США). Відсоток життєздатних клітин у суспензії визначали методом проточної цитометрії за допомогою лазерного цитофлюориметра-сортера BD FACSAria («Becton Dickinson», США) після інкубації суспензії клітин з 7-аміноактиноміцином D (7-AAD). Відмиті у поживному середовищі НПК трансплантували ішемізованим тваринам.

Трансплантація НПК.

Через 24 години після моделювання ішемії/реперфузії експериментальним тваринам під комбінованим наркозом 2,2,2-трибромоетанолом (125 мг/кг, інтраперитонеально) стереотаксично трансплантували в гіпокамп (координати від брегми: lateral \pm 1.5 мм, posterior – 2.0 мм, dorsoventrally 1.7 мм) суспензію GFP-позитивних НПК ($2\text{--}2.5 \times 10^5$ клітин у 2 мкл середовища Neurobasal). Тваринам 2-ї групи зі змодельованою ішемією головного мозку робили ін'єкцію 2 мкл середовища Neurobasal у такі ж координати.

Ін'єкції BrdU.

Для виявлення проліферуючих клітин тваринам з усіх експериментальних груп перед забором матеріалу для морфологічних досліджень вводили 5-бромдезоксіуридин (BrdU) – синтетичний нуклеозид, здатний замінювати тимідин у процесі реплікації ДНК, вбудовуючись в нову ДНК. Ін'єкції BrdU (50 мг/кг) робили внутрішньоочеревинно двічі на день з інтервалом 6 годин протягом 2 діб перед забором матеріалу.

Імуногістохімічне фарбування.

На 14-у добу після трансплантації НПК проводили забір матеріалу у тварин для імуногістохімічного аналізу. Перед забором матеріалу мишей наркотизували внутрішньом'язовим введенням каліпсоу (75 мг/кг) та інгаляційно – ефіром. Фіксацію тканини головного мозку у тварин виконували методом транскардіальної перфузії-фіксації 4 %-м розчином параформальдегіду на 0,1 М фосфатному буфері (ФБ) з рН 7,4. За допомогою вібротома VT1000A (Leica, Німеччина) виготовляли фронтальні зрізи мозку завтовшки 40 мкм. Після промивання зрізів у 0,1 М ФБ виконували неспецифічне блокування антигенів у розчині 0.1 М фосфатного буфера (рН 7.4)

з додаванням 0.5 % бичачого сироваткового альбуміну (БСА) та 0.3 % Тритон X-100. Для виявлення проліферуючих клітин використовували антитіла проти бромдезоксіуридину (BrdU) (clone BU1/75 (ICR1), 1:100, Oxford Biotech, Англія). Перед імуногістохімічним фарбуванням антитілами проти BrdU зрізи інкубували протягом 30 хвилин при 37 °C у 2N HCl для денатурації ДНК, а далі за стандартним протоколом.

Первинні антитіла візуалізували за допомогою вторинних антитіл, кон'югованих з Alexa Fluor 555 (1:1000, Molecular Probes Inc., США). Пофарбовані зрізи покривали середовищем Immu-MOUNT (Thermo Scientific, США). Імуногістохімічно забарвлені зрізи мозку досліджували за допомогою лазерного скануючого конфокального мікроскопа FV1000-BX61WI (Olympus, Японія).

Кількісний та статистичний аналізи.

Кількість BrdU-позитивних клітин підраховували у зубчастій звивині гіпокампа в кожному п'ятому фронтальному зрізі мозку (координати: від 1.7 мм до 2.3 мм posterior від брегми). Усього було досліджено по 5 зрізів на тварину. Сумарна кількість BrdU-позитивних клітин наведена у вигляді середнього значення±стандартна похибка середнього.

Статистичну обробку даних виконували з використанням програмного забезпечення Statistic (версія 5, StatSoft). Статистична вірогідність різниць середніх значень досліджуваних показників здійснювали за допомогою парного t-критерію Стьюдента при нормальному розподілі показників. Відповідність закону нормального розподілу ознак перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Відмінності вважалися достовірними при $p < 0,05$.

5. Результати досліджень

На 14-у добу після трансплантації НПК за допомогою імуногістохімічного фарбування з використанням антитіл проти BrdU проліферуючі клітини було легко візуалізувати завдяки чіткій ядерній локалізації BrdU-мічення (рис. 1). BrdU-імунопозитивні клітини у мишей усіх експериментальних груп утворювали проліферативні кластери у субгранулярній зоні (рис. 1), що є характерним для клітин-попередників зубчастій звивині [14].

Імуногістохімічний аналіз зрізів головного мозку з використанням антитіл проти BrdU показав, що у тварин контрольної групи кількість BrdU-позитивних клітин на зріз становила 24.33 ± 2.06 (табл. 1). Після експериментальної ішемії-реперфузії мозку у мишей спостерігалось збільшення кількості BrdU-мічених ядер і їх значення сягало 37.66 ± 2.33 ($p < 0.05$ порівняно із контролем) (табл. 1).

Трансплантація НПК у гіпокампи ішемізованих тварин збільшувала кількість BrdU-позитивних клітин у субгранулярній зоні зубчастій звивині вдвічі порівняно із 2-ою групою тварин і становила 76.4 ± 3.33 ($p < 0.001$) (табл. 1).

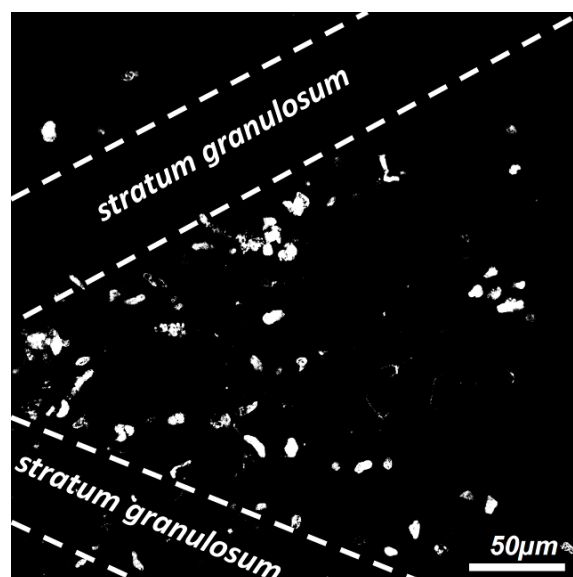


Рис. 1. Імуногістохімічне фарбування на BrdU (білий колір, ядерна локалізація) зубчастій звивині гіпокампа тварини з ішемією мозку та трансплантацією НПК на 14-у добу після трансплантації. Штриховою лінією виділені межі гранулярного шару зубчастій звивині (*stratum granulosum*). Шкала=50 мкм

Таблиця 1
Кількість BrdU-мічених клітин у зубчастій звивині гіпокампа мишей контрольної групи, ішемічної та групи ішемізованих тварин, яким трансплантували НПК

Групи	Кількість BrdU-мічених клітин, (середнє значення±стандартна похибка середнього)
Контроль	24.33 ± 2.06
Ішемія	$37.66 \pm 2.33^*$
Ішемія+НПК	$76.4 \pm 3.33^{**,\#}$

Примітки: * – статистично вірогідна відмінність порівняно із контролем ($p < 0.05$), ** – статистично вірогідна відмінність порівняно із контролем ($p < 0.001$), # – статистично вірогідна відмінність порівняно із ішемією ($p < 0.001$)

6. Обговорення результатів дослідження

Для дослідження можливого регенеративного потенціалу стовбурових клітин широко використовують різні моделі ішемічного пошкодження мозку з подальшою їх трансплантацією. Ішемічне ураження головного мозку у мишей в експерименті дозволяє змодельовувати наслідки ішемічного інсульту в людини [15], а трансплантація клітин різного походження з різним потенціалом диференціювання має на меті вивчення їх регенеративного потенціалу та загальних закономірностей функціонування у вогнищі ішемії.

Результати дослідження показали, що на 14 добу після моделювання ішемічного ушкодження головного мозку збільшувалася кількість BrdU-імунопо-

зитивних клітин у субгранулярній зоні гіпокампа мишей. Ці дані збігаються із попередніми дослідженнями, в яких було продемонстровано, що індукція нейрогенезу після експериментальної ішемії у гризунів починалася на 3–4 добу і сягала максимуму на 7–10 добу [16].

На різних тваринних моделях ішемічного ушкодження мозку (дорослі щури, миші, піщанки) було показано, що новоутворені клітини в зубчастій звинині диференціювалися в нові зрілі нейрони після ішемії-реперфузії [17–19]. Але відомо, що з віком така здатність новоутворених клітин після ішемічного ушкодження мозку диференціюватися по нейронному фенотипу значно зменшується [4]. Цей факт пов'язують із зниженням секреції нейрогенних факторів, таких як фактор росту фібробластів, інсуліноподібний фактор росту 1, нейрогенезин-1 і судинний ендотеліальний фактор росту в нейрогенних зонах мозку [20].

Тому вивчається можливість застосування трансплантації стовбурових клітин для компенсації наслідків ішемічного ушкодження мозку шляхом активації власних репаративних механізмів [13]. Зокрема, було продемонстровано, що трансплантація нейральних прогеніторних клітин людини, зменшувала когнітивні порушення у дорослих щурів піс-

ля ішемічного ушкодження мозку [21]. Нейральні стовбурові клітини, трансплантовані в дорослий мозок, здатні диференціюватися в зрілі нейрони з морфологічними та біохімічними особливостями, характерними для нейронів мозку реципієнта. Це свідчить про те, що нейральні стовбурові клітини здатні реагувати на сигнали мікрооточення, а також впливати на тканину реципієнта [22]. Можна припустити, що НПК, трансплантовані в ішемізований гіпокамп, можуть стимулювати ендogenous нейрогенез у гіпокампа завдяки секреції різноманітних ростових факторів, які у високих концентраціях містить фетальна нервова тканина

7. Висновки

1. Отримані дані показали, що трансплантація НПК після ішемічного ушкодження мозку у мишей достовірно збільшувала кількість BrdU-імунопозитивних проліферуючих клітин у субгранулярній зоні зубчастої звинини.

2. Трансплантація нейральних прогеніторних клітин у гіпокамп після ішемії-реперфузії, яка стимулює ендogenous нейрогенез, може бути корисною стратегією для лікування наслідків ішемічних уражень головного мозку.

Література

1. Ihunwo, A. The dynamics of adult neurogenesis in human hippocampus [Text] / A. Ihunwo, L. Tembo, C. Dzamalala // *Neural Regeneration Research*. – 2016. – Vol. 11, Issue 12. – P. 1869–1883. doi: 10.4103/1673-5374.195278
2. Rusznak, Z. Adult Neurogenesis and Gliogenesis: Possible Mechanisms for Neurorestoration [Text] / Z. Rusznak, W. Henskens, E. Schofield, W. S. Kim, Y. Fu // *Experimental Neurobiology*. – 2016. – Vol. 25, Issue 3. – P. 103–112. doi: 10.5607/en.2016.25.3.103
3. Goncalves, J. T. Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior [Text] / J. T. Goncalves, S. T. Schafer, F. H. Gage // *Cell*. – 2016. – Vol. 167, Issue 4. – P. 897–914. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.021
4. Choi, J. H. Comparison of neurogenesis in the dentate gyrus between the adult and aged gerbil following transient global cerebral ischemia [Text] / J. H. Choi, K. Y. Yoo, C. H. Lee, J. H. Park, B. C. Yan, S. H. Kwon et. al. // *Neurochemical Research*. – 2012. – Vol. 37, Issue 4. – P. 802–810. doi: 10.1007/s11064-011-0675-z
5. Kuzumaki, N. Hippocampal epigenetic modification at the doublecortin gene is involved in the impairment of neurogenesis with aging [Text] / N. Kuzumaki, D. Ikegami, R. Tamura, T. Sasaki, K. Niikura, M. Narita et. al. // *Synapse*. – 2010. – Vol. 64, Issue 8. – P. 611–616. doi: 10.1002/syn.20768
6. Tornero, D. Synaptic inputs from stroke-injured brain to grafted human stem cell-derived neurons activated by sensory stimuli [Text] / D. Tornero, O. Tsupykov, M. Granmo, C. Rodriguez, M. Gronning-Hansen, J. Thelin et. al. // *Brain*. – 2017. – Vol. 140, Issue 3. – P. 692–706. doi: 10.1093/brain/aww347
7. Jenny, B. Fibroblast growth factor-2 overexpression in transplanted neural progenitors promotes perivascular cluster formation with a neurogenic potential [Text] / B. Jenny, M. Kanemitsu, O. Tsupykov, G. Potter, P. Salmon, E. Zraggen et. al. // *Stem Cells*. – 2009. – Vol. 27, Issue 6. – P. 1309–1317. doi: 10.1002/stem.46
8. Ziebell, F. Mathematical modelling of adult hippocampal neurogenesis: effects of altered stem cell dynamics on cell counts and bromodeoxyuridine-labelled cells [Text] / F. Ziebell, A. Martin-Villalba, A. Marciniak-Czochra // *Journal of The Royal Society Interface*. – 2014. – Vol. 11, Issue 94. – P. 20140144. doi: 10.1098/rsif.2014.0144
9. Magavi, S. S. Identification of Newborn Cells by BrdU Labeling and Immunocytochemistry In Vivo [Text] / S. S. Magavi, J. D. Macklis // *Methods in Molecular Biology*. – 2008. – Vol. 438. – P. 335–343. doi: 10.1007/978-1-59745-133-8_25
10. Drew, L. J. Adult neurogenesis in the mammalian hippocampus: Why the dentate gyrus? [Text] / L. J. Drew, S. Fusi, R. Hen // *Learning and Memory*. – 2013. – Vol. 20, Issue 12. – P. 710–729. doi: 10.1101/lm.026542.112
11. Rolando, C. Neural stem cell of the hippocampus: development, physiology regulation, and dysfunction in disease [Text] / C. Rolando, V. Taylor // *Current Topics in Developmental Biology*. – 2014. – Vol. 107. – P. 183–206. doi: 10.1016/b978-0-12-416022-4.00007-x
12. Tsupykov, O. M. Effect of neural stem cell transplantation on cognitive functions of mice after cerebral ischemia-reperfusion [Text] / O. M. Tsupykov, V. M. Kyryk, O. A. Rybachuk, P. A. Poberezhnyi, A. A. Mamchur, G. M. Butenko et. al. // *Cell and Organ Transplantation*. – 2013. – Vol. 1, Issue 1. – P. 92–95. doi: 10.22494/cot.v1i1.51

13. Dong, J. Neural stem cells in the ischemic and injured brain: endogenous and transplanted [Text] / J. Dong, B. Liu, L. Song, L. Lu, H. Xu, Y. Gu // Cell and Tissue Banking. – 2012. – Vol. 13, Issue 4. – P. 623–629. doi: 10.1007/s10561-011-9283-z
14. Lieberwirth, C. Hippocampal adult neurogenesis: Its regulation and potential role in spatial learning and memory [Text] / C. Lieberwirth, Y. Pan, Y. Liu, Z. Zhang, Z. Wang // Brain Research. – 2016. – Vol. 1644. – P. 127–140. doi: 10.1016/j.brainres.2016.05.015
15. Fluri, F. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research [Text] / F. Fluri, M. K. Schuhmann, C. Kleinschnitz // Drug Design, Development and Therapy. – 2015. – Vol. 9. – P. 3445–3454. doi: 10.2147/dddt.s56071
16. Marlier, Q. Mechanisms and Functional Significance of Stroke-Induced Neurogenesis [Text] / Q. Marlier, S. Verteneuil, R. Vandenbosch, B. Malgrange // Frontiers in Neuroscience. – 2015. – Vol. 9. – P. 458. doi: 10.3389/fnins.2015.00458
17. Sun, C. R. Brain ischemia induces regeneration of interneurons but not projection neurons [Text] / C. R. Sun, Z. H. Chen, S. Y. Yin, S. Chen, Y. Hong, W. Yan, J. M. Zhang // Restorative Neurology and Neuroscience. – 2013. – Vol. 31, Issue 4. – P. 461–472.
18. Choi, J. Glucose metabolism and neurogenesis in the gerbil hippocampus after transient forebrain ischemia [Text] / J. Choi, I. Hwang, D. Yoo, K. Lee, J. Park, H. Jung et. al. // Neural Regeneration Research. – 2016. – Vol. 11, Issue 8. – P. 1254–1259. doi: 10.4103/1673-5374.189189
19. Rodriguez-Grande, B. Pentraxin 3 mediates neurogenesis and angiogenesis after cerebral ischaemia [Text] / B. Rodriguez-Grande, L. Varghese, F. Molina-Holgado, O. Rajkovic, C. Garlanda, A. Denes, E. Pinteaux // Journal of Neuroinflammation. – 2015. – Vol. 12, Issue 1. – P. 15. doi: 10.1186/s12974-014-0227-y
20. Bettio, L. E. B. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline [Text] / L. E. B. Bettio, L. Rajendran, J. Gil-Mohapel // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2017. – Vol. 79. – P. 66–86. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.030
21. Jin, K. Delayed transplantation of human neural precursor cells improves outcome from focal cerebral ischemia in aged rats [Text] / K. Jin, X. Mao, L. Xie, R. B. Greenberg, B. Peng, A. Moore et. al. // Aging Cell. – 2010. – Vol. 9, Issue 6. – P. 1076–1083. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00638.x
22. Darsalia, V. Survival, migration and neuronal differentiation of human fetal striatal and cortical neural stem cells grafted in stroke-damaged rat striatum [Text] / V. Darsalia, T. Kallur, Z. Kokaia // European Journal of Neuroscience. – 2007. – Vol. 26, Issue 3. – P. 605–614. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05702.x

Дата надходження рукопису 19.06.2017

Цупиков Олег Михайлович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник, відділ цитології, Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, м. Київ, Україна, 01024
E-mail: tsupikov@gmail.com

Кирик Віталій Михайлович, кандидат медичних наук, завідувач лабораторії, лабораторія клітинних та тканинних культур, ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, Україна, 04114
E-mail: biomedpost@gmail.com

Яценко Катерина Валентинівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, відділ цитології, Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, м. Київ, Україна, 01024
E-mail: yatsenkokater@gmail.com

Бутенко Геннадій Михайлович, академік НАН України, академік НАМН України, директор, ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, Україна, 04114
E-mail: amn_igrm@ukr.net

Скибо Галина Григорівна, доктор медичних наук, завідувач відділу, відділ цитології, Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, м. Київ, Україна, 01024
E-mail: skibo@biph.kiev.ua