

Перспективы трансплантации стволовых клеток в лечении детского церебрального паралича

Шалькевич Л.В.¹, Алейникова О.В.², Исайкина Я.И.², Яковлев А.Н.³, Дрогайцева Д.В.¹

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

³Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями, Беларусь

Shalkevich L.V.¹, Aleynikova O.V.², Isaykina Ya.I.², Yakovlev A.N.³, Drahaitseva D.V.¹

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

²Center for pediatric oncology, hematology and immunology, Minsk, Belarus

³Minsk City Center of Medical Rehabilitation of Children with Neuropsychiatric Diseases, Belarus

Prospects of stem cell transplantation in treatment of cerebral palsy

Резюме. В статье рассматриваются возможности использования стволовых клеток в лечении детского церебрального паралича (ДЦП). В качестве наиболее перспективных представлены мезенхимальные (МСК) и нейрональные стволовые клетки (НСК), указываются их недостатки и преимущества. Клинические испытания НСК на животных продемонстрировали значительные положительные результаты, однако не показали достаточный профиль безопасности в отдаленном периоде у людей, их получение и культивирование достаточно трудоемко и после трансплантации *in vivo* они пролиферируют преимущественно в глиальные клетки, а не нейроны. В отличие от них применение МСК обладает рядом преимуществ. Относительная легкость получения большой клеточной массы из малого объема костного мозга, высокий пролиферативный потенциал, отсутствие иммунных реакций при применении аллогенных МСК, высокая нейрорегенераторная функция за счет предварительной нейрональной дифференцировки с применением комплекса ростовых факторов делают их наиболее привлекательными для клеточно-заместительной терапии в процессе реабилитации пациентов с ДЦП.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, реабилитация, стволовые клетки, трансплантация.

Медицинские новости. – 2016. – №10. – С. 4–8.

Summary. Possibilities of using stem cells in treatment of cerebral palsy (CP) are considered in article. As the most perspective are presented mesenchymal (MSCs) and neuronal stem cells (NSCs), whose deficiencies and advantages are specified. Clinical trials of NSCs of animals demonstrated considerable positive results, however haven't shown a sufficient profile of safety in the remote period in humans, their obtaining and cultivation is rather labor-consuming, and after transplantation *in vivo* they proliferate mainly in glial cells, but not neurons. In contrast, the use of MSCs has several advantages. The relative ease of obtaining high cellular mass from the small volume of marrow, the high proliferative potential, lack of immune reactions at application allogenic MSCs, high neuronal regeneration function due to preliminary neuronal differentiation with application of a complex of growth factors make them the most perspective for stem cells therapy in the course of rehabilitation of the patients with CP.

Keywords: cerebral palsy, rehabilitation, stem cells, transplantation.

Meditsinskie novosti. – 2016. – N10. – P. 4–8.

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой симптомокомплекс двигательных расстройств, развившихся в результате повреждения центральной нервной системы (ЦНС) в пре- и перинатальном периодах на фоне реализации гетерогенной генетической предрасположенности, часто сочетающийся с умственной недостаточностью, нарушением слуха, зрения, речи, а также судорогами. В Республике Беларусь в 2014 году заболеваемость данной патологией составила 2,59 случая на 1000 детского населения в возрасте до 18 лет. Лечение пациентов с ДЦП комплексное и включает лечебную физическую культуру, пассивную кинезиотерапию, мануальную терапию, физиотерапию, разнообразные психотерапевтические методики, речевую терапию, ортопедическую коррекцию, а также назначение лекарственных средств. Наиболее эффективным методом лекарственной реабилитации пациентов со спастическими формами ДЦП являются повторные

локальные внутримышечные инъекции препарата ботулинического токсина типа А. Однако, несмотря на огромные усилия, направленные на улучшение качества жизни пациентов с ДЦП, результаты могут быть неудовлетворительными, поскольку реабилитационные методики непосредственно не влияют на причину возникновения заболевания – дефект ней-

и направлены в основном на коррекцию имеющихся психофизических нарушений. Однако такое лечение имеет ограниченный эффект из-за тяжести повреждения мозга. Длительное время считалось, что нервные клетки в головном мозге взрослого организма не делятся. Только в последние несколько лет было доказано, что СК взрослого головного мозга могут форми-

В настоящее время подходы к лечению детей с ДЦП симптоматические и направлены в основном на коррекцию имеющихся психофизических нарушений

ронов и олигодендроцитов. Использование клеточных биотехнологий в комплексном лечении ДЦП может помочь в решении этой задачи. Именно в возможности восстановления анатомической целостности и функционирования структур головного мозга при применении стволовых клеток (СК) видится перспектива успеха борьбы с этим тяжелым заболеванием.

В настоящее время подходы к лечению детей с ДЦП симптоматические

рывать 3 главных типа клеток: астроциты, олигодендроциты и нейроны. Поэтому в настоящее время поле использования СК для лечения неврологической патологии, в частности ДЦП, увеличивается. Клеточная терапия дает возможность восстановления анатомической целостности и функционирования структур головного мозга и, являясь частью комплексного лечения пациентов с ДЦП, может способствовать получению более значимых

результатов реабилитации, приводящих к улучшению качества жизни пациентов со снижением уровня инвалидности. Во всем мире активно проводятся параллельные исследования о свойствах, функциях и возможностях использования СК в регенеративной и восстановительной терапии ДЦП. Однако, несмотря на многочисленные исследования в этом направлении, остается невыясненным ряд вопросов: приоритет той или иной клеточной линии, используемой для трансплантации детям, страдающим ДЦП; определение показаний и противопоказаний к трансплантации СК; определение оптимального возраста ребенка для трансплантации; разработка количественных и качественных критериев эффективности трансплантации; определение возможности сочетания трансплантации СК с медикаментозной терапией и физической реабилитацией.

Разнообразие повреждающих механизмов позволяет относить ДЦП к мультифакторным заболеваниям, в основе которого лежит дефект нейронов, олигодендроцитов и аномального церебрального васкулогенеза в условиях реализации генетической предрасположенности. Клеточно-заместительная терапия – перспективный и патогенетически обоснованный вид лечения, результатом которого является стимуляция регенерации нервной ткани и нормализация функции нейрональных путей. СК характеризуются такими основными свойствами, как способность к самообновлению, высокая пролиферативная активность и пластичность, то есть возможность дифференцироваться в различные клеточные линии, что сопровождается изменениями как в генах экспрессии, так и в эпигенетическом профиле, приводя к появлению зрелого клеточного фенотипа. По мере развития организма происходит снижение и пролиферативного, и дифференцировочного потенциала клеток, что выражается в сокращении популяции эмбриональных СК (ЭСК), которые дают начало клеткам с более низкой потенциальностью.

Кроме того, для СК характерны такие свойства, как неспециализированность, «асимметричное деление», способность регенерации поврежденных тканей за счет миграции к зоне повреждения [27].

Классификации СК

В настоящее время СК классифицируют как по источнику локализации, так и по их потенциности.

По источнику локализации различают ЭСК, фетальные СК абортного материала на 9–12 неделе беременности и СК тканей взрослого организма (ВСК),

которые могут быть классифицированы по видам тканей, в которых они находятся: кожа, костный мозг, печень, нервная ткань, мышцы и т.д.

По способности к дифференцировке СК делятся на тотипотентные, плюрипотентные, мультипотентные, полипотентные и унипотентные.

Тотипотентные СК – самые ранние линейные клетки, обнаруженные в первых нескольких пулах клеточных делений ранней бластоцисты (4–7 день развития эмбриона). К ним относится оплодотворенная яйцеклетка, а в эмбриогенезе – клетки 2–8 клеточного blastomera. Тотипотентные клетки могут производить все типы клеток, включая экстраэмбриональную ткань (плаценту).

Плюрипотентные СК являются потомками тотипотентных и дают начало клеткам всех 3 зародышевых листков:

Для СК характерны такие свойства, как неспециализированность, «асимметричное деление», способность регенерации поврежденных тканей за счет миграции к зоне повреждения

эктодермы, мезодермы и энтодермы, но не способны формировать плаценту.

ЭСК могут быть как тотипотентными так и плюрипотентными, в зависимости от срока жизни эмбриона, из которого они получены. Несмотря на высокий дифференцировочный и пролиферативный потенциал, ЭСК не используются с терапевтической целью вследствие отсутствия специализации и высокой склонности к развитию тератом, а также риска развития патологических иммунологических реакций у реципиента. Фетальные СК являются полипотентными.

Индукцированные плюрипотентные СК (iPSC) – вид плюрипотентных СК, искусственно полученных из взрослых соматических клеток путем их перепрограммирования («вынужденной» индукции транскрипции генов) при воздействии наиболее изученных трансформирующих факторов Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc [22], а также вирусов (чаще ретровирусы), белков иРНК, легких молекул и др. Этот процесс дает возможность создать пациент-специфические плюрипотентные клетки из взрослых источников. Считается, что iPSC идентичны натуральным СК, менее безопасны, чем ЭСК в плане туморогенности, и обладают высоким дифференцировочным потенциалом, однако недостатком является низкая частота получения перепрограммированных iPSC из соматических клеток. В настоящее время iPSC, как и ЭСК, еще

проходят преclinical испытание и не используются в клинической практике. Прямое перепрограммирование или трансдифференциация соматических клеток в невральные субтипы также будут являться предметом изучения в будущем [4].

Мультипотентные СК способны дифференцироваться в различные линии клеток в пределах зародышевого листка и образовывать различные ткани организма. Мультипотентными являются мезенхимальные СК (МСК), которые способны не только к конституционной дифференцировке в остеобласты, хондроциты, адипоциты и фибробласты, но и к дифференцировке в миоциты, нервные (глиальные) клетки, теноциты, эндотелиальные клетки при стимулирующем воздействии ростовых факторов.

Полипотентные СК образуют несколько типов клеток, ограниченных

одним видом ткани. Так, нейрональные СК дифференцируются в нейроны, астроциты и олигодендроциты. К полипотентным стволовым клеткам относят клетки эндокринного эпителия и гемопоэтические СК.

Унипотентные СК, или клетки-предшественники (прогениторные клетки), – это незрелые клетки, являющиеся предшественниками лишь одного типа зрелых клеток [28]. По сути, они уже не являются СК, поскольку дают начало только одному типу клеток, но отличаются от терминально дифференцированных клеток способностью к самовоспроизведению. К ним можно отнести незрелые олигодендроциты или Шванновские клетки.

Региональные СК – это СК, которые располагаются в определенных тканях и органах и могут обладать различной потенциальностью. К ним относятся гемопоэтические, эпидермальные, нейральные, печеночные и др. Так, СК нервной ткани, которые обнаруживаются в головном мозге, способны дифференцироваться в нейроны, астроциты, олигодендроциты.

Потенциал СК в репарации клеток нервной системы

Использование СК для профилактического воздействия или восстановительной терапии при неврологических заболеваниях является объектом изучения на сегодняшний день. Преclinical испытания на животных позволили предположить три основных механизма восстановления неврологического повреждения:

1) структурная поддержка поврежденной и близлежащей ткани; 2) ре-миелинизация поврежденных аксонов; 3) экспрессия (усиление действия) нейронов. Целью клеточной терапии является замещение утраченных нейронов или восстановление их функций. Каждый подтип стволовых клеток имеет свой потенциальный механизм восстановления, и клетки различного происхождения демонстрируют разные

точника с последующим размножением *in vitro*.

Механизм действия эндогенных НСК заключается в том, что они мигрируют к месту повреждения нервной ткани, осаждаются там, увеличивая популяцию нейрональных клеток-предшественников [7]. Следует отметить, что возможности эндогенной репарации достаточно ограничены. Экспериментальная лекарственно-

цах, миокарде, хрящевой ткани. Кроме костного мозга и других мезенхимальных тканевых зон взрослого организма источниками МСК относятся пуповина и плацента. Так, в пуповинной крови обнаружено от 5 до 10% некоммитированных мультипотентных МСК, которые могут быть использованы для трансплантации.

Все МСК, независимо от их происхождения, конституционно дифференцируются *in vitro* в адипоциты, остеобласты и хондроциты [1]. Во многих исследованиях было показано, что МСК также способны дифференцироваться во многие другие типы клеток: кардиомиоциты [3], гепатоциты и нейрональные клетки, эндотелиальные клетки.

В настоящее время продемонстрирована безопасность трансплантации МСК костного мозга и применение этих клеток входит в протоколы лечения некоторых гематологических, аутоиммунных заболеваний, лейкозов.

В последнее время более активно начинают использоваться в клинической практике и МСК пуповинной крови, так как в связи с более молодым происхождением им присущ более широкий дифференцировочный потенциал.

Установлено, что МСК костного мозга и пуповинного происхождения способны к дифференцировке в клетки нервной ткани *in vitro*, но нет однозначного установленного факта этого процесса *in vivo*. Считается, что трансплантированные МСК создают в организме пациента трофический субстрат, способствующий росту нервной ткани и, таким образом, уменьшению области повреждения. Кроме того, общеизвестно, что МСК секретируют широкий спектр ростовых факторов и хемокинов, которые обладают антиапоптотическим и противовоспалительным эффектом, индуцируют пролиферацию и дифференцировку эндогенных нейрональных клеток-предшественников [14], стимулируют ангиогенез [15] и поддерживают рост аксонов [17].

В последнее время прошел ряд клинических трайлов по использованию СК для лечения различных нейродегенеративных и неврологических заболеваний, обусловленных смешанной патологией, включающей нейрональную дисфункцию, демиелинизацию и гибель нервных клеток. К таким заболеваниям относят болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, хорею Гентингтона, мозжечковую атаксию, рассеянный склероз и др. В педиатрической практике трансплантация СК применяется для лечения метакроматической лейкодистрофии, глобально-клеточной

В настоящее время продемонстрирована безопасность трансплантации МСК костного мозга и применение этих клеток входит в протоколы лечения некоторых гематологических, аутоиммунных заболеваний, лейкозов

регенеративные способности. Для трансплантации в нервную систему могут быть использованы аутологичные макрофаги, активированные Т-лимфоциты, глиальные клетки, эндотелиальные клетки мозга, нейрональные прогениторные, Шванновские клетки, СК из олифакторного нейроэпителлия, а также фетальные, нейрональные, костномозговые СК [29]. Но, несмотря на многочисленные исследования *in vitro*, не все из вышеперечисленных типов клеток прошли преклинические испытания.

Нейрональные СК (НСК) – эндогенные и экзогенные – относятся к региональным СК. Они были найдены в областях мозга, обладающих наиболее активным нейрогенезом, – субвентрикулярная зона боковых желудочков, зубчатая извилина гиппокампа, эпиндимальная зона спинного мозга взрослых. Эти региональные клетки могут дать начало глиальным клеткам и новым нейронам. НСК также могут развиваться путем дифференцировки из плюрипотентных клеток через систему прямого нейрогенеза «по умолчанию» [23]. СК ЦНС локализуются в субэпидимальном слое боковых желудочков. В их популяции можно выделить три класса:

Класс А – молодые нейробласты;

Класс В – редко делящиеся клетки;

Класс С – активно пролиферирующие клетки [24].

НСК, локализующиеся в зубчатой извилине гиппокампа, дают начало только глиальным клеткам. Нейрональные клетки, отвечающие критериям СК, были обнаружены в новой коре и обонятельной области слизистой оболочки человека и животных.

На сегодняшний день можно выделить два основных метода получения и применения НСК. Первый – активация эндогенных НСК организма для репаративной регенерации поврежденных органов и тканей [6]. Второй метод заключается в трансплантации экзогенных нейрональных клеток, полученных из определенного ис-

ндуцированная экспансия эндогенных нейрональных популяций клеток продемонстрировала умеренный результат *in vivo* [18], и число мобилизованных путем фармакологического воздействия прогениторов не сопоставимо с обогащенной популяцией клеток, которые можно ввести экзогенно. Наиболее часто используемым способом доставки нейрональных клеток-предшественников для коррекции неврологических расстройств являются интрацеребральные инъекции плюрипотентных НСК, полученных из других типов СК *in vitro*.

Периферические глиальные клетки могут быть получены из эмбрионов на 14–18-й неделе гестации. При культивировании в соответствующей среде *in vitro* глиальные клетки способны превращаться в прогениторы олигодендроцитов, имеющих PDGF α R и NG2 маркеры и способных *in vivo* дифференцироваться в зрелые олигодендроциты [25].

Трансплантация Шванновских клеток обычно требует дополнительного введения факторов роста, биоматериалов, клеток обонятельной оболочечной глии (OEG) [10, 11]. OEG могут быть выделены из обонятельных лукович в головном мозге или из собственной пластинки обонятельной слизистой оболочки. Действие Шванновских клеток и OEG основано как на ремиелинизации, так и на усилении трофической и структурной поддержки. Тем не менее преклинические и клинические испытания этих клеток не всегда воспроизводимы и дают неоднозначные результаты [12].

Основным источником **мезенхимальных СК (МСК)** является костный мозг, в котором они составляют немногочисленную (1 на 10 000 клеток костного мозга) популяцию. Именно эти клетки чаще всего используются в клинической практике, особенно в педиатрии, что связано с их доказанной безопасностью. Кроме того, МСК присутствуют в жировой ткани, мыш-

лейкодистрофии (болезнь Краббе), адено-лейкодистрофии и др. Есть все основания в применении клеточной терапии и для лечения ДЦП, поскольку введение СК способно стимулировать регенерацию нервной ткани, результатом чего может стать уменьшение степени выраженности центральных парезов, улучшение мелкой моторики, появление или улучшение навыков самообслуживания, улучшение психоэмоциональной сферы, повышение внимания, улучшение зрительных функций [2].

Результаты клинических испытаний СК в лечении ДЦП

В настоящее время в мире проводится большое число лечебных мероприятий с использованием биотехнологий на основе различных типов СК.

Терапевтический эффект СК пуповинной крови изучали в рамках двойного слепого рандомизированного исследования по лечению пациентов с ДЦП в возрасте от 10 месяцев до 10 лет. Участники были поделены на три группы по получаемому лечению: дети из первой группы получали только активную физическую реабилитацию; дети из второй – активную реабилитацию в сочетании с введением эритропоэтина; дети из третьей – активную реабилитацию, инъекции эритропоэтина и внутривенную инфузию аллогенной пуповинной крови. Исследовались неврологическая и нервно-мышечная функции, белое вещество головного мозга (по результатам магнитно-резонансной томографии) и уровень обмена глюкозы в головном мозге (по результатам позитронно-эмиссионной томографии) на протяжении 6 месяцев после трансплантации. Результаты показали наиболее значительное улучшение функций в 3-й группе, где дополнительно проводились инъекции аллогенной пуповинной крови. Вторичные изменения когнитивных функций, психомоторного развития, изменения в веществе головного мозга также были лучшими в группе детей, получивших СК пуповинной крови.

НСК в условиях *in vitro* могут дифференцироваться в три вида нервных клеток, но сохраняются сложности в технических и нормативных аспектах для успешной их трансплантации пациентам. Фенотипически разные источники НСК дают различные варианты эффективности, глиальной дифференцировки и степени выраженности маркеров [21]. НСК, примененные для трансплантации без предварительной обработки *in vitro*, дифференцируются преимущественно в глиальные клетки и в значительно меньшей степени – в нейроны

[5]. В контексте терапии ДЦП, в патогенезе которого преобладает демиелинизация, дополнительное нейрообразование нежелательно в связи с возможностью формирования аномальной нейрональной сети, приводящей к появлению болевого синдрома и усилению двигательных нарушений. Поскольку оптимальным для восстановления больных с ДЦП является получение глиальных клеток, НСК теоретически могут быть наилучшим вариантом терапии, хотя их безопасность для человека не доказана. На модели животных наиболее доказательно эффективными оказались комбинированные подходы к восстановлению повреждения нервной ткани и демиелинизации, сочетающие в себе использование как эндогенных, так и экзогенных НСК [19, 25].

По данным интернет сайта www.Clinicaltrials.gov на декабрь 2015 года, проходят 7 клинических испытаний оценки безопасности и эффективности использования МСК в терапии ДЦП. Интерес к МСК, как субстрата клеточной терапии, обусловлен рядом преимуществ, среди которых легкость получения исходного количества МСК из малого объема костного мозга; высокий пролиферативный потенциал, позволяющий получить высококлеточный, эффективный продукт МСК; отсутствие иммунных реакций при применении аллогенных МСК, и в тоже время наличие иммуномодулирующих свойств. Регенеративный потенциал МСК

генов. Паракринное действие МСК после введения пациентам с ДЦП связано с выработкой клетками нейротрофических и нейрорегуляторных молекул, таких как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и фактор роста нервов (β -NGF), которые способствуют выживанию нервных клеток и их регенерации [9]. Доставка МСК проводится как внутривенно, так и интратекально с различной частотой: однократно либо курсом в несколько инъекций. [20]. Участниками исследования обычно являются лица с ДЦП любой этиологии, обоего пола, в возрасте от 1 до 12 лет, без сопутствующей патологии.

В исследовании G. Chen и соавт. (2013), выполненном с участием 60 пациентов с ДЦП, 30 лицам МСК вводили в субарахноидальное пространство и при этом не наблюдали серьезных побочных эффектов ни во время введения клеток, ни в течение года после него. Эффективность такой трансплантации МСК заключалась в улучшении моторной функции у пациентов уже через 3 месяца после трансплантации по сравнению с лицами контрольной группы, получавшими только комплекс реабилитационных процедур [8]. М.А. Hassan и соавт. (2012) изучали влияние трансплантации МСК на психомоторную функцию детей с ДЦП в возрасте от 1 до 8 лет. У 26 пациентов, которые получили МСК интратекально, авторы отмечали улучшение двигательных и коммуникационных функций по сравнению с группой

Поскольку оптимальным для восстановления больных с ДЦП является получение глиальных клеток, НСК теоретически могут быть наилучшим вариантом терапии, хотя их безопасность для человека не доказана

объясняется их плюрипотентностью, способностью к специфической направленной миграции в область повреждения, а также адгезивными свойствами. Таким образом, эти клетки являются наиболее подходящим источником для лечения ДЦП. Несмотря на то что нервные клетки имеют эктодермальное происхождение, рядом исследователей опубликованы положительные результаты получения их из МСК *in vitro*. Этот феномен связан с экспрессией в МСК, полученных из костного мозга человека, пронейронального гена *Ngn1*, ответственного за синтез нейрогенина 1, который индуцирует развитие МСК по нейрогенному пути, а также экспрессией в МСК нестина, β_3 -тубулина, MAP2 [16]. Проведение нейрональной дифференцировки МСК *in vitro* с применением комплекса ростовых факторов способствует значительному повышению экспрессии этих

детей (26 пациентов), которым трансплантация МСК не проводилась [13]. М. Li (2012) наблюдал положительный эффект трансплантации МСК при лечении ДЦП, выражавшийся в улучшении у пациентов зрения. X. Wang и соавт. (2013) провели исследование с участием 52 лиц с ДЦП, которые получили аутологичные МСК с последующим контролем моторики различных областей на 3-й, 6-й и 18-й месяц после введения клеток. Авторы показали, что трансплантация МСК костного мозга является возможной, безопасной и эффективной терапией при ДЦП, которая улучшает развитие детей с церебральным параличом и, главным образом, моторной функции [26].

Заключение

Применение СК для лечения ДЦП является обоснованным, так как они способствуют миелинизации в очаге по-

вреждения, восстановлению погибших или поврежденных олигодендроцитов и нейронов, а также привлечению эндогенных нейрональных клеток-предшественников к месту повреждения, усиливая механизмы нейропротекции и нейрорегенерации.

МСК, как субстрат клеточной терапии, обладает рядом преимуществ по сравнению с другими типами СК: доступное получение эффективного для трансплантации количества МСК из малого объема костного мозга; высокий пролиферативный потенциал клеток; отсутствие иммунных реакций в случае применения аллогенных МСК; высокая нейрорегенераторная функция, усиливающаяся после нейростимуляции МСК цитокинами. Эффективность трансплантации МСК пациентам с ДЦП может обуславливаться и паракринным действием этих клеток, синтезирующих нейротрофические и нейрорегуляторные молекулы, такие как BDNF и β -NGF, которые способствуют выживанию и регенерации нервных клеток.

Исследования по клиническому использованию МСК различного происхож-

ждения для лечения ДЦП обнадеживают, но являются малочисленными, что диктует необходимость в их продолжении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маслюков А.К., Сугачевская Е.В. Трансплантология. — Киев. — 2010. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.transplantology.com/index.php?option=com_content&task=view&id=363&Itemid=42.
2. Медведев С.П., Шевченко А.И., Закиян С.М. // Acta Naturae (русскояз. версия). — 2010. — №3 (2) — С.38–57.
3. Охотин В.Е., Ревинин А.В., Павлова Г.В. // Тихоокеанский мед. журнал. — 2012. — №2. — С.60–65.
4. Back S.A., Craig A., Kayton R.J., et al. // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2007. — N27. — P.334–47.
5. Bjorkam C.R., Glud A.N., Margolin L., et al. // Stereotact. Funct. Neurosurg. — 2010. — N88. — P.56–63.
6. Bonilla C., Zurita M., Otero L., et al. // J. Brain. — 2009. — N23. — P.760–769.
7. Bonner J.F., Connors T.M., Silverman W.F., et al. // J. Neurosci. — 2011. — N31. — P.4675–4686.
8. Chen G., Wang Y., Xu Z., et al. // J. Translat. Med. — 2013. — N11. — P.21.
9. Crigler L., Robey R.C., Asawachacharn A., et al. // Exp. Neurol. — 2006. — Vol.198, N1. — P.54–64.
10. Dalous J., Pansiot J., Pham H., et al. // Stem Cells. — 2013. — N22. — P.169–179.
11. Danielyan L., Schafer R., von Arnim-Mayerhofer A., et al. // Rejuvenation Res. — 2011. — N14. — P.3–16.
12. Gupta N., Henry R.G., Strober J., et al. // Sci. Transl. Med. — 2012. — N4. — P.155.

13. Hassan M.A., Gabr H., Fathi S., et al. // Egypt J. Neurol. Psychiat. Neurosurg. — 2012. — Vol.49, N2. — P.117–122.
14. Hunt J., Cheng A., Hoyle A., et al. // J. Neurosci. — 2010. — N30. — P.2888–2896.
15. Karimi-Abdolrezaee S., Eftekharpour E., Wang J., et al. // J. Neurosci. — 2010. — N30. — P.1657–1676.
16. Kim S.S., Yoo S.W., Park T.S., et al. // Stem Cells. — 2008. — Vol.26, N9. — P.2217–2228.
17. Kranz A., Wagner D.C., Kamprad M., et al. // Brain Res. — 2010. — Vol.1315. — P.128–136.
18. Min K., Song J., Kang J.Y., et al. // Stem Cells. — 2013. — N31. — P.581–591.
19. Nakaguchi K., Jinnou H., Kaneko N., et al. // Stem Cells. — 2012. — Article ID 915160. — P.7.
20. Obenaus A., Dilmac N., Tone B., et al. // Ann. Neurol. — 2011. — N69. — P.282–291.
21. Ruff C.A., Wilcox J.T., Fehlings M.G. // Exp. Neurol. — 2012. — Vol.235. — P.78–90.
22. Takahashi K., Yamanaka S. // Cell. — 2006. — Vol.126, N4. — P.663–676.
23. Tronsson A., Thakar R.G., Lomax G., Gibbons D. // BMC Med. — 2011. — N9. — P.52.
24. Volpe J.J. // Neurol. — 2009. — N8. — P.110–124.
25. Walczak P., Ali A.H., Rumpal N., Gorelik M., et al. // Glia. — 2011. — Vol.59, N3. — P.499–510.
26. Wang X., Cheng H., Hua R., et al. // Cytotherapy. — 2013. — Vol.15, N12. — P.1549–1562.
27. Windrem M.S., Schanz S.J., Guo M., et al. // Cell Stem Cell. — 2008. — N2. — P.553–565.
28. Zawadzka M., Rivers L.E., Fancy S.P., et al. // Cell Stem Cell. — 2010. — N6. — P.578–590.
29. Zhao C., Wang J., Zhao S., Nie Y. // Tohoku J. Exp. Med. — 2009. — Vol.218. — P.301–308.

Поступила 26.04.2016 г.



Международные Обзоры:
клиническая практика и здоровье



Уважаемые коллеги!

Многие даже очень хорошие идеи, технологии, передовой опыт остаются незамеченными и невостребованными научным сообществом и практическим здравоохранением, если не приложить усилий к их продвижению.

В век новых информационных технологий все больше профессионалов, в том числе в медицине и здравоохранении, предпочитают получать свежую информацию, что называется, «здесь и сейчас», то есть из Интернета и электронных носителей. В связи с этим ЧИУП «ЮпокомИнфоМед» — известный белорусский издатель научных медицинских журналов для врачей и руководителей здравоохранения, стремясь расширить читательскую аудиторию своих изданий, привлекает современные электронные информационные ресурсы.

Теперь для достижения максимальной эффективности научной публикации (клинической статьи, лекции, научного обзора, информационного материала), традиционно размещаемой в печатных научных журналах «Медицинские новости»* и «Современная стоматология», редакция имеет возможность дублировать ее в виде электронной версии, выбирая один из вариантов электронного или интерактивного размещения и распространения.

✓ 1-й вариант. Размещение полного текста опубликованной в «Медицинских новостях» или «Современной стоматологии» научной статьи или информационного материала на сайте www.mednovosti.by в разделах «Архив «Медицинские новости» или «Архив «Современная стоматология» (посещаемость сайта www.mednovosti.by — более 320 000 в месяц из 124 стран мира).

✓ 2-й вариант. Публикация научных статей любого жанра и информационных материалов в электронном журнале «Международные обзоры: клиническая практика и здоровье», издаваемом в режиме перелистывания страниц на мониторе и содержащем мультимедийные материалы: цветные иллюстрации в научных статьях, слайд-шоу, видеоролики, звук. Каждый номер журнала находится в свободном доступе на главной странице сайта www.mednovosti.by.

Внимание! По международной бесплатной подписке журнал «Международные обзоры: клиническая практика и здоровье» рассылается на 2,5 тысячи ведомственных и индивидуальных электронных адресов. Кроме того, журнал размещается в открытом доступе в крупнейших электронных библиотеках России (КиберЛенинка и eLIBRARY.ru), что автоматически в десятки раз повышает читаемость и цитируемость научных статей.

✓ 3-й вариант. Опубликованные в «Медицинских новостях» или «Современной стоматологии» клинические или информационные статьи в обязательном порядке размещаются в базе данных Научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru (Москва), что способствует расширению круга читателей, распространению научных знаний и существенно повышает цитируемость авторов статей.

*Научный рецензируемый журнал для врачей и руководителей здравоохранения «Медицинские новости» издается в Минске с 1995 г. и входит в перечень периодических изданий, утвержденных ВАК Республики Беларусь для публикации фрагментов диссертационных исследований. Журнал «Медицинские новости» занимает почетное 85-е место по цитируемости в рейтинге SCIENCE INDEX (2012) и 1-е место среди медицинских научных журналов Беларуси.