

УДК 616. 858-089. 843: 612.419

В.А. Пятаков

Влияние введения клеток стромы костного мозга, индуцированных по нейрональному пути, на восстановление двигательных нарушений и уровень дофамина в структурах головного мозга крыс с паркинсоноподобным синдромом

UDC 616. 858-089. 843: 612.419

V.A. PYATKOP

Effect of Introduction of Neuronal Pathway-Induced Bone Marrow Stromal Cells on Recovery of Movement Impairments and Dopamine Level in Brain Structure of Rats with Parkinson-Like Syndrome

Моделирование паркинсоноподобного синдрома достигается двусторонней деструкцией черной субстанции, что проявляется в двигательных нарушениях и резком падении уровня дофамина в хвостатом ядре и фронтальной коре экспериментальных животных. Стереотаксическое введение клеток стромы костного мозга, индуцированных по нейрональному пути, способствует восстановлению движений у экспериментальных животных. Уровень дофамина в течение срока наблюдений (50 суток) у животных-реципиентов не изменялся.

Ключевые слова: паркинсоноподобный синдром, клетки стромы костного мозга, дофамин, крысы.

Моделивання паркінсоноподібного синдрому досягається двосторонньою деструкцією чорної субстанції, що проявляється у рухових порушеннях та різкому падінні рівня дофаміну в хвостатому ядрі та фронтальній корі експериментальних тварин. Стереотаксичне введення клітин стромі кісткового мозку, індукованих нейрональним шляхом, сприяє відновленню руху експериментальних тварин. Рівень дофаміну протягом строку спостереження (50 діб) у тварин-реципієнтів не змінювався.

Ключові слова: паркінсоноподібний синдром, клітини стромі кісткового мозку, дофамін, щури.

Modelling of Parkinson-like syndrome is achieved by bilateral destruction of substantia nigra manifested as movement disorders and sharp drop of dopamine level in caudate nucleus and frontal cortex of experimental animals. Stereotaxic injection of bone marrow stromal cells induced by neuronal way results in the recovery of movements in experimental animals. Dopamine level in host animals was not changed.

Key-words: Parkinson-like syndrome, bone marrow stromal cells (BMSCs), dopamine level, rats.

Основная причина возникновения болезни Паркинсона (БП) – дегенерация дофаминэргических клеток компактной части черной субстанции (SN) [4]. Дофаминзаместительная терапия (наком, синемет, мадопар и др.) является одним из эффективных методов консервативного лечения БП. Источником дофамина (ДА) могут быть также пересаженные дофаминпродуцирующие нервные клетки фетального происхождения [5, 6, 8]. Для эффективного лечения одного пациента используют смесь фетальных нервных клеток от 4–6 плодов, причем 90–95% трансплантированных клеток обычно погибают в первые дни после операции [10]. Морально-этические запреты, гетерогенность популяции трансплантируемых клеток, опасность инфицирования и иммунологические проблемы, связанные с трансплантацией фетальных тканей, обусло-

The main cause of Parkinson's diseases (PD) is degeneration of dopaminergic cells of *substantia nigra* (SN) compact part [4]. Dopamine-substituting therapy (Nakom, Sinemet, Madopar etc.) is one of the efficient methods of conservative therapy for PD. As well the transplanted nerve cells of fetal origin may be the source of dopamine (DA) [5, 6]. For effective treatment of a patient there is used the mixture of fetal nerve cells from 4–6 fetuses, herewith 90–95% of transplanted cells usually die within the first post-operation days [10]. Moral and ethical bans, heterogeneity of population of the cells to be transplanted, the infection threat and immunological problems, related to transplantation of fetal tissues have stipulated the actual search for alternative method of cell therapy.

It has been established that in bone marrow of mammals there are fibroblast-like cells, which under

Харьковский национальный медицинский университет

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

* Адрес для корреспонденции: пр. Ленина, 4, г. Харьков, Украина 61022; электронная почта: pyatikop@inbox.ru

* Address for correspondence: 4, Lenin ave, Kharkov, Ukraine 61022; e-mail: pyatikop@inbox.ru

вили актуальность поиска альтернативного метода клеточной терапии.

Установлено, что в костном мозге млекопитающих содержатся фибробластоподобные клетки, которые в определенных условиях могут дифференцироваться в нервные клетки [3, 5], при введении которых восстанавливается ткань любого поврежденного органа [9], в том числе и SN.

Цель работы – изучение процесса восстановления двигательных нарушений и влияния на уровень ДА в структурах головного мозга крыс с экспериментальной моделью паркинсоноподобного синдрома (ПС) после введения индуцированных по нейрональному пути клеток стромы костного мозга крыс (КСКМ).

Материалы и методы

Исследование выполнено на 54 беспородных половозрелых крысах-самцах массой 250–300 г. Животные были разделены на следующие группы: I группа – интактная (n = 6); II группа – контрольная модель ПС с двусторонней стереотаксической деструкцией SN (n = 24) и III группа – двусторонняя деструкция SN и последующее стереотаксическое одностороннее введение КСКМ, индуцированных по нейрональному пути (n = 24).

Моделирование ПС проводили двусторонней электролитической деструкцией SN [1] стереотаксическим аппаратом с использованием атласа стереотаксических координат мозга крысы. Координаты SN соответствовали точке, находящейся на линии AP + 4 мм, латерально – 2 мм, вглубь – 8,1 мм. Для наркоза внутривенно вводили 12 мг тиопентала натрия на 100 г массы животного. Анод изготавливали из стальной проволоки диаметром 0,3 мм, изолированной по всей длине бакелитовым лаком за исключением кончика длиной до 1 мм. Катод помещали в рот животного. Электролиз проводили при напряжении тока 12 В, силе тока 3 мА, экспозиции 6–8 с (рис. 1).

Клетки стромы костного мозга выделяли из костного мозга, который получали из бедренных костей крыс, и рассеивали в культуральные флаконы площадью 80 см² в среде DMEM/F12 с 20% фетальной бычьей сыворотки и 50 мкг/мл гентамицина. Через 24 ч культивирования среду сливали и клетки тщательно промывали раствором Хэнкса. Добавляли свежую среду и культивировали стромальные клетки при 37°C и 5% CO₂ в течение 14 суток до образования клеточного монослоя, среду меняли каждые 3 суток.

Для индукции дифференцировки в нейробласты КСКМ инкубировали 2 ч при 37°C в растворе ретиноевой кислоты (10⁻⁶М). Экспериментальным крысам через микрокапилляр стереотаксически вводили по 300–500 тыс клеток в зону деструкции.

certain conditions may differentiate into nerve cells [3, 5], during the introduction of which the tissue of any damaged organ [9] recovers, including SN.

The research aim is to study the process of recovery of movement disorders and the effect on DA level in brain structures of rats with experimental model of parkinsonism-like syndrome (PS) after introduction of neuronal pathway-induced cells of bone marrow stroma cells (BMSCs) of rats.

Materials and methods

The study was performed in 54 breedless mature male rats of 250–300g. The animals were divided into the following groups: 1 group – intact (n = 6); 2 group – control model of PS with bilateral stereotaxic destruction of SN (n = 24) and group 3 bilateral destruction of SN and following stereotaxic unilateral introduction of neuronal pathway-induced BMSCs (n = 24).

PS was modeled with bilateral electrolytic destruction of SN [1] with stereotaxic apparatus using the atlas of stereotaxic coordinates of rat's brain. SN coordinates corresponded to the point located on a line AP + 4 mm, 2 mm laterally, 8.1 mm depthward. For narcosis 12 mg sodium thiopentalum was injected intraperitoneally per 100 g of animal's mass. Anode was manufactured from 0.3 mm steel wire, insulated along the whole length with bakelite varnish, except the tip of 1 mm length. Cathode was placed into animal's mouth. Electrolysis was performed at the voltage of 12 volt, 3 mA current load, 6–8 sec exposure (Fig. 1).

Bone marrow stroma cells were isolated from bone marrow which was derived from rat's buttock and seeded into cultural flasks with the area of 80 cm² in DMEM/F12 medium with 20% fetal bovine serum and 50 µg/ml gentamycin. In 24 hrs culturing the medium

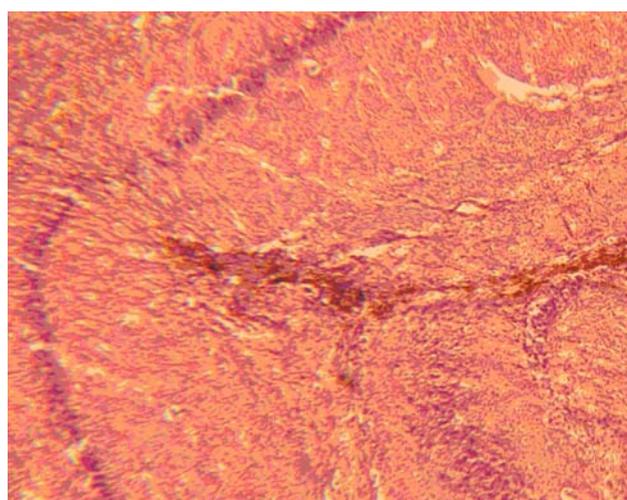


Рис. 1. Микрофотография участка мозга на 50-е сутки после анодного электролиза SN. Окраска гематоксилин-эозином, ×200.

Fig. 1. Microphotograph of brain area at 50th day after anode electrolysis. Hematoxylin-eosin staining, ×200.

Двигательные нарушения у крыс оценивали по их виду и степени выраженности (табл. 1).

Уровень ДА в фронтальной коре, хвостом ядре крыс определяли через 5, 15, 30 и 50 суток после экспериментального моделирования ПС методом колоночной хроматографии с последующим флуориметрическим анализом и выражали в нмоль/л [7].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В результате культивирования и индукции стромальных клеток крысы ретиноевой кислотой получали нейроподобные клетки, которые дифференцировались в нейроны (рис. 2).

Билатеральная деструкция SN вызвала у крыс грубые двигательные нарушения в виде насильственных монотонных движений головой, "горбоподобного" изгиба туловища, причем у некоторых животных были неестественно вытянуты конечности и вертикально поднят хвост. Описанные двигательные расстройства возникали у всех животных на 1–2 сутки после деструкции. Одним из характерных проявлений ПС у животных был "манежный бег". Регресс двигательных нарушений характерен для обеих групп опытных животных.

В группе II двигательные нарушения сохранялись в течение всего периода наблюдений (до 50 суток) после деструкции SN. В группе животных III после деструкции SN и введения КСКМ движения нормализовались на 12–14 сутки (рис. 3).

По данным динамики двигательных расстройств у нигрэктомизированных крыс можно отметить, что патогномичные для паркинсонизма расстройства движений, тремор и ригидность



Рис. 2. Дифференцировка нейроподобных клеток крысы в нейроны. Окраска метиленовым синим, $\times 200$.

Fig. 2. Differentiation of rat neuron like-cells to neurons. Methylene blue staining, $\times 200$.

Таблица 1. Вид и степень выраженности двигательных расстройств при моделировании ПС у крыс
Table 1. Type and degree of movement disorders' manifestation during simulation of PS in rats

Вид двигательных расстройств Type of movement disorders	Степень выраженности двигательных расстройств Degree of movement disorders' manifestation
Тремор мышц Muscle tremor	1 балл – легкие проявления или их отсутствие 1 point – low manifestations or their absence
Ригидность мышц Muscle tension	
"Манежный" бег "Circus" rhythm	
Монотонные движения головой Monotonous head movement	2 балла – умеренные проявления 2 points – moderate manifestations
"Вертикальный" хвост "Vertical" tail	
"Горбоподобный" изгиб туловища "Hump-like" bending of body	3 балла – пик проявлений 3 points – peak of manifestations
Малоподвижность Low mobility	

was removed and the cells were thoroughly washed with Hanks solution. Fresh medium was added and stromal cells were cultured at 37°C and 5% CO₂ for 14 days up to the formation of cell monolayer, medium was changed every 3 days.

To induce the differentiation into neuroblasts the BMSCs were incubated for 2 hrs at 37°C in the solution of retinoic acid (10⁻⁶ M). Experimental rats via microcapillary stereotaxically 300–500 thousands cells were injected into destruction zone.

Movement disorders in rats were assessed on their appearance and manifestation rate (Table 1).

DA level on a frontal cortex, caudate nucleus of rats was examined in 5, 15, 30 and 50 days after experimental modelling of PS by means of column chromatography with following analysis and expressed in nmol/l [7].

The obtained data were statistically processed using Student's criterion.

Results and discussion

In the result of culturing and induction of rat's stromal cells with retinoic acid there were obtained neurone-like cells which differentiated into neurons (Fig. 2).

Bilateral destruction of SN caused in rats rough movement disorders as forced monotonous head movements, "hump-like" body bending, herewith in some animals the extremities are unnaturally outstretched and the tail is vertically reached up. The described movement disorders appeared in all the animals to the 1–2 days after destruction. One of the

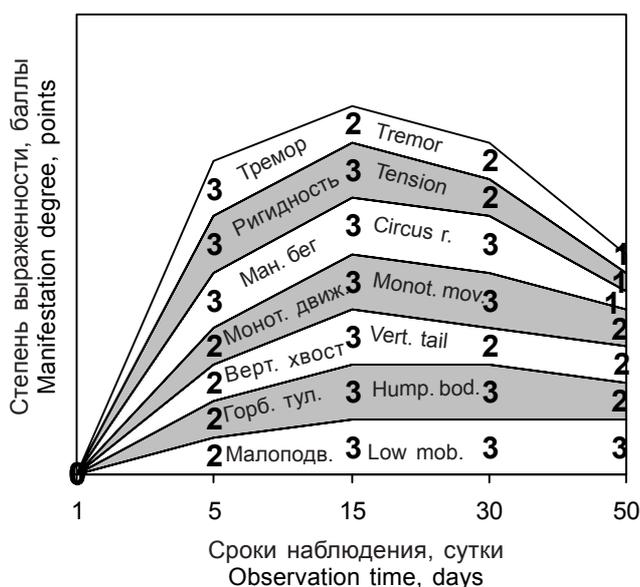


Рис. 3. Двигательные нарушения при ПС у нигрэктомированных крыс (контрольная группа): Тремор – тремор мышц; Ригидность – ригидность мышц; Ман. бег – “манежный бег”; Монот. движ. – монотонные движения; Верт. хвост – “вертикальный” хвост; Горб. тул. – “горбоподобный” изгиб туловища; Малоподв. – малоподвижность.

Fig. 3. Movement disorders during PS in nigrectomated rats (control group): Tremor – muscle tremor; Tension – muscle tension; Circus r. – “circus” rhythm; Monot. mov. – monotonous movement; Vert. tail – vertical tail; Hump. bod. – hump-like bending of body; Low mob. – low mobility.

мышц развиваются у крыс в течение 5 суток. В эти же сроки появляется и “манежный” бег, который характерен для модели экстрапирамидных нарушений у крыс. Степень выраженности этих расстройств к 5 суткам достигает максимума (3 балла). Монотонные движения головой, “вертикальный” хвост, “горбоподобный” изгиб туловища, малоподвижность развиваются до пика выраженности этих расстройств в сроки 5–15 суток и сохраняются практически без изменений весь период наблюдений (50 суток).

Для изучения эффективности применения КСКМ, индуцированных по нейрональному типу, крысам с экспериментальной моделью ПС клеточные суспензии вводили стереотаксически в зону выше области деструкции SN на 2 мм через 7 суток после моделирования ПС. Выбор указанного срока обусловлен тем, что после деструкции нейронов черной субстанции наблюдаются отек и набухание белого вещества головного мозга, к 5–7 суткам они регрессируют. Выбор зоны введения объясняется тем, что она соответствует субталамической области у больных паркинсонизмом, в которую вводятся нейродифференцированные стромальные аутоклетки. Как видно из рис. 4, с 15-х суток отмечается заметное уменьшение тремора, ригидности, к 30 суткам эти проявления

characteristic manifestations PS in animals “the circus rhythm” was found. The regression of movement disorders is characteristic for both groups of experimental animals.

In the group 2 the movement disorders were kept during the whole observation period (up to 50 days) after SN destruction. In the group 3 with the animals after destruction of SN and HT the movements normalized to 12–14 days (Fig. 3).

On the data of dynamics of movement disorders in nigraectomized rats it should be noted that pathognomonic for parkinsonism disorders of movements, tremor and muscle rigidity develop in rats for 5 days. Within the same terms there is manifested the “circus rhythm”, which is characteristic for the model of extrapyramidal impairments in rats. The manifestation rate of these disorders to the 5th day reaches the maximum (3 points). Monotonous head movement, “vertical” tail, “hump-like” body bending, slight mobility develop up to the manifestation peak for these disorders within the terms from 5 to 15 days and remain practically without changes within the whole period of observations (50 days).

To investigate the efficiency of BMSCs application, induced on neuronal type, to the rats with experimental model of PS the cell suspensions were introduced stereotaxically into the zone higher than SN destruction area by 2mm in 7 days after PS modelling. The choice of the mentioned term is stipulated by the fact that after destruction of *substantia nigra* neurons there are observed oedema and swelling of *alba*, to the 5–7 days they regress. The choice of the zone of introduction is explained by the fact that it corresponds to sub-thalamic region in the patients with parkinsonism, wherein neurodifferentiated stromal autological cells are introduced. Fig. 4 shows that since the 15 day there is noted a significant decrease of tremor, rigidity, to the 30 day these manifestations practically disappear. In comparison with the control group as well the manifestation rate of monotonous head movement, “hump-like” body bending and slight mobility reduce.

When analyzing the data presented in Fig. 3 and 4 one may note that the most stable movement disorders are slight mobility and monotonous head movements. A little bit rapidly such movement manifestations as muscles rigidity, “vertical” tail and tremor of extremities regress.

The introduction of the suspension of neuro-induced cells results in the regression of movement disorders, which is quite manifested to the 15 day. During a detailed analysis of the curves it has been noticed that in the result of BMSCs introduction, induced on neuronal type, to the 7th day and after 30 days from the moment of PS modelling there are observed slightly manifested confining state, monotonous head movements and regression of the rest movement disorders.

практически исчезают. По сравнению с контрольной группой также уменьшается степень выраженности монотонного движения головой, "горбоподобного" изгиба туловища и малоподвижности.

При анализе данных, представленных на рис. 3 и 4, можно отметить, что наиболее стойкими двигательными расстройствами являются малоподвижность и монотонные движения головой. Несколько быстрее регрессируют такие двигательные проявления, как ригидность мышц, "вертикальный" хвост и тремор конечностей.

Введение суспензии нейроиндуцированных клеток приводит к регрессу двигательных расстройств, который достаточно выражен к 15-м суткам. При детальном анализе кривых отмечено, что в результате введения КСКМ, индуцированных по нейрональному типу, на 7-е сутки и после 30-х суток с момента моделирования ПС наблюдаются слабо выраженная малоподвижность и монотонные движения головой и регресс остальных двигательных расстройств.

По результатам динамики двигательных нарушений можно отметить, что введение клеточных суспензий приводит к эффективному регрессу двигательных расстройств.

Динамика уровня ДА в структурах головного мозга экспериментальных крыс с моделью ПС была изучена после введения КСКМ, индуцированных по нейрональному типу.



Рис. 4. Двигательные нарушения у крыс в различные сроки после введения КСКМ, индуцированных по нейрональному типу, на 7 сутки после моделирования ПС: Тремор – тремор мышц; Ригидность – ригидность мышц; Ман. бег – “манежный бег”; Монот. движ. – монотонные движения; Верт. хв. – “вертикальный” хвост; Горб. тул. – “горбоподобный” изгиб туловища; Малоподв. – малоподвижность.

Fig. 4. Movement disorders in rats at different terms after introduction of BMSCs, induced for neuronal type on 7 day after PS simulation: Tremor – muscle tremor; Tension – muscle tension; circus r. – “circus” rhythm; Monot. – monotonous movement; Vert. tail – vertical tail; Hump. – hump-like bending of body; Low m. – low mobility.

Таблица 2. Содержание ДА (нмоль/л) в структурах головного мозга крыс с ПС (n=6)

Table 2. Content of DA (nmol/l) in structures of rats' bone marrow with PS (n=6)

Структура мозга Brain structure	Период наблюдения, сутки Observation time, days	Интактные крысы Intact rats	Деструкция SN SN destruction	Деструкция SN и трансплантация SN destruction and transplantation
Фронтальная кора Frontal cortex	5	0,75±0,12	0,18±0,03*	0,69±0,01*
	15	0,69±0,12	0,16±0,08*	0,15±0,04*
	30	0,75±0,12	0,18±0,08*	0,23±0,04
	50	0,75±0,12	0,12±0,03*	0,15±0,04*
Хвостатое ядро Caudate nucleus	5	3,11±0,73	1,36±0,15*	1,21±0,53*
	15	3,05±0,73	1,23±0,43*	1,21±0,45*
	30	3,11±0,73	1,35±0,16*	1,36±0,12*
	50	3,11±0,73	1,30±0,06*	1,25±0,41*

Примечание: * – отличия статистически достоверны относительно соответствующих данных для интактных животных (P < 0,05).

Notes: * – differences are statistically significant in comparison with the corresponding data for intact animals (P < 0.05).

On the results of dynamics of movement disorders one may note that introduction of cell suspensions results in effective regress of movement disorders.

Dynamics of DA level in brain structures of experimental rats with PS model was studied after introduction of BMSCs, induced on neuronal type.

The presented data show (Table 2), anode electrolysis causes the stable fall of DA level in brain structures, which is preserved for the whole observation period. After transplantation of BMSCs, induced on neuronal type, any change in DA level in brain structures of experimental animals with PS model is not observed. Some increase of DA level in a frontal cortex is found to the 30th day.

Analyzing the peculiarities of recovery of movement disorders in

Как видно из представленных данных (табл. 2), анодный электролиз вызывает стабильное падение уровня ДА в структурах мозга, который сохраняется в течение всего периода наблюдений. После трансплантации КСКМ, индуцированных по нейрональному типу, какого-либо изменения уровня ДА в структурах мозга экспериментальных животных с моделью ПС не наблюдается. Некоторый подъем уровня ДА во фронтальной коре отмечен лишь на 30-е сутки.

Анализируя особенности восстановления двигательных расстройств у животных с экспериментальным ПС, можно отметить, что максимально двигательные расстройства у животных контрольной группы проявляются на 5–15 сутки после моделирования ПС. Восстановление двигательных расстройств у нигрэктомированных животных после нейротрансплантации нельзя трактовать как спонтанное, так как в контрольной группе животных двигательные дефекты сохранялись в течение всего периода наблюдений. Однако у животных с экспериментальным ПС после введения нейроиндуцированных стромальных клеток отмечается регресс двигательных нарушений, независимо от уровня ДА в структурах головного мозга, на который непосредственно влияют клетки эмбрионального мозга крыс [4].

Выводы

1. Билатеральная деструкция SN с помощью анодного электролиза вызывает у животных развитие ПС с характерными двигательными проявлениями и снижением уровня ДА в структурах мозга крыс.

2. Трансплантация КСКМ крыс, индуцированных по нейрональному пути, крысам с ПС способствует восстановлению движений, но не нормализует уровень ДА в структурах мозга нигрэктомированных животных в течение 50 суток наблюдений.

3. Введение КСКМ, индуцированных по нейрональному пути, оказывает неспецифический нейротропный эффект, включающий антиоксидантное, антиапоптотное и нейротрофическое действия как на зону анодного электролиза SN, так и на корково-подкорковые связи в целом.

Литература

1. Берченко О.Г., Титкова А.М., Гейко В.В. Значение трансплантации нейроспецифических тканей в восстановлении функций экстрапирамидной системы (экспериментальное исследование) // Матеріали пленуму науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України "Актуальні питання неврології, психіатрії та наркології у світлі концепції розвитку охорони здоров'я населення України".– Тернопіль, 2001.– С. 172–174.

animals with experimental PS it should be noted that maximum movement disorders in those of control group manifest to 5–15 days after PS modelling. Recovery of movement disorders in nigra-ectomized animals after neurografting can not be interpreted as spontaneous, since in the control group of animals the movement disorders were kept for the whole observation period. However in animals with experimental PS after introduction of neuroinduced stromal cells there is found the regression of movement disorders, independently on DA level in brain structures, which is directly affected by rat's embryonic brain cells [3].

Conclusions

1. Bilateral destruction of SN using anode electrolysis causes in animals PS development with characteristic movement manifestations and reduced DA level in rat's brain structures.

2. Transplantation of BMSCs of rats, induced on neuronal pathway, to the ones with PS contributes to the recovery of movements, but does not normalize DA level in brain structures of nigra-ectomized animals for 50 observation days.

3. Introduction of BMSCs induced on neuronal way renders non-specific neuroprotective effect, including anti-oxidant, anti-apoptosis and neurotrophic ones both on the zone of anode electrolysis of SN and cortex-sub-cortex bonds in a whole.

References

1. Berchenko O.G., Titkova A.M., Geyko V.V. Significance of neurospecific tissues transplantation in reconstruction of extrapyramidal system (experimental research)// Materials of plenary session of scientific practical association of neurologists, psychologists and narcologists of Ukraine "Current tasks of neurology, psychology and narcology in the view of conception development of public health care of Ukraine".– Ternopil, 2001.– P. 172–174.
2. Kandel E.I. Functional and stereotaxic neurosurgery.– Moscow: Medicine, 1981.– 367 p.
3. Tsybalyuk V.I., Vasil'eva I.G., Chopik N.G. et. al. Effect of extract from embryo nerve tissue on content of dopamine and noradrenaline in explants of midbrain and spinal bulb of newborn rats // Neurophysiology.– 1998.– N2.– P. 98–103.
4. Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Belopasov V.V., Dmitrieva T.B. Transplantation of embryo nerve tissue in therapy of parkinsonism// Journal of neurology and psychology.– 1999.– Vol. 99, N11.– P. 60–65.
5. Schegelskaya E.A., Mikulinskiy Yu. E., Kulshin V.E. et. al. Differentiation of *in vitro* cells of rat bone marrow stroma in precursor cells of neurons and hepatocytes // Experimental and clinical medicine.– 2002.– N1.– P. 16–20.
6. *Extrapyramidal disorders: manual of diagnostic and treatment/* Ed. by V.N. Shtok, I.A. Ivanova-Smolenskaya, O.S. Levina.– Moscow: MEDpress-inform, 2002.– 606 p.
7. Atack C., Magnusson T. A procedure for the isolation of noradrenaline (together with adrenaline), dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same sample using a single column of strongly acid cation exchange resin // Acta Pharmacol. Toxicol.– 1978.– Vol. 42, N1.– P. 35–57.

2. Кандель Э.И. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия.– М.: Медицина, 1981.– 367 с.
3. Цымбалюк В.И., Васильева И.Г., Чопик Н.Г. и др. Влияние экстракта из эмбриональной нервной ткани на содержание дофамина и норадреналина в эксплантах среднего и продолговатого мозга новорожденных крыс // Нейрофизиология.– 1998.– №2.– С. 98–103.
4. Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Белопасов В.В., Дмитриева Т.Б. Трансплантация эмбриональной нервной ткани в терапии паркинсонизма // Журнал неврологии и психиатрии.– 1999.– Т. 99, №11.– С. 60–65.
5. Щегельская Е.А., Микулинский Ю.Е., Кульшин В.Е. и др. Дифференцировка *in vitro* клеток стромы костного мозга мыши в клетки-предшественники нейронов и гепатоцитов// Экспериментальна і клінічна медицина.– 2002.– №1.– С. 16–20.
6. *Экстрапирамидные расстройства*: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина.– М. : МЕДпресс-информ, 2002.– 606 с.
7. Atack C., Magnusson T. A procedure for the isolation of noradrenaline (together with adrenaline), dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same sample using a single column of strongly acid cation exchange resin // Acta Pharmacol. Toxicol.– 1978.– Vol. 42, N1.– P. 35–57.
8. Bjorklund A., Gage F.H. Neural grafting in animal models of neurodegenerative diseases // Ann. N.Y. Acad. Sci.– 1985.– Vol. 457.– P. 53–81.
9. Prockop D.J., Azizi S.A., Phinney D.G. et al. Potential use of marrow stromal cells as therapeutic vectors for diseases of the central nervous system // Prog. Brain Res.– 2000.– Vol. 128.– P. 293–297.
10. Sanchez-Ramos J. R. Neural cells derived from adult bone marrow and umbilical cord blood // J. Neurosci. Res.– 2002.– Vol. 69, N6.– P. 880–893.

Accepted in 28.08.2008

*Поступила 14.04.2008
Рецензент В.К. Дворцовой*