

14. Bonow, R. O., Carabello, B. A., Chatterjee, K., de Leon, A. C., Faxon, D. P., Freed, M. D. et al. (2006). ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(3), e1–e148. doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.021
15. Krivolap, N. V. (2014). Displastichna kardiopatiya u futbolistiv: osoblivosti proyavu zalezno vid viku, stati ta sportivnogo stazhu [Dysplastic cardiopathy in football: characteristics of display depending on age, sex and sports experience]. *Sportyvna medycyna*, 1, 95–101.
16. Beighton, P., Grahame, R., Bird, H. (2012). *Hypermobility of Joints*. New York: Springer, 204. doi: 10.1007/978-1-84882-085-2.
17. Kovalenko, V. M., Lutaj, M. I., Bratus', V. V., Viktorov, O. P., Voronkov, L. G. et al. (2009). *Nastanova z kardiologii' [Guide for cardiology]*. Kiev, Ukraine: MORION, 1368.
18. Evangelista, A., Flachskampf, F., Lancellotti, P., Badano, L., Aguilar, R., Monaghan, M. et al. (2008). European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *European Journal of Echocardiography*, 9 (4), 438–448. doi: 10.1093/ejehocard/jen174
19. Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A. et al. (2008). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, 10 (2), 165–193. doi: 10.1093/ejehocard/jep007
20. Fletcher, G. F., Ades, P. A., Kligfield, P., Arena, R., Balady, G. J., Bittner, V. A. et al. (2013). *Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*, 128 (8), 873–934. doi: 10.1161/cir.0b013e31829b5b44
21. Abramov, V. V., Klapchuk, V. V., Nekhanevich, O. B., Smirnova, O. L., Dzyak, G. V. (2014). *Fizychna rehabilitacija, sportyvna medycyna [Physical rehabilitation, sports medicine]*. Dnipropetrovsk, Ukraine: Gurfond, 455.
22. Halafyan, A. A. (2007). *STATISTICA 6. Statisticheskiy analiz dannykh [STATISTICA 6. The statistical analysis of the data]*. Moscow, Russia: Open Company "Binom-press", 512.
23. Ha, J.-W., Oh, J. K., Pellikka, P. A., Ommen, S. R., Stussy, V. L., Bailey, K. R. et al. (2005). Diastolic stress echocardiography: A novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 18 (1), 63–68. doi: 10.1016/j.echo.2004.08.033
24. Paulus, W. J., Tschope, C., Sanderson, J. E. et al. (2007). How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography. *European Heart Journal*, 28 (20), 2539–2550. doi: 10.1093/eurheartj/ehm412
25. Kharitonova, L. G. (2010). *Displaziya soedinitel'noy tkani i ee znachimost' v protsesse fizicheskogo vospitaniya i zanyatiy sportom kul'tura [Connective tissue dysplasia and its significance in the process of physical education and sports culture]*. *Theory and Practice of Physical Culture*, 7, 29–33.
26. Juul-Kristensen, B., Hansen, H., Simonsen, E. B., Alkjær, T., Kristensen, J. H., Jensen, B. R., Remvig, L. (2012). Knee function in 10-year-old children and adults with Generalised Joint Hypermobility. *The Knee*, 19 (6), 773–778. doi: 10.1016/j.knee.2012.02.002

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Абрамова В. В.
Дата надходження рукопису 15.04.2015

Неханевич Олег Борисович, кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри, кафедра фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Комунарівська, 16/268, м. Дніпропетровськ, Україна, 49000
E-mail: olegmed@inbox.ru

УДК 616.8-089

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.43296

ОБОНЯТЕЛЬНАЯ ЛУКОВИЦА КАК АЛЬТЕРНАТИВА В НЕЙРОТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

© Р. Р. Новиков

В статье рассматриваются этические и правовые аспекты трансплантации эмбриональной нервной ткани. Описана структура обонятельной луковицы крысы и рострального миграционного потока. Приводится техническое описание модели повреждения головного мозга и забора трансплантируемых тканей. Проводится обоснование применения ее как возможный альтернативный вариант эмбриональной нервной ткани при травме больших полушарий головного мозга в эксперименте

Ключевые слова: обонятельная луковица, ростральный миграционный поток, эмбриональная нервная ткань, стволовая клетка

The article examines the ethical and legal aspects of transplantation of embryonic neural tissue, structure of the rat olfactory bulb. It is given substantiation for its use as a possible alternative version of the embryonic neural tissue at damage in the cerebral hemispheres in the experiment.

Materials and methods. Detailed description of the fault model of the cerebral hemispheres of the brain of rats, olfactory bulb biopsy procedure, cultivation of olfactory bulb suspension and fetal neural tissue, comparison of the functional aspects of transplantation of the olfactory bulb and the embryonic neural tissue.

Results. The obtained data are similar to structure of olfactory bulb and fetal tissues during culturing. Recovery in the motor areas varies by the time factor and less intense in the group of the olfactory bulb and the group without tissue transplantation.

Conclusions. Comparative analysis of the effectiveness of transplantation of embryonic neural tissue and olfactory bulb in the injured brain allows us to speak about the positive results of these groups to the difference in the duration of the recovery process

Keywords: olfactory bulb, rostral migratory stream, fetal neural tissue, stem cells

1. Введение

Термином «нейротрансплантация», оставляя в стороне аспекты аутотрансплантации нервных стволов в восстановительной нейрохирургии как отдельное клиническое направление, называется трансплантация аденомедулярной ткани надпочечника или эмбриональной нервной ткани (ЭТН) в центральную нервную систему (головной или спинной мозг), и является отдельным специфическим направлением трансплантации органов и тканей.

Вопросы использования эмбриональных тканей очень серьезно обсуждаются во всем мире. По мнению большинства экспертов, многочисленные рекомендации и протоколы клинических исследований должны контролироваться независимыми комиссиями и комитетами, которые вправе ограничить авторов в публикации результатов экспериментальных испытаний и клинических исследований [1].

2. Постановка проблемы

1. Трансплантация проводится на структурах центральной нервной системы, что подразумевает под собой выявление и отслеживание положительных и отрицательных эффектов в ближайший и отдаленный периоды, а так же сложности технического характера;

2. Использование эмбриональной нервной ткани, которая берется после аборта.

Учитывая вышеперечисленные данные, стоит остановиться на некоторых этических и правовых аспектах использования человеческих или ксеногенных зародышевых и стволовых клеток и тканей.

3. Литературный обзор

Следует сказать, что Конвенция о правах и достоинстве человека с применением достижений биологии и медицины считает принципиальным ставить интересы пациента выше интересов науки. Этим же документом (ст. 18) запрещено создание человеческих эмбрионов в исследовательских целях. Достаточно негативно к проблеме использования эмбрионов относятся представители различных религиозных конфессий. Проблема использования новых биотехнологий очень близко подходит к клонированию, отношение к которому во всем мире очень неоднозначно [2].

Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации приняты рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях, и пересматривалась вплоть до нынешнего времени: принята 18-й Всемирной Медицинской Ассамблеей, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г. и пересмотрена 29-й Всемирной Медицинской Ассамблеей, Токио, Япония, октябрь 1975 г., 35-й Всемирной Медицинской Ассамблеей, Венеция, Италия, октябрь 1983 г., 41-й Всемирной Медицинской Ассамблеей,

Гонконг, сентябрь 1989 г., 48-й Генеральной Ассамблеей, Сомерсет Уэст, ЮАР, октябрь 1996 г. на 52-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г., на 53-ей Генеральной Ассамблее ВМА, Вашингтон, США, октябрь 2002 г., на 55-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Токио, Япония, октябрь 2004 г., на 59-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Сеул, Республика Корея, октябрь 2008 г., на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г. [3].

3. Заявление о трансплантации эмбриональных тканей (ТЭТ)

Всемирная Медицинская Ассоциация (ВМА) заявляет, что использование зародышевой ткани в целях ТЭТ еще находится на стадии экспериментирования и с этической точки зрения допустимо, если:

1) соблюдаются принципы принятых ВМА Хельсинкской декларации и Декларации о трансплантации человеческих органов в части, относящейся к ТЭТ;

2) зародышевая ткань заготавливается в соответствии с требованиями «Заявления о торговле живыми органами» и ее предоставление не продиктовано получением денежного вознаграждения, за исключением сумм на покрытие технических расходов;

3) получатель зародышевой ткани определен не донором;

4) окончательное решение об аборте принято до того, как поднят вопрос о ТЭТ. Гарантирована абсолютная независимость друг от друга бригад, проводящих операции аборта и трансплантации;

5) принятие решения о сроках проведения аборта диктуется состоянием здоровья женщины. Вопрос о методе и сроке аборта решается исходя из соображений ее безопасности;

6) медицинский персонал, проводящий операцию по прерыванию беременности не принимает участия в трансплантации и не получает никакого вознаграждения за ТЭТ;

7) ТЭТ разрешена законодательством страны и получено согласие донора и реципиента.

В Украине ежегодно выполняются тысячи абортов. Решение об аборте принимает сама женщина или ее семья. Такое значительное количество абортов связано с «чернобыльской проблемой», а также с ухудшением социально-бытовых условий жизни. С морально-этической точки зрения любой аборт является неприемлемым для позиции медицинской общественности с ее приоритетами права на жизнь.

Члены бригады трансплантации не влияют на осуществление аборта, его сроки, и не участвуют в его проведении. Эту манипуляцию проводят врачи-гинекологи, и только после выделения эмбриона, который

после отделения от матери является мертвым, ткань головного мозга берется как возможный вариант для нейротрансплантации. Все женщины, абортивная ткань которых может быть использована в медицинских целях, подписывают медицинское согласие на подобное использование, при отсутствии которого ткань не берется.

Таким образом, подводя итог всему вышесказанному, можно сделать несколько выводов:

1) морально-этические и религиозные аспекты становятся существенной, а порой и непреодолимой преградой для использования абортивного материала, в частности – эмбриональной нервной ткани;

2) технические сложности забора материала не позволяют в кратчайшие сроки выполнить трансплантацию;

3) потеря до 25 % клеточного состава;

4) невозможность использования ЭНТ при вирусносительстве матери.

Исходя из этих данных научные изыскания направлены на поиск альтернативного источника тканей для нейротрансплантации, которые по своим характеристикам (содержание недифференцированных или малодифференцированных стволовых клеток) приближались к ЭНТ. Одним из таких источников рассматривается обонятельная луковица (ОЛ).

Строение обонятельной луковицы. В парной обонятельной луковице различают шесть слоев, которые располагаются концентрически, считая от поверхности (рис. 1).

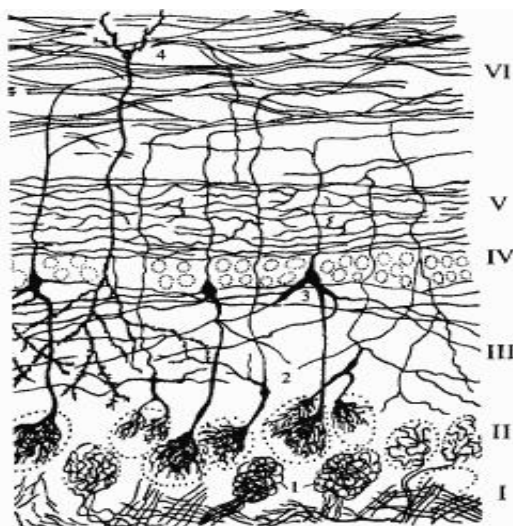
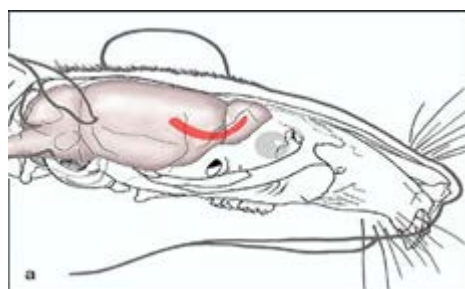


Рис. 1. Строение обонятельной луковицы человека: I слой волокна – обонятельного нерва; II слой – слой клубочков, представляющих собой сферические образования диаметром 100–200 мкм, в которых происходит первое синаптическое переключение волокон обонятельного нерва на нейроны обонятельной луковицы; III слой – наружный сетевидный, содержащий пучковые клетки; дендрит такой клетки, как правило, вступает в контакт с несколькими клубочками; IV слой – внутренний сетевидный, содержащий самые большие клетки обонятельной луковицы – митральные клетки

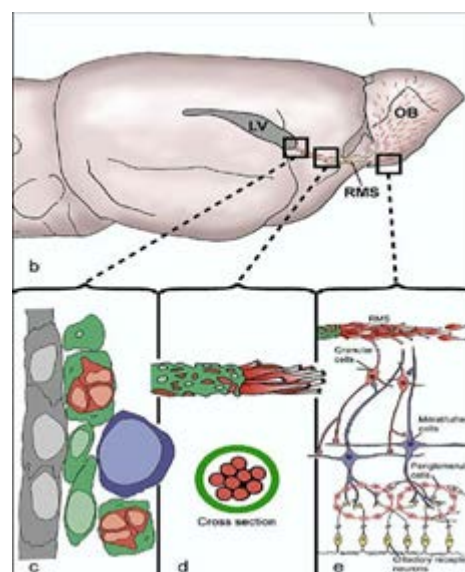
Это крупные нейроны (диаметр сомы не менее 30 мкм) с хорошо развитым апикальным дендритом большого диаметра, который связан только с одним клубочком. Аксоны митральных клеток образуют *латеральный обонятельный тракт*, в состав которого входят также аксоны пучковых клеток.

В пределах обонятельной луковицы аксоны митральных клеток отдают многочисленные коллатерали, образующие синаптические контакты в различных слоях обонятельной луковицы; V (внутренний сетевидный) и VI (зернистый) слои часто объединяют в один слой. Здесь содержатся тела клеток-зерен [4].

Ростральный миграционный поток, или ростральный миграционный тракт – это путь, по которому клетки-предшественники нейронов (нейробласты) у некоторых животных мигрируют из субвентрикулярной зоны (СВЗ) в ОЛ (рис. 2, а, б).



а



б

Рис. 2. ростральный миграционный поток у мыши: а – ростральный миграционный поток; б – Путь миграции нейробластов из субвентрикулярной зоны

(А): Голова мыши. Показано расположение рострального миграционного тракта в мозге (красная полоса). По этому пути мигрируют свежесозданные нейробласты из субвентрикулярной зоны в обонятельную луковицу. (В): Миграция новых нейробластов начинается с бокового желудочка, затем клетки проходят

весь PMT до обонятельной луковицы, в которой генерируются взрослые популяции нейронов. (С): Схема, основанная на данных электронной микроскопии, демонстрирующая цироархитектуру субвентрикулярной зоны вдоль желудочка. Эпендимоциты (серые) формируют моно-слой а астроциты (зел), нейробласты (красн) и транзиторные делящиеся предшественники (ТАР, пурпурные), составляют тело субвентрикулярной зоны. (D): Схема нейромиграции в тракте. Астроциты (зел.) окутывают мигрирующие нейробласты (красн.) и, как считается, ограничивают их свободу, направляя по строго предопределенному пути. (E): Мигрирующие нейробласты достигли обон. луковицы, теперь они мигрируют радиально и закрепляются, превращаясь в гранулярные или перигломерулярные клетки.)

Зарождение новых клеток в СВЗ и их миграция по ростральному миграционному потоку происходит на всем протяжении взрослой жизни организма. Группы нейробластов мигрируют цепочками, продвигаясь по *глиальным трубкам*, образованным астроцитарными клетками и их отростками. Миграция носит тангенциальный характер на всем протяжении пути. Лишь достигнув середины ОЛ, цепочки новорожденных нейронов распадаются и клетки начинают радиальную миграцию. Так они достигают верхних клеточных слоев, где происходит их окончательная дифференциация. Рассеивание цепочек нейробластов инициируется протеинами рилином и тенаксином, а сам процесс радиальной миграции зависит от наличия тенаксина-R.

Первой в истории изучения постнатального нейрогенеза в ОЛ считают работу J. Altman (1963) [6]. С помощью тимидиновой гистоавторадиографии он доказал, что в СВЗ постнатального мозга млекопитающих присутствуют митотически активные клетки, которые мигрируют в ткань ОЛ и дифференцируются в зрелые нейроны. С помощью того же метода выявлено наличие постнатального нейрогенеза в ткани ОЛ (Bayer S. A., 1983) [7]. В 1993 г. M. B. Luskin с помощью ретровирусного мечения митотически активных клеток СВЗ боковых желудочков показал, что отдельные пролиферирующие клетки передних отделов СВЗ боковых желудочков мигрируют в луковицы и образуют большое количество гранулярных и перигранулярных интернейронов обонятельного анализатора [8].

При исследовании СВЗ бокового желудочка с помощью метода мечения ретровирусным вектором установили, что клетки этой нейрорегенераторной области мигрируют в двух направлениях: радиально – в белое вещество и кору больших полушарий головного мозга, где происходит их дифференцировка в астроциты и олигодендроциты, а так же в толщу ОЛ, где они дифференцируются по нейрональному типу (Suzuki S. O., Goldman J. E., 2003) [9]. Позже было выявлено, что мигрирующие клетки положительны в отношении нейрональных маркеров Nu и VIII-tubulin, то есть происходит миграция не только стволовых клеток, но и молодых незрелых нейронов (Goldman J. E., Luskin M. B., 1998) [10].

С помощью митотического фактора BrdU и иммуногистохимической визуализации Liu Z., Martin L. J. (2003) показали, что нейроны ОЛ образуются из мигрирующих нейрогенных клеток СВЗ боковых желудочков. Нестинположительные клетки определяются в ткани луковицы как молодых, так и пожилых людей. В присутствии факторов поддержки и пролиферации нейрогенные клетки ОЛ дают культуральный рост по типу нейросфер [11].

4. Описание технической составляющей эксперимента

Экспериментальная часть исследования проводилась в условиях экспериментальной лаборатории ГУ «Институт нейрохирургии имени акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», с соблюдением существующих норм биоэтики на белых крысах-самках со сроком гестации 18 дней, весом около 300 грамм и возрастом 3 месяца.

Оперативные вмешательства осуществлялись под внутривентрикулярной анестезией путем введения растворов ксилазина (*Sedazin, Biowet*, Польша) из расчета 15 мг/кг массы и кетамина (*Calypsol, Геден Рихтер А. О.*, Венгрия) из расчета 70 мг/кг массы тела животного.

После удаления волосяного покрова на передней брюшной стенке у самок, проводилось кесарево сечение с извлечением эмбрионов, которые помещались в теплый (37 °С) физиологический раствор. С применением операционного микроскопа (×12; *Carl Zeiss*, Германия) проводилось выделение больших полушарий головного мозга эмбриона, выделение коры головного мозга и формирование из нее фрагментов для дальнейшего использования (3×3 мм), которые помещались в термостат при температуре 37,5 °С.

Самка выводилась из эксперимента путем передозировки вышеназванных препаратов, после чего головной мозг извлекался из черепной коробки и производился забор ОЛ с формированием фрагментов для дальнейшего использования (3×2 мм), которые помещались в термостат при температуре 37,5 °С.

Выделенные фрагменты ОЛ и ЭНТ тщательно измельчались и переводились в культуру [12, 13].

5. Апробация результатов исследований

Основываясь на ранее проведенные исследования Reynolds and Weiss (1996) [14], что *in vitro* могут быть получены популяции клеток нейральных предшественников из развивающегося мозга млекопитающих, среди которых содержатся клетки, обладающие в условиях культивирования свойствами стволовых клеток – способностью к самовоспроизведению и генерации трех основных клеточных фенотипов ЦНС, проводилось культивирование тканей ОЛ и ЭНТ в течение 48 часов.

На рис. 3 показано образование нейросферы при культивировании ЭНТ через 48 часов.

На рис. 4 показано образование нейросферы при культивировании ОЛ через 48 часов.

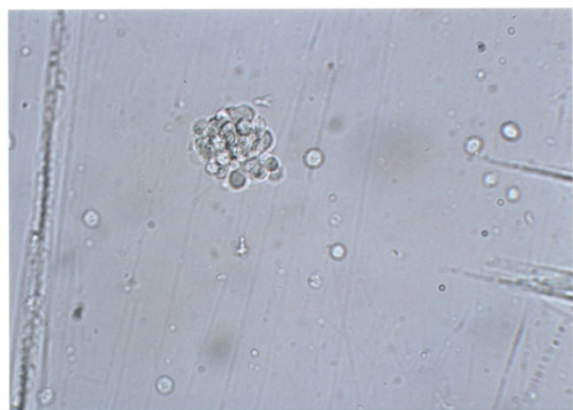


Рис. 3. Формирование нейросфер из суспензии ЭНТ

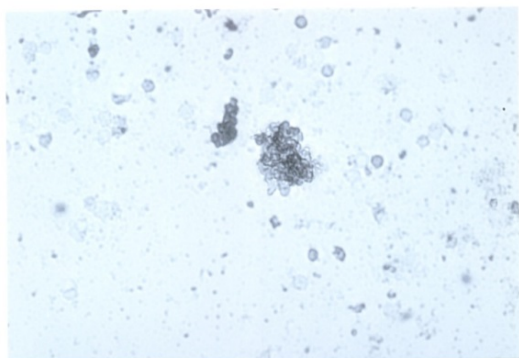


Рис. 4. Формирование нейросфер из суспензии ОЛ

Согласно полученным данным, можно судить о схожей структуре нейросфер в культуре, которые при клонировании и культивировании в монослое способны дифференцироваться в нервные и глиальные клетки. Ранее публиковалась работа, в которой показано, что трансплантация стволовых нейральных клеток обонятельного эпителия человека в поврежденный спинной мозг крыс сопровождается активацией регенераторного роста аксонов спинальных трактов и частичным восстановлением нарушенных моторных и сенсорных функций [15].

В опубликованной работе показано сравнение функционального аспекта трансплантации ЭНТ и ОЛ на модели локального, механического повреждения больших полушарий головного мозга [16]. Результативность восстановительного процесса самая низкая в группе травмы больших полушарий головного мозга (группа К-1), существенно выше в группе трансплантации ОЛ (группа ТТОЛ) и максимальная в группе трансплантации ЭНТ (группа ТФНТ) (рис. 5). Оценка неврологического дефицита проводилась по шкале для оценки результатов BWT (табл. 1).

Исходя из полученных данных, можно утверждать, что животные с локальной травмой больших полушарий головного мозга проявляют разную динамику восстановительного процесса. Следует выделять такие варианты течения восстановительного процесса: в выборках группы травмой головного мозга без трансплантации нейрогенных тканей (К-1), в выборках группы трансплантации ткани ОЛ (ТТОЛ),

и в выборке группы трансплантации ЭНТ (ТФНТ). Основное отличие заключается в течении восстановительного процесса на протяжении первого месяца наблюдения. По этому признаку следует выделить группу К-1 (медленный ход), ТТОЛ и ТФНТ (быстрый ход). Лидирующие позиции выборки группы ТФНТ обусловлены значительной активностью той составляющей восстановительного процесса, ограниченную временными рамками 7–30 суток, то есть 2–4 недели посттравматического периода.

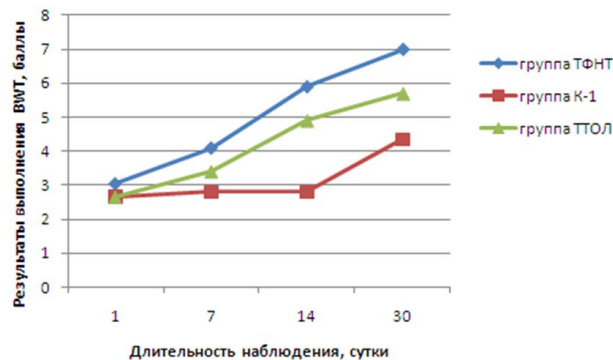


Рис. 5. Динамика восстановления при трансплантации ЭНТ, ОЛ и в группе повреждения головного мозга без трансплантации

Таблица 1

Шкала для оценки результатов BWT

7 баллов	Подопытное животное меньше двух раз оступается при прохождении всей траектории поступательного движения по бруску.
6 баллов	При прохождении всей траектории поступательного движения по бруску животное оступается в менее 50 % сделанных шагов.
5 баллов	При прохождении всей траектории поступательного движения по бруску животное оступается в более 50 % сделанных шагов.
4 балла	При прохождении всей траектории поступательного движения по бруску животное оступается и хотя бы один раз полностью соскальзывает с бруска задними конечностями, но, удержавшись за него передними конечностями, выбирается на брусок и продолжает движение.
3 балла	Подопытное животное передвигается по бруску ползком, на брюшке.
2 балла	Подопытное животное не может передвигаться по бруску, при посадке на брусок охватывает его конечностями, держась спиной вверх, пребывает почти недвижимо, однако не падает долгое время, поддерживая равновесие.
1 балл	Подопытное животное не может ни передвигаться по бруску, ни поддерживать длительное время равновесие, падая сразу после посадки на брусок.

6. Выводы

Переведенные в культуру фрагменты ОЛ и ЭНТ формируют сходные по структуре и свойствам нейросферы.

1. Ткань обонятельной луковицы более доступна, в техническом плане оперативного доступа, для

забора в цілях дальшої трансплантації, а також учитуючи морально-етическіе і правові аспекти, касаєміе ЭНТ.

2. Согласно літературним даним состав обонятельной луковичи на протязенні жизни обновляється недифференцированными клетками нейронального ряда из субвентрикулярной зоны бокових желудочков по ростральному миграционному пути.

4. Сравнительный анализ ефективності трансплантації ОЛ и ЭНТ на регресс функционального дефицита при травме головного мозга дает возможность говорить о положительных результатах в этих группах с отличием в течении восстановительного процесса на протязенні первого месяца наблюдения.

5. Применение ОЛ как альтернативного нейротрансплантата по качественному анализу, возможно при наличии некоторых этапов подготовки:

- культивирование ОЛ с образованием нейросфер;
- возможность клонирования нейросфер;
- создание коллагенового матрикса с помещением на него нейросфер и добавлением ростовых факторов.

Література

1. Антонян, И. М. О становлении трансплантологии в Украине: юридические аспекты [Текст] / И. М. Антонян, А. Н. Хвисьук, М. И. Антонян // Международный медицинский журнал. – 2005. – № 2. – С. 148–151.

2. Сирман, В. М. Ограничения, опасности и осложнения клеточной трансплантации [Текст] / В. М. Сирман, Я. В. Сирман // Doctor. – 2004. – № 4. – С. 41–45.

3. Всемирная медицинская ассоциация хельсинкская декларация «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» [Текст] / Журнал педиатрической фармакология. – 2007. – Т. 4, № 2. – С. 6–8.

4. Шмидт, Р. Основы сенсорной физиологии [Текст] / Р. Шмидт. – М.: Мир, 1984 – 287 с.

5. Lenington, J. B. Neural stem cells and the regulation of adult neurogenesis [Text] / J. B. Lenington, Z. Yang, J. C. Conover // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2003. – Vol. 1, Issue 1. – P. 99 doi: 10.1186/1477-7827-1-99.

6. Altman, J. Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats [Text] / J. Altman // The Anatomical Record. – 1963. – Vol. 145, Issue 4. – P. 573–591. doi: 10.1002/ar.1091450409

7. Baer, S. A. 3H-thymidine-radiographic studies of neurogenesis in the rat olfactory bulb [Text] / S. A. Baer // Experimental Brain Research. – 1983. – Vol. 50, Issue 2-3. – P. 329–340. doi: 10.1007/bf00239197

8. Luskin, M. B. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone [Text] / M. B. Luskin // Neuron. – 1993. – Vol. 11, Issue 1. – P. 173–189. doi: 10.1016/0896-6273(93)90281-u

9. Suzuki, S. O. Multiple cell populations in the early postnatal subventricular zone take distinct migratory pathways: a dynamic study of glial and neuronal progenitor migration [Text] / S. O. Suzuki, J. E. Goldman // J. Neurosci. – 2003. – Vol. 23, Issue 10. – P. 4249–4250.

10. Goldman, J. E. Strategies utilized by migrating neurons of the postnatal vertebrate forebrain [Text] / J. E. Goldman, M. B. Luskin // Trends in Neurosciences. – 1998. – Vol. 21, Issue 3. – P. 107–113. doi: 10.1016/s0166-2236(97)01191-0

11. Liu, Z. Olfactory bulb core is a rich source neural progenitor and stem cells in adult rodent and human [Text] / Z. Liu, L. J. Martin // The Journal of Comparative Neurology. – 2003. – Vol. 459, Issue 4. – P. 368–391. doi: 10.1002/cne.10664

12. Викторов, И. В. Мультипотентные стволовые и прогениторные клетки обонятельного эпителия [Текст] / И. В. Викторов, Е. А. Савченко, О. В. Ухова, Н. Ю. Алексеева, В. П. Чехонин // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2006. – № 4 – С. 185–193.

13. Calof, A. The neuronal stem cells of the olfactory epithelium [Text] / A. Calof, J. S. Mumm, P. C. Pim, J. Shou // Journal of Neurobiology. – 1998. – Vol. 36, Issue 2. – P. 190–205. doi: 10.1002/(sici)1097-4695(199808)36:2<190::aid-neu7>3.0.co;2-x

14. Reynolds, B. A. Clonal and population analysis demonstrate that an EGF-responsive mammalian embryonic precursor is a stem cell [Text] / B. A. Reynolds, S. Weiss // Developmental Biology. – 1996. – Vol. 175, Issue 1. – P. 1–13. doi: 10.1006/dbio.1996.0090

15. Xiao, M. Human adult olfactory neural progenitors rescue axotomized rodent rubrospinal neurons and promote functional recovery [Text] / M. Xiao, K. M. Kluebera, C. Lu, Z. Guo, C. T. Marshall, H. Wang, F. J. Roisen // Experimental Neurology. – 2005. – Vol. 194. – P. 12–30. doi: 10.1016/j.expneurol.2005.01.021

16. Новиков, Р. П. Влияние тканевой нейротрансплантации на динамику регресса неврологического дефицита при проникающем локальном повреждении больших полушарий головного мозга в эксперименте [Текст] / Р. П. Новиков // Журнал Евразийский союз ученых. – 2014. – № 5. – С. 91–95.

References

1. Antonjan, I. M., Hvisjuk, A. N., Antonjan, M. I. (2005). O stanovlenii transplantologii v Ukraine: juridicheskie aspekty [About the formation of Transplantology in Ukraine: legal aspects]. International medical journal, 2, 148–151.

2. Sirman, V. M., Sirman, Ja. V. (2004). Ogranichenija, opasnosti i oslozhnenija kletочноj transplantacii [Limitations, risks and complications of cell transplantation]. Doctor, 4, 41–45.

3. Vsemirnaja medicinskaja asociacija hel'sinskaja deklaracija (2007). Jeticcheskie principy provedenija medicinskih issledovanij s uchastiem ljudej v kachestve subyektov issledovanija [Ethical principles for medical research involving humans as research subjects]. Journal of pediatric pharmacology, 2, 6–8.

4. Shmidt, R. (1984). Osnovy sensornoj fiziologii [Fundamentals of sensory physiology]. Moscow: Mir, 287.

5. Lenington, J. B., Yang, Z., Conover, J. C. (2003). Neural stem cells and the regulation of adult neurogenesis. Reproductive Biology and Endocrinology, 1 (1), 99. doi: 10.1186/1477-7827-1-99.

6. Altman, J. (1963). Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. The Anatomical Record, 145 (4), 573–591. doi: 10.1002/ar.1091450409

7. Bayer, S. A. (1983). 3H-thymidine-radiographic studies of neurogenesis in the rat olfactory bulb. Experimental Brain Research, 50 (2-3), 329–340. doi: 10.1007/bf00239197

8. Luskin, M. B. (1993). Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. Neuron, 11 (1), 173–189. doi: 10.1016/0896-6273(93)90281-u

9. Suzuki, S. O., Goldman, J. E. (2003). Multiple cell populations in the early postnatal subventricular zone take distinct migratory pathways: a dynamic study of glial and neuronal progenitor migration. J. Neurosci., 23 (10), 4249–4250.

10. Goldman, S. A., Luskin, M. B. (1998). Strategies utilized by migrating neurons of the postnatal vertebrate forebrain.

Trends in Neurosciences, 21 (3), 107–113. doi: 10.1016/s0166-2236(97)01191-0

11. Liu, Z., Martin, L. J. (2003). Olfactory bulb core is a rich source of neural progenitor and stem cells in adult rodent and human. *The Journal of Comparative Neurology*, 459 (4), 368–391. doi: 10.1002/cne.10664

12. Viktorov, I. V., Savchenko, E. A., Uhova, O. V., Alekseeva, N. Ju., Chehonin, V. P. (2006). Mul'tipotentnye stvolovye i progenitornye kletki obonjatel'nogo jepitelija [Cell technologies in biology and medicine], 4, 185–193.

13. Calof, A., Mumm, J. S., Pim, P. C., Shou, J. (1998). The neuronal stem cells of the olfactory epithelium. *Journal of Neurobiology*, 36 (2), 190–205. doi: 10.1002/(sici)1097-4695(199808)36:2<190::aid-neu7>3.0.co;2-x

14. Reynolds, B. A., Weiss, S. (1996). Clonal and Population Analyses Demonstrate That an EGF-Respon-

sive Mammalian Embryonic CNS Precursor Is a Stem Cell. *Developmental Biology*, 175 (1), 1–13. doi: 10.1006/dbio.1996.0090

15. Xiao, M., Klueber, K. M., Lu, C., Guo, Z., Marshall, C. T., Wang, H., Roisen, F. J. (2005). Human adult olfactory neural progenitors rescue axotomized rodent rubrospinal neurons and promote functional recovery. *Experimental Neurology*, 194 (1), 12–30. doi: 10.1016/j.expneurol.2005.01.021

16. Novikov, R. R. (2014). Vlijanie tkanevoj nejrotransplantacii na dinamiku regressa nevrologicheskogo deficita pri pronikajushhem lokal'nom povrezhdenii bol'shih polusharij golovnogogo mozga v jeksperimente [The influence of tissue neurotransplantation on the dynamics of the regression of neurological deficit in penetrating the local damage of the big hemispheres of a brain in the experiment]. *Journal of Eurasian Union of scientists*, 5, 91–95.

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Цимейко О. А.

Дата надходження рукопису 16.04.2015

Новиков Руслан Романович, аспірант, кафедра нейрохірургії, Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, ул. Платона Майбороди, 32, г. Київ, Україна, 04050
E-mail: ruslandok1@mail.ru

УДК 611.1:612.6

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.43297

РОЗВИТОК ВІНЦЕВОЇ СУДИННОЇ СИСТЕМИ

© О. О. Яковець, С. В. Козлов

В роботі розглянуті питання формування та розвитку в'язцевої судинної системи людини на ембріональному етапі онтогенезу. З використанням як традиційних гістологічних методів дослідження, так і сучасних імуногістохімічних було встановлено, що спеціалізація судинних ланок має закономірну послідовність, а саме після артеріо-венозної детермінації починається етап лімфатичної спеціалізації венозних ендотеліальних клітин з формуванням первинної лімфатичної ланки в'язцевої судинної системи

Ключові слова: розвиток, ембріон людини, судини серця

Aim. Set the terms of occurrence and morphological markers of coronary vessels in the embryonic period of human ontogenesis.

Material and methods. To realize the aim of our work the embryos of human heart from 5 th to 8 th week of prenatal development period were investigated in the amount of 60. The obtained specimens were evaluated by immunohistochemical study. For this purpose, the original monoclonal antibodies have been used, such as transcription factor Prox-1, cell proliferation marker Ki-67, an endothelial marker CD-34 and smooth-muscle actin (α -SMA). To identify the reaction the solution of chromogen 3-diaminobenzidine tetrachloride was applied, which is manifested in a rich brown color in the sensitive cells of the cardiac wall.

Conclusions: The morphological specialization of vascular links of coronary system in the embryonic period has a natural sequence – acquisition of venous properties at first and parallel differentiation of arterial structures. After arteriovenous determination the next phase begins – lymphatic specialization of venous endothelial cells with the formation of lymphatic links of coronary vascular system

Keywords: development, human embryo, heart vessels

1. Вступ

Формування в'язцевої судинної системи є важливим та одночасно складним етапом в ембріональному періоді розвитку людини [1]. Диференціація різних ділянок судинного русла в ембріональному періоді обумовлена з одного боку генетичною детермінованістю, з іншого – специфічними властивостями

ми для забезпечення потреб навколишнього клітинного оточення. В дефінітивному форматі судинна система серця складається з артеріальної, венозної ланок, мікроциркуляторного сегмента, лімфатичної мережі. В'язцева судинна система формується з клітин-попередників, джерело яких знаходиться поза серцем, мігрують з утворенням епікарду, диферен-