

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ НЕЙРОТРАНСПЛАНТАЦИЯ — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*М.В. Узрюмов, чл.-корр. РАН, профессор,
Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,
Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН*

Актуальность проблемы нейротрансплантации

С незапамятных времен мечтой человечества было получить возможность замены стареющих или патологически измененных органов и тканей на новые — активно функционирующие. Это должно было привести к исцелению от недугов и продлению полноценной жизни человека. Последовательные исследования этой проблемы, начатые в золотой век экспериментальной биологии (XIX век), бурно развиваются в настоящее время, что привело к формированию науки трансплантологии и ее многочисленных ответвлений в соответствии с пересаживаемыми органами и тканями. Каждая из ветвей трансплантологии развивается скачкообразно, что обусловлено многими объективными и субъективными факторами — начиная от накопленного опыта в смежных экспериментальных и клинических областях и кончая социальным интересом, определяющим уровень финансирования исследований. Колоссальные успехи, достигнутые в области пересадки кожи, почек, сердца, роговицы глаза и эндокринных желез, позволили сделать многие операции рутинными [Cerilli, 1988; Catto, 1989; Van Schilfgaarde, Hardy, 1989; Терских, Васильев, 1995; Шумаков и др., 1995; Gosden, Aubard, 1996]. Автору этой статьи уже семь лет назад посчастливилось быть свидетелем одной из первых в мире трансплантаций человеку одномоментно нескольких жизненно важных органов — сердца, легких и печени. Операция была проведена в одном из центральных парижских медицинских центров — *Hopital Pitie-Salpetrier*.

Трансплантацию следует рассматривать как единую проблему независимо от пересаживаемых органов и тканей, поскольку она решает общие задачи, важнейшая из которых — преодоление отторжения тканей донора организмом реципиента в результате иммунной несовместимости. С другой стороны, трансплантация конкретных органов и тканей закономерно выделяется в самостоятельные направления, т.к. при этом решаются специфические задачи, определяющиеся топографическими особенностями органов и тканей, их клеточным составом и самое главное — локальным химическим составом микроокружения пересаживаемых объектов. Именно физиологически активные вещества микроокружения, или, как их образно называют в зарубежной литературе, сигнальные моле-

кулы, определяют реализацию генетической программы пересаживаемых клеток.

С конца 80-х годов внимание нейрохирургов, неврологов и нейробиологов привлечено к пересадке нервной ткани с целью замещения погибших нейронов. Гибель (дегенерация) нейронов происходит постепенно в течение жизни человека во всех отделах нервной системы, причем иногда этот процесс локально активизируется. Это приводит к развитию так называемых нейродегенеративных заболеваний, клиническое проявление которых заключается в выпадении функции, обеспечиваемой утраченными нейронами. Наиболее широко распространенными и тяжелыми заболеваниями являются болезнь Альцгеймера (старческое слабоумие) и болезнь Паркинсона, которые развиваются преимущественно в пожилом возрасте и приводят к инвалидизации и деградации личности больного [Pogarell, Oertel, 1999; Puglielli, Kovacs, 2001]. Существующие традиционные методы лечения не обеспечивают полного выздоровления, а в лучшем случае лишь временно облегчают страдания больного.

История развития нейротрансплантологии

Идея нейротрансплантации принадлежит американскому ученому В.Г. Томпсону, который более ста лет назад предпринял первую, но безуспешную попытку пересадки нервной ткани в эксперименте от взрослого донора к взрослому реципиенту. Лишь спустя тридцать лет американским исследователям впервые удалось добиться приживания нервной ткани, причем в этом случае трансплантацию проводили от новорожденного животного в мозг молодого животного-реципиента. Прошло еще полвека, прежде чем стали вырисовываться перспективы использования трансплантации нервной ткани в фундаментальных исследованиях и в лечебных целях [Björklund, Stenevi, 1985]. И, наконец, в последние двадцать лет разработаны теоретические основы нейротрансплантации и проведены ее клинические испытания.

Первым важным результатом нейротрансплантологии, полученным в эксперименте, явилось определение оптимальных условий для приживания нервной ткани донора в мозге реципиента. Оказалось, что для обеспечения высокой выживаемости нейронов и установления их связей с мозгом реципиента необходимо использовать эмбриональную нервную ткань, полученную сразу же после “рождения” нейронов. Это объясняется тем, что на начальной стадии развития

(дифференцировки) нейроны лишены отростков, а поэтому их механическое повреждение при выделении из ткани в виде суспензии минимально. Кроме того, малодифференцированные нейроны обладают максимальной способностью к развитию отростков и установлению адекватных связей с мозгом реципиента, вовлекаясь в регуляцию его функций [Dunnett, 1991].

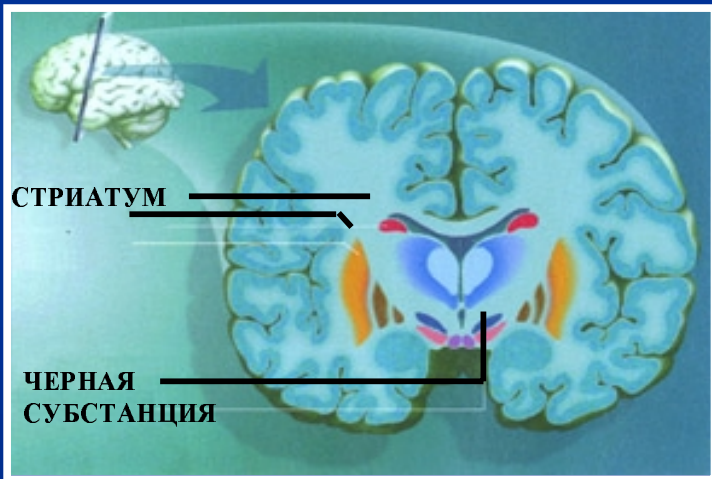
Дальнейшие исследования показали, что выживаемость нейронов в мозге реципиента определяется не только возрастом донора нервной ткани, но и способом приготовления трансплантируемого материала. В качестве трансплантатов используют суспензии клеток, культуру клеток и небольшие кусочки эмбриональной нервной ткани, причем предпочтение отдается клеточной суспензии [Dunnett, 1991]. Проявление важнейших функциональных особенностей пересаженного нейрона в процессе реализации его генетической программы в значительной степени определяется набором физиологически активных веществ в окружающей межклеточной среде, специфическим для каждого отдела мозга. Эмбриональные нейроны, пересаженные в те же отделы мозга взрослого реципиента, из которых они были взяты у плодов, способны к нормальному развитию и установлению связей с мозгом реципиента [Dunnett, 1991; Отеллин, 1999].

Первые успехи в экспериментальной нейротрансплантологии, отмеченные выше, позволили поставить новую задачу — использовать пересадку нервной ткани при очаговых патологических процессах с целью восстановления морфофункциональной организации пострадавших участков мозга. Последующий опыт работы специально созданных в 80—90-е годы прошлого столетия Европейской и других международных программ по нейротрансплантации показал, что внедрению этого подхода в клинику должны предшествовать многолетние исследования широкого круга специалистов — нейробиологов, нейрохирургов, неврологов, иммунологов, физиологов, психологов и психиатров. Эти коллективы должны решить следующие задачи: а) выбор неврологической патологии, обусловленной локальным дефицитом нейротрансмиттеров — химических веществ, обеспечивающих передачу информации от нейрона к нейрону — в результате дегенерации синтезирующих их нейронов; б) создание экспериментальной модели выбранной патологии, т.е. локального дефицита нейротрансмиттеров путем разрушения соответствующих нейронов мозга у животных; в) получение в эксперименте длительного терапевтического (лечебного) эффекта пересадки эмбриональных нейронов животного в пораженный участок мозга животного-реципиента того же вида (аллотрансплантация); г) получение длительного терапевтического эффекта пересадки эмбриональных нейронов человека в пораженный участок мозга животного-реципиента (гетеротрансплантация) [Langston et al., 1992]. При этом должны быть получены доказательства того, что трансплантированные нейроны не отторгаются, претерпевают нормальное развитие и включаются в

регуляцию утраченной функции реципиента. Только после демонстрации высокой терапевтической эффективности трансплантации в эксперименте зарубежные национальные компетентные организации дают разрешение на осуществление ограниченного числа операций на человеке. (В нашей стране правовая основа нейротрансплантации до сих пор в полной мере не регламентирована.) В этой ситуации особое внимание уделяется проведению комплексного обследования больного в течение длительного времени до операции (не менее полугода) и без ограничения во времени после операции, что позволяет дать объективную оценку дифференцировки трансплантированных нейронов и их терапевтической эффективности [Langston et al., 1992].

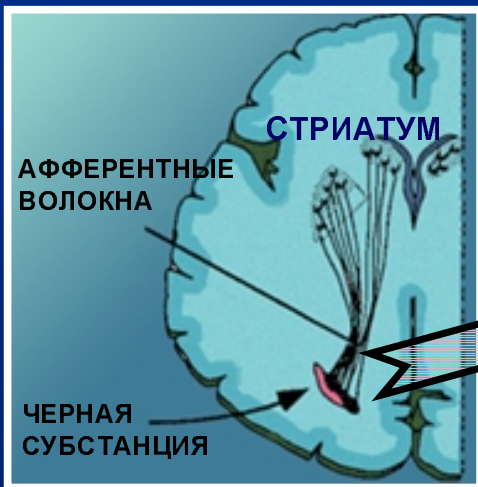
Как упоминалось выше, наиболее перспективной “мишенью” для нейротрансплантации являются нейродегенеративные заболевания, патогенез которых определяется спонтанной гибелью строго определенных популяций нейронов, синтезирующих хорошо изученные нейротрансмиттеры. Дегенерация нейронов приводит к локальному дефициту нейротрансмиттеров и вследствие этого к нарушению регуляции соответствующих соматических функций. Классическим примером является болезнь Паркинсона, которая развивается в результате гибели нейронов так называемой nigrostriatalной системы мозга (**рис. 1**), синтезирующих один из важнейших и хорошо изученных нейротрансмиттеров — дофамин. Возникающий при этом дефицит дофамина приводит к драматическим нарушениям двигательной активности больного [Agid, 1991; Pogarell, Oertel, 1999]. Поскольку традиционные медикаментозные и хирургические методы лечения болезни Паркинсона (фармакотерапия ДОФА-содержащими препаратами, VL-таламотомия, паллидотомия) не приводят к полному выздоровлению больных, а лишь временно облегчают их страдания, была предложена идея замещения дегенеровавших дофаминергических нейронов больного гомологичными нейронами плодов человека. Помимо указанного специфического влияния — восполнения дефицита определенных нейротрансмиттеров, эмбриональная нервная ткань донора, вероятно, оказывает и неспецифическое благотворное влияние в очаге поражения мозга реципиента за счет усиленной продукции так называемых ростовых или нейротрофических факторов, стимулирующих локальные восстановительные процессы [Giacobini MaiBritt, 1993]. С этой точки зрения нейротрансплантация могла бы быть полезной при травме спинного мозга, ишемии, эпилепсии, детском церебральном параличе и ряде других заболеваний, что отчасти начинает уже реализовываться [Полежаев и др., 1993].

Несмотря на кажущуюся простоту поставленных задач, прошли годы, прежде чем удалось приступить к клиническим испытаниям нейротрансплантации в лечении болезни Паркинсона. На первом этапе было осуществлено моделирование этого заболевания на крысах путем введения в черную субстанцию нейро-



Нигростриатная система, ответственная за нервную регуляцию двигательной активности, образована дофаминергическими нейронами черной субстанции. Отростки этих нейронов объединяются в единый пучок (=афферентные волокна), оканчивающийся в стриатуме, где и выделяется специфический для этой системы нейротрансмиттер — дофамин. Гибель дофаминергической черной субстанции сопровождается потерей афферентных волокон и дефицитом дофамина в стриатуме, что и является основной причиной развития болезни Паркинсона.

Норма



Болезнь Паркинсона

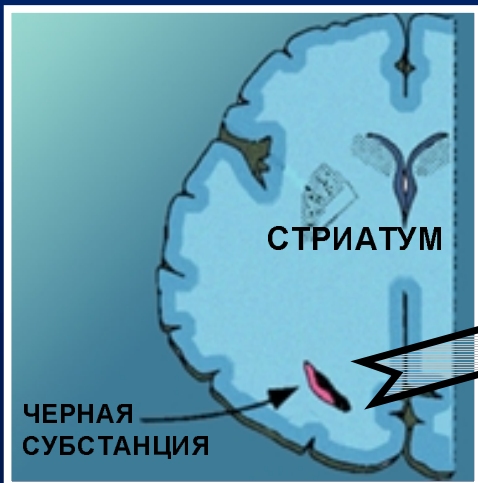


Рис. 1. Нигростриатная система человека
(P. Damier and P. Brachet, 2000)

токсина — 6-гидроксидофамина (6-ОНДА), вызывающего избирательно гибель дофаминергических нейронов (рис. 2) [Björklund, 1992]. Возникающий при этом в стриатуме дефицит дофамина приводил к непроизвольному вращению животных. Результат пересадки эмбриональных дофаминергических нейронов в стриатум крыс с дефицитом дофамина превзошел все ожидания — по мере дифференцировки нейронов донора и установления их связей с мозгом реципиента произошло полное и длительное восстановление нормальной двигательной активности (рис. 2). В дальнейшем такой же эффект наблюдался при трансплантации дофаминергических нейронов плодов человека, полученных в результате абортов, в мозг крыс с дефицитом дофамина [Björklund, 1992]. И, наконец, аналогичные эксперименты на обезьянах подтвердили высокую эффективность пересадки дофаминергических нейронов в коррекции нарушений двигательной активности [Olanow et al., 1997].

Внедрение нейротрансплантации в медицинскую практику

Высокая физиологическая эффективность нейротрансплантации в эксперименте позволила рекомендовать этот подход для клинических испытаний. Хотя единичные операции на человеке были проведены уже в конце 80-х годов, основные результаты получены в 90-е годы в значительной степени благодаря объединению усилий специалистов из развитых европейских стран и США в рамках международных программ. В начале 90-х годов была сформирована Европейская программа по клинической нейротрансплантации (Network European CNS Transplantation and Restoration — NECTAR), в которую вошла Российская межведомственная научно-исследовательская группа, созданная по инициативе руководителя Европейской программы члена шведской Королевской академии наук А. Бьеркклунда, директора Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН академика А.Н. Конавалова и автора статьи. В состав этой группы, финансируемой Государственной научно-технической программой “Здоровье населения России” ГКНТ (руководитель — академик РАМН А.Г. Чучалин), вошли высококвалифицированные нейробиологи, нейрохирурги, неврологи, акушеры-гинекологи, физиологи, иммунологи, психологи и психиатры из 8 научно-исследовательских институтов Российской академии наук, Российской академии медицинских наук, Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В основу работы Европейской программы и ее Российского филиала было положено несколько принципов [Langston et al., 1992]. Первый предполагает крайнюю ограниченность числа операций на человеке, учитывая их экспериментальный характер. Второй обязывает к осуществлению подбора больных, комплексного предоперационного и послеоперационного обследования и самой операции по одному для всех

участников программы протоколу. Это дало уникальную возможность обобщения большого клинического материала в рамках Европейской программы при минимальном количестве операций, проведенных в каждой стране. Неврологические и физиологические обследования, включающие количественные двигательные тесты, позволили вычленив клинический эффект нейротрансплантации. Функциональная активность пересаженных дофаминергических нейронов в мозг больного-реципиента оценивалась с помощью нетравмирующего метода — позитронно-эмиссионной томографии, который позволяет определить скорость синтеза дофамина и чувствительность к нему нейронмишеней в nigrostriatной системе мозга по включению радиоактивно меченных предшественника дофамина — L-ДОФА и лигандов рецепторов к дофамину [Olanow et al., 1997; Отеллин, 1999; Ugrumov, 2001]. К сожалению, такое обследование до сих пор не представляется возможным в России, главным образом по финансовым соображениям. Третий принцип регламентирует получение и использование эмбриональной нервной ткани человека в соответствии с этическими нормами, сформулированными национальными и международными этическими комитетами западноевропейских стран и США [Boer, 1994]: а) эмбриональный материал может быть получен только в результате обычных абортов (не по медицинским показаниям) при сроках не более 12 недель при гарантированном отсутствии осложнений у женщин-доноров; б) для трансплантации может быть использован материал только от умерших плодов (показатель — остановка работы сердца) и только небольшая часть нервной ткани мозга (рис. 3) с тем, чтобы при ее пересадке исключить возможность вмешательства в сферу высшей нервной деятельности больного; в) отсутствие материальной заинтересованности медицинского персонала и женщин-доноров в проведении операции и некоторые другие. И, наконец, четвертый принцип предполагает обсуждение клинических результатов каждой национальной группы на ежегодной сессии Европейской программы, что позволяет контролировать ход ее выполнения и обмениваться текущей информацией. Указанные принципы направлены, с одной стороны, на сведение к минимуму вероятности осложнений у женщин-доноров в процессе взятия эмбрионального материала и у больных в результате нейротрансплантации, а с другой — на получение максимальной по объему и объективной по качеству информации о лечебном эффекте пересаженной нервной ткани.

В отличие от обычных нейрохирургических операций, нейротрансплантация представляет собой многогранную технологию, которая может быть реализована только с привлечением широкого круга специалистов медико-биологического профиля. Первоначально нейробиологами было показано, что оптимальный период взятия нервной ткани плодов человека соответствует 6—9 неделям развития, т.е. времени образования дофаминергических нейронов [Ugrumov,



Рис. 2. Экспериментальная модель болезни Паркинсона и её коррекция с помощью нейротрансплантации (Björklund, 1992)

2001], что совпадает со сроками проведения аборт. Однако уже на этом раннем этапе клетки нервной ткани вырабатывают антигены гистосовместимости — белки, запускающие процесс иммунного отторжения в организме реципиента [Borlongan et al., 1996; Шумаков, Тоневицкий, 2000]. Этим обуславливается целесообразность иммуносупрессорной терапии, которую следует проводить, по крайней мере, до восстановления поврежденного во время операции гемато-энцефалического барьера, предотвращающего проникновение белков и клеточных элементов крови в нормальных условиях [Ugrumov, 2001].

К настоящему времени в рамках международных программ, включая Российскую группу Европейской программы, накоплен довольно большой клинический опыт по использованию нейротрансплантации при болезни Паркинсона — более двухсот больных [Угрюмов и др., 1996; Olanow et al., 1997; Lindvall, 1998]. Кроме того, начаты операции при других нейродегенеративных заболеваниях центральной нервной системы, например, при хорее Гентингтона, а также при эпилепсии и травме спинного мозга. Опыт, накопленный при лечении болезни Паркинсона, показал, что односторонняя нейротрансплантация практически не сопровождается осложнениями и у ряда больных приводит к: а) улучшению общего состояния; б) улучшению двигательной активности в конечностях, в большей степени со стороны, противоположной оперативному вмешательству; в) повышению эффективности фармакотерапии традиционными ДОФА-содержащими препаратами — снижению их дозы и увеличению продолжительности действия [Lindvall, 1991, 1998; Ugrumov, 2001]. По данным неврологического и физиологического обследований, положительная динамика обычно нарастает в течение первых 3—6 месяцев после операции, т.е. в период развития пересаженных нейронов и установления их связей с мозгом больного. Это хорошо согласуется с данными позитронно-эмиссионной томографии об одновременном усилении синтеза дофамина в трансплантате [Olanow et al., 1997]. Однако время проявления положительного клинического эффекта, как правило, ограничено тремя-пятью годами [Ugrumov, 2001].

Одной из важнейших причин ограниченного во времени терапевтического эффекта нейротрансплантации является постепенная дегенерация 90% трансплантированных нейронов в мозге реципиента [Dunnett, 1991]. Это можно объяснить отсутствием в мозге взрослого реципиента микросреды, необходимой для выживания и нормального развития нейронов, например, отсутствием определенного спектра так называемых ростовых нейротрофических факторов эмбрионального или плацентарного происхождения, которые стимулируют развитие нейронов и предотвращают их гибель. Не исключено также, что даже при аллотрансплантации пересаженные эмбриональные нейроны со временем могут отторгаться реципиентом. Для этого предположения имеются серьезные основания. Так,

клетки нервной ткани зародышей человека уже в возрасте 6—9 недель синтезируют антигены гистосовместимости, запускающие процесс отторжения. Кроме того, стереотаксическое введение канюли с клеточной суспензией в мозг больного во время нейрохирургической операции (рис. 4) приводит к механическому повреждению кровеносных сосудов, а следовательно, и к временному нарушению гемато-энцефалического барьера, который становится высокопроницаемым не только для антител, но и для активированных лимфоцитов, ответственных за отторжение трансплантата [Borlongan et al., 1996]. Тем не менее вопрос о необходимости профилактики отторжения трансплантата в мозге реципиента до сих пор остается нерешенным. Одни специалисты считают, что наличие гемато-энцефалического барьера позволяет отказаться от иммуносупрессорной терапии, другие ее проводят без ограничения во времени и в таком же объеме, как и при трансплантации внутренних органов. Чаще всего иммуносупрессорную терапию осуществляют в течение полугода после операции, т.е. в тот период, когда полностью восстанавливается гемато-энцефалический барьер, а также происходит развитие эмбриональных нейронов и их интеграция с мозгом реципиента [Olanow et al., 1997].

Подводя итоги современного состояния проблемы использования нейротрансплантации в лечении нейродегенеративных заболеваний, можно констатировать, что, хотя эта новая технология является многообещающей и в ее разработку на Западе уже вложены и продолжают вкладываться огромные средства, до сих пор получены довольно скромные клинические результаты, не позволяющие пока рекомендовать этот подход для широкого внедрения в лечебную практику. Важнейшей причиной является то, что в ряде случаев операция приводит лишь к кратковременному и весьма незначительному улучшению состояния больного. Поэтому даже в ведущих зарубежных клиниках, последовательно разрабатывающих этот подход в течение многих лет, число оперированных больных до сих пор не превышает двадцати. В связи с этим вызывает недоумение тот факт, что в ряде клиник России и ближнего зарубежья в условиях более низкого материально-технического обеспечения счет оперированных больных ведется на десятки и даже сотни. При этом наряду с операциями, получившими экспериментальное обоснование, проводятся и операции, не имеющие под собой серьезной научной базы и даже плохо согласующиеся по своей идеологии со здравым смыслом. К таким операциям, например, относятся подкожные или внутримышечные инъекции эмбриональных нейронов с целью лечения эпилепсии, болезни Дауна и ряда других заболеваний. Совершенно очевидно, что в этом случае ни трансплантируемые нейроны, ни даже вырабатываемые ими нейротрансмиттеры и ростовые нейротрофические факторы не могут достигнуть мозга из-за наличия гемато-энцефалического барьера, а следовательно, и не могут оказывать специфического те-

Плоды человека получают в процессе обычного аборта под зрительным — ультразвуковым контролем (УЗИ, звездочкой обозначен плод); далее вычлняют мозг и вырезают небольшую область — черную субстанцию (пунктир), обогащенную дофаминергическими нейронами.

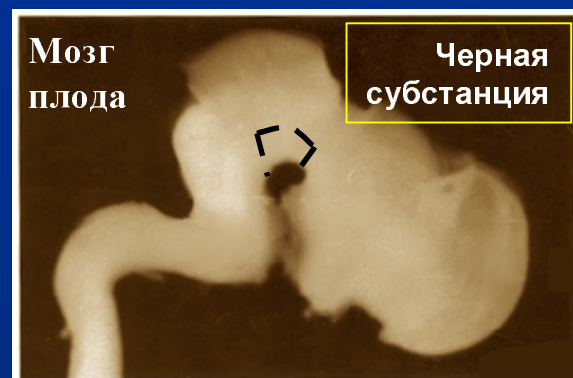
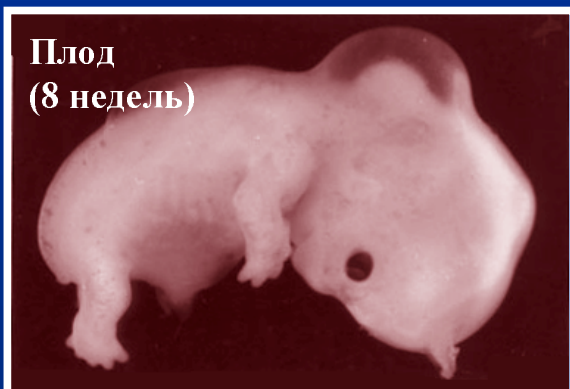
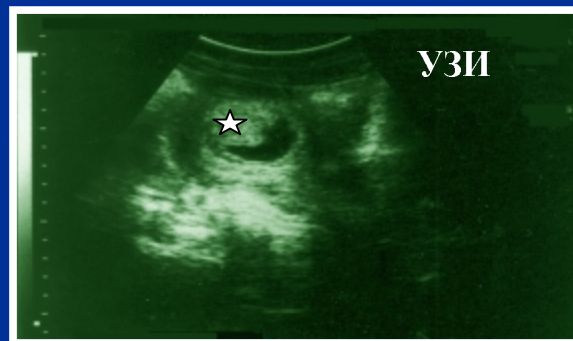


Рис. 3. Получение человеческого эмбрионального материала для нейротрансплантации

На рисунке изображены два важнейших момента клинической нейротрансплантации — приготовление суспензии нейронов (оператор — автор статьи, слева) и стереотаксическое введение этой суспензии через тонкую канюлю (наружный диаметр — 1,5 мм) по заранее рассчитанным координатам в стриатум больного (оператор — ведущий научный сотрудник Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко В.А. Шабалов, справа).



Рис. 4. Приготовление суспензии дофаминергических нейронов плодов человека и её стереотаксическое введение в стриатум реципиентов с болезнью Паркинсона

рапевтического эффекта в местах патологического очага. Подобный опыт, как правило, не выносится на обсуждение на международном уровне, а ограничивается публикациями в российских журналах и обсуждением на российских форумах. Опасность стихийного бесконтрольного распространения нейротрансплантации в России неоднократно обсуждалась в рамках Минздрава России, Российской академии наук и Российской академии медицинских наук, где экспертами ставился вопрос о необходимости создания Российской межведомственной программы (РАН, МЗ РФ, РАМН, Миннауки, отделы здравоохранения при мэриях) под руководством компетентного Координационного комитета.

Перспективы использования нейротрансплантации в клинике

Отсутствие ярких успехов в клинической нейротрансплантологии не рассматривается как дискредитация идеи замещения дегенерировавших нейронов больного развивающимися нейронами нормального донора или стимулирования восстановительных процессов в поврежденной нервной ткани больного ростовыми нейротрофическими факторами, синтезирующимися пересаживаемыми нейронами. Очевидно, еще далеко не исчерпаны возможности нейротрансплантации как клеточной терапии. Так, эффект операции может быть существенно улучшен за счет: а) повышения выживаемости и стимуляции развития трансплантируемых нейронов путем их предварительной обработки ростовыми нейротрофическими факторами; б) увеличения количества пересаживаемого материала за счет одновременного использования пяти и более плодов человека; в) осуществления поэтапной или одномоментной двусторонней трансплантации [Lindvall, 1998; Ugrumov, 2001]. Оценивая перспективы совершенствования нейротрансплантации, необходимо также иметь в виду, что будут все больше обостряться этические проблемы, связанные с использованием эмбрионального человеческого материала. Поэтому уже сейчас идет поиск альтернативных источников дофамина — по пути ксенотрансплантации эмбрионального материала, полученного от животных, в первую очередь от свиней [Шумаков, Тоневицкий, 2000].

Творческий кризис, возникший на пути использования клеточной терапии в лечении нейродегенеративных заболеваний, явился стимулом для перехода на качественно новый уровень экспериментальной разработки нейротрансплантации — сочетания клеточной терапии с модификацией генома пересаживаемых клеток [Ridet, Privat, 1995]. Одна из модификаций направлена на повышение выживаемости и стимулирование развития пересаженных нейронов в мозге реципиента. Такой эффект достигается путем введения в геном трансплантируемых нейронов генов ростовых нейротрофических факторов. Положительным побочным эффектом является включение генов ростовых нейротрофических факторов в геном нейронов реци-

пиента, что является защитой от апоптоза — генетически запрограммированной смерти — еще непогибших нейронов реципиента. Наряду с генами ростовых факторов предпринимаются попытки введения в геном недофаминаргических нейронов или даже в клетки ненейронального происхождения (фибробласты, мышечные клетки) гена тирозингидроксилазы — ключевого фермента синтеза дофамина, что приводит к увеличению синтеза предшественника дофамина — L-ДОФА [Fisher et al., 1991] и могло бы позволить снизить дозу применяемых больными ДОФА-содержащих препаратов.

Таким образом, нейротрансплантация — новый многообещающий комплексный медико-биологический подход к профилактике и лечению ряда неврологических заболеваний, развивающихся в основном в пожилом возрасте.

Список литературы

1. *Отеллин В.А.* Морфологические обоснования применения метода нейротрансплантации в клинике. Обзор // Вопросы нейрохирургии. — 1999. — № 4. — С. 32—37.
2. *Полежаев Л.В., Александрова М.А., Витвицкий В.Н., Черкасова Л.В.* Трансплантация ткани мозга в биологии и медицине. — М.: Наука, — 1993.
3. *Терских В.В., Васильев А. В.* Эпидермальные кератиноциты человека и животных. Проблемы культивирования и трансплантации. — М.: Наука, — 1995.
4. *Угрюмов М.В., Шабалов В.А., Федорова Н.В., Попов А.П., Шток В.Н., Сотникова Е.И., Меликян А.Г., Гатина Т.А., Фетисов С.О., Архипова Н.А, Булкина С.Б., Г.И. Луценко В.С.* Использование нейротрансплантации в лечении болезни Паркинсона // Вестник РАМН. — 1996. — Т. 8. — С. 40—51.
5. *Шумаков В. И., Блюмкин В. Н., Скалецкий Н. Н.* и др. Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы. — М.: Канон, — 1995.
6. *Шумаков В.И., Тоневицкий А. Г.* Иммунологические и физиологические проблемы ксенотрансплантации. — М.: Наука, — 2000.
7. *Agid Y.* Parkinson's disease: pathophysiology // *Lancet*. — 1991. — V. 337. — P. 1321—1324.
8. *Björklund A.* Dopaminergic transplants in experimental parkinsonism: cellular mechanisms of graft-induced functional recovery // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 1992. — V. 2. — P. 683—689.
9. *Björklund A., Stenevi U.* Intracerebral neural grafting: a historical perspective. In: *Neural grafting in the mammalian CNS* (A. Björklund, U. Stenevi. eds.). Amsterdam: Elsevier. — 1985. — P. 3—14.
10. *Boer G.J.* Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research // *J. Neurol.* — 1994. — V. 242. — P. 1—13.
11. *Borlongan C.V., Stahl C.E., Cameron D.F., Saporta S., Freeman T.B., Cahill D.W., Sanberg P.R.* CNS

immunological modulation of neural graft rejection and survival // *Neural Res.* — 1996. — V. 18. — P. 297—304.

12. *Catto G. R. D. (ed.)* Transplantation. New clinical applications: Nephrology. — 1989. — New York: Kluwer.

13. *Cerilli G.J.* Organ transplantation and replacement. — 1988. — Philadelphia: Lippincott.

14. *Damier P. and Brachet P.* Parkinson : l'efficacite des greffes. *La Recherche.* — 2000. — V. 329. — P. 38—42.

15. *Dunnett S.B.* Transplantation of embryonic dopamine neurons: what we know from rats // *J. Neurol.* — 1991. — V. 238. — P. 65—74.

16. *Fisher L.J., Jinnah H.A., Kale L.C., Higgins G.A., Gage F.H.* Survival and function of intrastrially grafted primary fibroblasts genetically modified to produce L-DOPA // *Neuron.* — 1991. — V. 6. — P. 371—380.

17. *Giacobini M. M.* Growth factors and the developing central nervous system: In vivo studies utilizing intraocular brain tissue transplantation with specific reference to differential trophic effects of the IGF, FGF and PDGF families. — 1993. — Stockholm.

18. *Gosden R. G., Aubard Y.* Transplantation of ovarian and testicular tissues. — 1996. — New York: Springer.

19. *Langston J.W., Widner H., Goetz CG., Brooks D., Fahn S., Freeman T., Watts R. (CAPIT Committee).* Core assessment program for intracerebral transplantation (CAPIT) // *Mov. Disord.* — 1992. — V. 7. — P. 2—13.

20. *Lindvall O.* Prospects of transplantation in human neurodegenerative diseases // *Trends Neurosci.* — 1991. — V. 14. — P. 376—384.

21. *Lindvall O.* Update of fetal transplantation: the Swedish experience // *Mov. Disord.* — 1998. — V. 13. — Suppl. 1. — P. 83—87.

22. *Olanow C.W., Freeman T.B., Kordower J.H.* Neural transplantation as a therapy for Parkinson's disease // *Adv. Neurol.* — 1997. — V. 74. — P. 249—269.

23. *Pogarell O., Oertel W.H.* Parkinsonian syndromes and Parkinson's disease: diagnosis and differential diagnosis. In: *Parkinson's disease. The treatment options.* (P. LeWitt, W. Oertel, eds.). — 1999. — Martin Dunitz Ltd. — P. 1—10.

24. *Puglielli L., Kovacs D.M.* Alzheimer disease: 100 years later // *Rev. Med. Chil.* — 2001. — V. 129. — P. 569—575.

25. *Ridet J.-L., Privat A.* Gene therapy in the central nervous system: direct versus indirect gene delivery // *J. Neurosci. Res.* — 1995. — V. 42. — P. 287—293.

26. *Ugrumov M.V.* Neurotransplantation in treatment of Parkinson's disease. In: *Basal ganglia and thalamus in health and movement disorders* (K. Kultas-Illinsky, I.A. Illinsky, eds.). New York: Kluwer. — 2001. — P. 349—363.

27. *Van Schilfgaarde R., Hardy M.A. (eds.)* Transplantation of the endocrine pancreas in diabetes mellitus. — 1988. — Amsterdam: Elsevier.