

# Трансплантация аутологичных костномозговых клеток в лечении церебрального инсульта

*Кривошапкин А.Л.<sup>1</sup>, Черных Е.Р.<sup>2</sup>, Нетесов Е.В.<sup>1</sup>, Леплина О.Ю.<sup>2</sup>,  
Шевела Е.Я.<sup>2</sup>, Кулагин А.Д.<sup>2</sup>, Лисуков И.А.<sup>2</sup>, Останин А.А.<sup>2</sup>,  
Козлов В.А.<sup>2</sup>*

## Autologous bone marrow-derived cell transplantation in the treatment of cerebral stroke

*Krivoshapkin A.L., Chernykh Ye.R., Netesov Ye.V., Leplina O.Yu., Shevela Ye.Ya.,  
Kulagin A.D., Lisukov I.A., Ostanin A.A., Kozlov V.A.*

<sup>1</sup> НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный» ОАО «Российские железные дороги»,

г. Новосибирск

<sup>2</sup> НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

© Кривошапкин А.Л., Черных Е.Р., Нетесов Е.В. и др.

### Введение

Повреждения нервной ткани головного мозга в результате острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) представляют серьезную медико-социальную проблему и наносят огромный экономический ущерб обществу, поскольку являются причиной экстренной госпитализации, длительной инвалидизации и занимают 2–3-е место среди причин смертности взрослого населения [1, 2]. Отсутствие эффективных методов лечения повреждений головного мозга побуждает искать новые терапевтические подходы, и в этом плане большой интерес представляет использование соматических стволовых клеток. Начиная с 1999 г. в научной литературе активно обсуждается вопрос уникальной пластичности стволовых клеток (СК) и возможности их дифференциации в предшественники, дающие начало клеткам нервной ткани [9, 15]. Выявление способности соматических СК

костного мозга дифференцироваться в нейрональном направлении [14, 18] породило идею об использовании костномозговых клеток в лечении неврологического дефицита, обусловленного повреждением головного мозга. Эта идея была впоследствии подтверждена многочисленными экспериментальными исследованиями на животных. Так, было показано, что внутривенное, интраартериальное или интракраниальное введение костномозговых клеток или сепарированных СК костного мозга приводит к купированию неврологического дефицита в модели ишемического инсульта (ИИ) [6, 7, 16] или мозговой травмы [8, 17]. При этом исследование возможных механизмов действия СК показало, что их эффект связан не столько с непосредственной дифференцировкой в клетки нервной ткани, сколько с продукцией широкого спектра ростовых и трофических факторов. В частности, было показано, что факторы, продуцируемые СК, способны стимулировать ангиогенез, прояв-

лять противовоспалительную активность, активировать пролиферацию региональных предшественников, защищать нервные клетки от апоптоза, стимулировать миелинизацию, а также ускорять проведение нервных импульсов через синапсы [8, 17, 19, 21]. Учитывая эти факты, становится очевидным, что применение СК может оказывать выраженное позитивное влияние на процессы репарации нервной ткани.

Представленные выше данные послужили поводом для проведения клинических испытаний безопасности, переносимости и клинической эффективности аутологичных костномозговых клеток в лечении неврологического дефицита, обусловленного церебральным инсультом.

## **Материал и методы**

Лечение больных, перенесших ОНМК, проводили в соответствии с ранее разработанным патентом [3]. Исследования проводились в дизайне открытых пилотных испытаний, целью которых явилась оценка переносимости и клинической эффективности имплантации аутологичных костномозговых клеток в комплексном лечении неврологического дефицита у больных с мозговым инсультом. Отбор больных в исследование осуществлялся в соответствии с протоколом клинических испытаний, утвержденным решением ученого совета НИИ клинической иммунологии СО РАМН и одобренным локальным этическим комитетом после получения письменного информированного согласия пациента.

Критерии включения: наличие стойкого неврологического дефицита после перенесенного церебрального инсульта по ишемическому или геморрагическому типу; возраст от 18 до 75 лет, способность пациента подписать информированное согласие. Критерии исключения: выраженная хроническая декомпенсированная сердечно-сосудистая, дыхательная, печеночная, почечная недостаточность; терминальное состояние больного, а также грубое нарушение уровня сознания пациента (уровень сознания по шкале Глазго ниже 8 баллов); декомпенсированный сахарный

диабет; острые инфекции на момент проведения терапии; злокачественные заболевания и болезни крови; психические нарушения; беременность; наличие в анамнезе системных аутоиммунных заболеваний, терапия кортикостероидами.

Аутологичные клетки костного мозга в виде фракции мононуклеарных клеток вводили однократно интрацеребрально во время наложения экстраинтракраниального анастомоза либо стереотаксически под нейронавигационным контролем.

Основным критерием эффективности являлось снижение выраженности неврологического дефицита (уменьшение выраженности пареза и афатических расстройств; снижение спастичности в паретичных конечностях; увеличение степени функциональной независимости по шкале Бартела); положительная динамика по данным нейровизуализации (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга) и функциональных нейрофизиологических тестов (соматосенсорные вызванные потенциалы и транскраниальная магнитная стимуляция).

Согласно разработанному протоколу в исследование были включены 27 пациентов (мужчин — 23, женщин — 4) в возрасте от 23 до 67 лет (средний возраст  $(46 \pm 2)$  года), которые проходили обследование и лечение на базе дорожной клинической больницы ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД». Развитие стойкого неврологического дефицита было обусловлено последствиями ОНМК по ишемическому типу у 20 пациентов, по геморрагическому типу — у 7 больных. Давность заболевания с момента ОНМК составляла в среднем 15 мес.

Аспират костного мозга в объеме 200 мл получали стандартно из гребня подвздошной кости под общей анестезией и помещали в стерильный флакон с раствором гепарина (10 тыс. ЕД). Сепарацию и фенотипирование клеток костного мозга проводили в лабораторных условиях. Мононуклеарные клетки (МНК) из аспирата костного мозга выделяли центрифугированием в градиенте плотности фиколла-верографина. Собранные из интерфазы МНК

тремякратно отмывали в физиологическом растворе и ресуспендировали в 2 мл физиологического раствора, дополненного 20% (v/v) аутоплазмы. Соответствующим образом маркированный и закупоренный флакон с костномозговыми клетками транспортировали в нейрохирургическое отделение, где в условиях операционной аутологичные костномозговые клетки вводили пациенту. Клетки имплантировали интрацеребрально в зону повреждения либо непосредственно при проведении операции шунтирования (у больных с ИИ), либо под нейронавигационным контролем (больные с геморрагическим инсультом (ГИ) и ИИ). С целью характеристики выделенных клеток определяли общее количество и жизнеспособность МНК и относительное содержание CD34<sup>+</sup> стволовых клеток. Фенотипические исследования проводили стандартно методом проточной цитофлуориметрии (FACSCalibur, Becton Dickinson) с использованием соответствующих моноклональных антител.

Количество выделенных из 200 мл аспириата костного мозга МНК варьировало от 0,5 до  $4,0 \cdot 10^9$  клеток и в среднем составляло  $(1,25 \pm 0,17) \cdot 10^9$ . Количество вводимых стволовых кроветворных клеток в пересчете на CD34-позитивные клетки составило в среднем  $(96,7 \pm 37) \cdot 10^6$  клеток. Жизнеспособность выделенных МНК у всех больных превышала 90%. Фракцию костномозговых МНК вводили в 1–2 мл физиологического раствора в область поражения и перифокально либо во время операции наложения экстраинтракраниального анастомоза (у 17 пациентов с ИИ – группа 1), либо стереотаксически под нейронавигационным контролем (у 7 больных с ГИ и 3 пациентов с ИИ – группа 2).

Процедура получения аспириата костного мозга у больных с последствиями мозгового инсульта ни в одном из случаев не вызвала осложнений. Интрацеребральное введение аутологичных костномозговых клеток не сопровождалось нарастанием неврологического дефицита или развитием каких-либо других осложнений, за исключением подъема температуры тела у 2 пациентов, который купировался самостоятельно спустя 2 и 6 ч.

## Результаты

Все больные, включенные в клинические испытания, характеризовались наличием стойкого неврологического дефицита. Одним из первых положительных симптомов, зарегистрированных после имплантации аутологичных костномозговых клеток, было снижение спастичности в паретичных конечностях. Уменьшение спастичности в среднем на 1 балл по шкале Ashworth регистрировалось уже в раннем послеоперационном периоде, выявлялось у всех больных и сохранялось при повторном обследовании через 3–6 мес. Так, если исходно средний балл по шкале Ashworth в целом по группе составил  $(3,14 \pm 0,14)$ , то через 3–6 мес –  $(2,14 \pm 0,17)$  балла ( $p < 0,01$ ). К этому сроку у 17 (63%) из 27 больных регистрировалось уменьшение степени пареза (на 1 балл и более). Наличие афатических расстройств отмечалось исходно у 18 из 27 пациентов с последствиями ОНМК. Через 3–6 мес после имплантации костномозговых клеток у 9 (50%) больных регистрировалось уменьшение степени афатических расстройств. В 7 случаях у пациентов с наличием выраженных афатических расстройств динамика была незначительной. Кроме того, после проведения клеточной терапии у больных отмечалось достоверное увеличение степени функциональной независимости, о чем свидетельствовало увеличение суммы баллов по шкале Бартела с  $52,0 \pm 5,1$  до  $67,0 \pm 4,8$  ( $p = 0,036$ ).

Нейрофизиологическое обследование показало, что имплантация аутологичных костномозговых клеток сопровождалась положительной динамикой по данным соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) у 59% больных (у 16 из 27) и по данным транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) у 55% пациентов (у 15 из 27).

Контрольное нейровизуализационное исследование выявило уменьшение размеров кист в среднем на 29% лишь в 4 случаях.

Сравнение сочетанного варианта лечения, включающего наложение экстраинтракраниального анастомоза и имплантацию костномозговых клеток (группа 1), и стереотаксического

введения клеток (группа 2) показало, что указанные варианты терапии характеризовались сходным эффектом в отношении снижения спастичности в паретичных конечностях и увеличения степени функциональной независимости (таблица). Частота встречаемости пациентов со снижением степени пареза после проведения терапии в анализируемых группах также значимо не различалась. Аналогичная положительная динамика по данным ССВП и ТКМС

регистрировалась приблизительно с одинаковой частотой.

Поскольку позитивный эффект отмечался как при сочетанном лечении, так и при изолированной имплантации костномозговых клеток, можно полагать, что ослабление неврологического дефицита обусловлено не только эффектом шунтирования, но и эффектом имплантированных клеток.

Эффективность коррекции неврологического дефицита в группах больных с имплантацией костномозговых клеток во время наложения экстраинтракраниального анастомоза и путем стереотаксического введения

Параметр	Шунтирование и имплантация костномозговых клеток		Стереотаксическая имплантация костномозговых клеток	
	До имплантации	Через 3–6 мес	До имплантации	Через 3–6 мес
Балл по шкале Ashworth	3,00 ± 0,24	2,00 ± 0,24	3,40 ± 0,24	2,40 ± 0,24
Сумма баллов по шкале Бартела	50,0 ± 6,8	66,0 ± 7,1	55,0 ± 7,9	70,0 ± 6,0
Снижение степени пареза, % (абс.)	—	70,5 (12 ИЗ 17)	—	50 (5 ИЗ 10)
Положительная динамика по ССВП, % (абс.)	—	64,7 (11 ИЗ 17)	—	50 (5 ИЗ 10)
Положительная динамика по ТКМС, % (абс.)	—	58,8 (10 ИЗ 17)	—	50 (5 ИЗ 10)

Полученные в целом данные демонстрируют положительную неврологическую динамику в послеоперационном периоде в виде уменьшения спастичности, а также степени выраженности пареза у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

Для иллюстрации изложенного ниже приведены два клинических примера.

**Пример 1.** Больной С., 30 лет. Диагноз при поступлении: поздний восстановительный период после ОНМК по геморрагическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии. Левосторонний гемипарез. Эписиндром.

Анамнез: в августе 2001 г. на фоне высоких цифр артериального давления произошло ОНМК по геморрагическому типу. Был госпитализирован в неврологическое отделение г. Экибастуза. В последние 12 мес отмечает отсутствие динамики в восстановлении силы в паретичных конечностях.

Дата поступления: 28.04.2003 г.

Дата операции: 20.05.2003 г. Выполнены: 1) трепанобиопсия и получение аспирата костного мозга из крыла подвздошной кости; 2) аутоло-

гичная трансплантация костномозговых стволовых клеток в область постгеморрагической кисты и перифокально под нейронавигационным контролем.

Неврологический статус до операции: уровень сознания 14 баллов по шкале Глазго. Элементы моторной афазии. Брадилалия. Левосторонняя нижнелицевая асимметрия (парез по центральному типу VII ЧМН слева). Девияция языка влево (парез по центральному типу XII ЧМН слева). Грубый левосторонний гемипарез: сила в левой кисти 0–1 балл, сила сгибателей, разгибателей предплечья – 2 балла; сила сгибателей, разгибателей голени – 3 балла; сила в стопе – 3 балла. Левосторонняя гемигипестезия. Патологические симптомы: симптомы Бабинского, Россолимо слева положительные. Брюшные рефлексы: D > S.

Неврологический статус через 6 мес после операции: уровень сознания 15 баллов по шкале Глазго. Адекватен, ориентирован. Зрачки обычной формы и размера, D = S, фотореакции живые. Легкая левосторонняя нижнелицевая асимметрия (парез по центральному типу VII ЧМН

слева). Язык по средней линии. Умеренный левосторонний гемипарез: сила в левой кисти — 2 балла; сила сгибателей, разгибателей предплечья — 3 балла, сила сгибателей, разгибателей голени — 4 балла, сила разгибателей стопы — 3 балла, сгибателей стопы — 4 балла. Отмечается положительная динамика в виде уменьшения спастичности в левых конечностях. Симптомы Бабинского, Россолимо слева положительные. Левосторонняя гемигипостезия. Нарушений функции тазовых органов, менингеальной симптоматики не выявлено.

Среди динамических изменений в неврологическом статусе следует отметить уменьшение выраженности афатических расстройств, уменьшение спастичности в паретичных конечностях, а также нарастание силы в дистальных отделах паретичных конечностей.

Результаты нейровизуализационного исследования (РКТ головного мозга с контрастным усилением от 30.04.2003 г. (на момент поступления)): в подкорковых структурах правой теменной доли визуализируется постгеморрагическая киста размером  $24 \times 20 \times 20$  мм ( $9,6 \text{ см}^3$ ).

РКТ головного мозга с контрастным усилением от 21.08.2003 г. (через 3 мес после аутологичной трансплантации костномозговых стволовых клеток): в подкорковых структурах правой теменной доли сохраняется постгеморрагическая киста щелевидной формы размером  $20 \times 7,7 \times 20$  мм ( $3,1 \text{ см}^3$ , т.е. уменьшение полости кисты по сравнению с исходным объемом более чем в 3 раза).

Результаты нейрофизиологического исследования: по данным транскраниальной магнитной стимуляции — положительная динамика в виде уменьшения времени центрального проведения по двигательным проводникам. По данным соматосенсорных вызванных потенциалов — уменьшение времени центрального проведения по сенсорным проводникам в подкорковых отделах справа с признаками улучшения трофики этого участка.

**Пример 2.** Больной П., 67 лет. Диагноз при поступлении: ранний восстановительный период после ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии. Двусторонняя

окклюзия ВСА, стеноз базилярной артерии. Моторная, амнестическая афазия. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III степени, риск IV, частая предсердная экстрасистолия, НК — 0.

Дата ОНМК: 25.12.2002 г.

Дата поступления: 16.01.2003 г.

Дата операции: 07.02.2003 г. Выполнено: 1) трепанобиопсия и получение аспирата костного мозга из крыла подвздошной кости; 2) наложение экстраинтракраниального микроанастомоза (ЭИКМА) слева; 3) аутологичная трансплантация костномозговых стволовых клеток в проекции ишемического очага в лобной доле.

Неврологический статус до операции: уровень сознания 14 баллов по шкале Глазго. Амнестическая, моторная афазия. Зрачки обычной формы и размера,  $D = S$ , фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Центральный парез правого лицевого нерва, язык по средней линии. Сухожильные рефлексы с рук, ног оживлены справа по пирамидному типу,  $D \geq S$ . Тонус в правых конечностях повышен по пирамидному типу. Легкий правосторонний гемипарез до 4 баллов. Симптом Бабинского, Россолимо справа. Нарушений чувствительности, менингеальной симптоматики, нарушения функции тазовых органов не выявлено.

Неврологический статус через 12 мес после операции: уровень сознания 15 баллов по шкале Глазго. Элементы амнестической, моторной афазии. Зрачки обычной формы и размера,  $D = S$ , фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное, язык по средней линии. Сухожильные рефлексы с рук, ног оживлены справа,  $D \geq S$ . Тонус в конечностях нормальный. Силовых парезов, патологических знаков, нарушений чувствительности, менингеальной симптоматики, нарушений функции тазовых органов не выявлено.

Среди динамических изменений в неврологическом статусе следует отметить уменьшение выраженности афатических расстройств, исчезновение патологического пирамидного тонуса в правых конечностях, а также полное восстановление силы в правых конечностях.

Результаты нейровизуализационного исследования (МРТ головного мозга от 25.01.2003 г. (через 1 мес после ОНМК, до операции ауто-трансплантации костномозговых стволовых клеток)): слева в лобной доле (в области средних и нижней извилин) визуализируется обширный ишемический очаг (повышенной плотности на T<sub>2</sub>-взвешенных и пониженной плотности на T<sub>1</sub>-взвешенных) с нечеткими неровными контурами размером 2,9 × 5,2 × 4,3 см, неправильной формы, неоднородный по структуре. В белом веществе левых лобной и теменной долей (локализованы на уровне тел боковых желудочков) выявлены очаги (с тенденцией к слиянию) размером до 1,6 см, общий размер очагов 1,7 × 4,2 × 2,5 см, очаги расположены паравентрикулярно (повышенной плотности на T<sub>2</sub>-взвешенных и пониженной плотности на T<sub>1</sub>-взвешенных).

МРТ головного мозга от 26.02.2004 г. (через 12 мес после аутологичной трансплантации костномозговых стволовых клеток): визуализируется постишемическая киста левой лобно-теменной области с четкими неровными контурами размером 3,3 × 3,2 × 4,2 см.

Примечание: за время после ауто-трансплантации костномозговых стволовых клеток не отмечается отрицательной динамики в виде увеличения зоны ишемического поражения за счет зоны пенумбры.

Транскраниальное доплеровское сканирование церебральных сосудов от 21.02.2004 г. (через 12 мес после аутологичной трансплантации костномозговых стволовых клеток): в сравнении с транскраниальным доплеровским сканированием церебральных сосудов от 24.01.2003 г. отмечается значительная положительная динамика в виде увеличения линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии и передней мозговой артерии обеих гемисфер. Сохраняется компенсаторная гиперперфузия кровотока обеих задних мозговых артерий с тенденцией к нормализации скоростных параметров кровотока. Определяется диффузное снижение сосудистого сопротивления в мозговых артериях. На глубине 33–38 мм слева методом цветного картирования визуализируется участок экстраинтра-

краниального микроанастомоза с линейной скоростью кровотока до 34 см/с.

По результатам нейрофизиологического исследования выявлено уменьшение времени центрального проведения по двигательным проводникам и сенсорным проводникам в подкорковых отделах.

Таким образом, имплантация аутологичных костномозговых клеток позволяет добиться значимого снижения неврологического дефицита у больных в раннем или резидуальном периоде после перенесенного церебрального инсульта. При этом предложенный способ лечения является хорошо переносимым и не вызывает развития каких-либо побочных или токсических реакций.

Учитывая ограниченное количество пациентов, включенных в клиническое испытание, полученные предварительные результаты тем не менее требуют проведения дальнейших клинических испытаний по изучению эффективности применения аутологичной трансплантации стволовых клеток в лечении церебрального инсульта.

## Заключение

Полученные *in vitro* и *in vivo* данные свидетельствуют о способности костномозговых клеток дифференцироваться в нейрональном направлении, что позволяет предполагать участие СК в процессах репарации нервной ткани. Подтверждением тому служат данные о мобилизации СК костного мозга в условиях повреждения органов и тканей. Аналогичные процессы наблюдаются и при остром нарушении мозгового кровообращения. Так, В. Hennemann и соавт., исследуя больных с ишемическим инсультом на 1-е и 7-е сут, показали, что количество CD34<sup>+</sup>-клеток и колониеобразующих единиц в периферической крови существенно увеличивается к исходу 7 дней после ОНМК [12]. Поэтому стратегии применения стволовых клеток рассматриваются как один из новых подходов в лечении последствий церебрального инсульта [5, 10, 11].

Несмотря на многочисленные экспериментальные исследования СК в моделях инсульта

на животных, клинические испытания у человека до настоящего времени ограничены единичными исследованиями. Применение СК обсуждается в виде двух потенциальных стратегий — мобилизация СК из костного мозга с помощью колониестимулирующих факторов и непосредственное выделение СК из костного мозга с последующим их введением. W. Shyu и соавт. провели рандомизированное слепое контролируемое исследование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) в группе 10 пациентов с острым церебральным инсультом. Данный цитокин наряду с противовоспалительным и нейропротективным эффектами индуцирует выход (мобилизацию) СК из костного мозга. Исследования показали безопасность G-CSF и более выраженную положительную динамику в неврологическом статусе пациентов, получивших терапию G-CSF, по сравнению с группой больных, которым проводилось стандартное лечение [20].

Второй подход был недавно апробирован корейскими исследователями, которые оценили эффект мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) в лечении больных в резидуальном периоде ИИ. В этом исследовании 5 пациентам с ИИ в основной группе вводили внутривенно аутологичные костномозговые ММСК в дозе  $1 \cdot 10^8$  клеток. Клеточная терапия не сопровождалась развитием каких-либо побочных реакций и приводила к более выраженному снижению неврологического дефицита по сравнению с контрольной группой (25 человек), пациенты которой получали стандартную терапию [4, 13].

Проведенные исследования впервые продемонстрировали отсутствие побочных эффектов и хорошую переносимость аутологичных костномозговых клеток при их интрацеребральном введении больным с ОНМК в резидуальном периоде. При этом полученные результаты являются еще одним шагом на пути осмысления возможностей применения СК с целью стимуляции репаративных процессов в нервной ткани.

#### Литература

1. Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С., Се-

- мин Г.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. СПб.: «Гиппократ», 1998. 168 с.
2. Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 326 с.
  3. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Останин А.А. и др. Способ лечения инсульта: Патент на изобретение 2283121 РФ, приоритет от 29.11.2004 г.
  4. Bang O.Y., Lee J.S., Lee P.H., Lee G. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients // *Annals of Neurology*. 2005. V. 57. P. 874—882
  5. Chang Y.C., Shyu W.C., Lin S.Z., Li H. Regenerative therapy for stroke // *Cell Transplant*. 2007. V. 16 (2). P. 171—181
  6. Chen J., Li Y., Wang L et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats // *Stroke*. 2001. V. 32. P. 1005—1011.
  7. Chen J., Zhang Z., Li Y. et al. Intravenous administration of human bone marrow stromal cells induces angiogenesis in the ischemic boundary zone after stroke in rats // *Circulation research*. 2003. V. 92. P. 692—698.
  8. Chen Q., Long Y., Yuan X. et al. Protective effect of bone marrow stromal cell transplantation in injured rodent brain: synthesis of neurotrophic factors // *J. Neurosci Res*. 2005.V. 80.P. 611—618.
  9. Corti S., Locatelli F., Strazzer S. et al. Neuronal Generation from Somatic Stem Cells: Current Knowledge and Perspectives on the Treatment of Acquired and Degenerative Central Nervous System Disorders // *Current Gene Therapy*. 2003. V. 3. P. 247—272.
  10. Ding D.C., Shyu W.C., Lin S.Z., Li H. Current concepts in adult stem cell therapy for stroke // *Curr. Med. Chem*. 2006. V. 13 (29). P. 3565—3574.
  11. Haas S., Weidner N., Winkler J. Adult stem cell therapy in stroke // *Current Opinion in Neurology*. 2005. V. 18. P. 59—64.
  12. Hennemann B., Ickenstein G., Sauerbruch S. et al. Mobilization of CD34<sup>+</sup> hematopoietic cells, colony-forming cells and long-term culture-initiating cells into the peripheral blood of patients with an acute cerebral ischemic insult // *Cytotherapy*. 2008. V. 10. P. 303—311.
  13. Jeun S.-S. Clinical application of mesenchymal stem cells for CNS disease. 5th Catholic International Stem Cell Symposium Proceedings. Seoul, Korea, 2007. P. 48—49.
  14. Kim B.J., Seo J.H., Bubien J.K., Oh Y.S. Differentiation of adult bone marrow stem cells into neuroprogenitor cells *in vitro* // *Neuroreport*. 2002. V. 13. P. 1185—1188.
  15. Korbling M., Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair — a new therapeutic concept? // *N. Engl. J. Med*. 2003. V. 349. P. 570—582.
  16. Li Y., Chen J., Wang L. et al. Treatment of stroke in rat with intracarotid administration of marrow stromal cells // *Neurology*. 2001. V. 56. P. 1666—1672.
  17. Mahmood A., Lu D., Chopp M. Intravenous administration of marrow stromal cells (MSCs) increases the expression of growth factors in rat brain after traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. 2004. V. 21. P. 33—39.
  18. Mezey E., Chandross K.J., Harta G. et al. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated *in vivo* from bone marrow // *Science*. 2000. V. 290. P. 1779—1782.
  19. Parr A.M., Tator C.H., Keating A. Bone-marrow-derived mesenchymal stromal cells for the repair of central nervous system injury // *Bone marrowtransplantation*. 2007. V. 40. P. 609—619.
  20. Shyu W.C., Lin S.Z., Lee C.C. et al. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial // *CMAJ*. 2006. V. 174. P. 927—933.
  21. Taguchi A., Soma T., Tanaka H. et al. Administration of CD34<sup>+</sup> cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a

---

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

### Предлагаем вам подписаться на наш журнал с любого номера

В 2008 году стоимость подписки на полугодие — 1000 рублей, на год — 2000 рублей.

**Как оформить подписку на журнал «Бюллетень сибирской медицины»**

**На почте во всех отделениях связи**

Подписной индекс **46319** в каталоге агентства Роспечати «Газеты и журналы 2008, 2-е полугодие».

**В редакции**

- Без почтовых наценок.
- С любого месяца.
- Со своего рабочего места.

По телефону (3822) 51-57-08; факс (3822) 51-53-15.

На сайте <http://bulletin.tomsk.ru>

Если вы являетесь автором публикаций или хотите приобрести наш журнал, он будет выслан вам наложенным платежом при заполнении заявки. Стоимость приобретения одного номера 400 рублей.

Заявку на приобретение журнала нужно выслать по адресу редакции:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета.

Редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины».

Тел. (8-3822) 51-57-08. E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)