

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КАК ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Л.И. Корочкин

Институт биологии гена РАН, Институт биологии развития РАН им. Н.К. Кольцова
119334, Москва, Вавилова 34/5, e-mail: lkorochkin@mail.ru

Понятие о стволовых клетках

Стволовые клетки – это клетки, сохраняющие потенциал к развитию в разных направлениях. Из стволовой клетки могут возникнуть и кожная, и нервная клетки, и клетки крови (1–3). Считалось, что во взрослом организме стволовые клетки отсутствуют, их существование ограничивается самым ранним периодом эмбрионального развития. Однако в 1970-е гг. А.Я. Фриденштейн с соавторами обнаружили эти клетки в мезенхиме (строме) "взрослого" костного мозга (4). По принадлежности к строме их в дальнейшем стали называть стромальными стволовыми клетками. В 1970-е гг. были опубликованы работы, демонстрировавшие наличие стволовых клеток практически во всех органах взрослых животных и человека (5). В связи с этим принято разделять стволовые клетки на *эмбриональные стволовые клетки – ЭСК* (их выделяют из эмбрионов на стадии бластоцисты) и *региональные стволовые клетки – РСК* (их выделяют из органов взрослых особей или эмбрионов более поздних стадий). Будучи плюрипотентными, стволовые клетки составляют существенный восстановительный резерв в организме и способствуют замещению дефектов, возникающих в силу тех или иных обстоятельств в разных органах, включая и нервную систему (6, 7).

Особое удивление биологов вызвало наличие стволовых клеток в центральной нервной системе. Нейральные стволовые клетки относятся к региональным стволовым клеткам. Они отвечают на различные поражения нервной ткани размножением (сами нервные клетки, как известно, утрачивают способность к размножению уже на стадии нейробласта) и дифференцировкой в нервные и глиальные клетки (8, 9). Делящиеся клетки в центральной нервной системе отмечали и раньше, однако такие клетки ошибочно принимали за

нервные, и соответствующие работы вызывали законное сомнение, поскольку утрата нейронами способности к делению была твердо установлена. Изолированные нейральные РСК способны превращаться и в другие производные (8), хотя многочисленные данные, свидетельствующие об этом, рекомендуется тщательно перепроверять.

Особенности региональных нейральных стволовых клеток

Открытие стволовых клеток в нервной системе стало важным событием в современной неврологии (8). Оно вызвало переоценку целого ряда устоявшихся представлений, в особенности касающихся восстановительных процессов в центральной нервной системе. Стволовая клетка в нервной системе характеризуется теми же основными свойствами, что и стволовая клетка вообще, а именно – сохранением способности к делению (которая утрачивается уже на стадии нейробласта) и плюрипотентностью, т.е. возможностью дифференцироваться в различных направлениях, возможно, не только в нейральном. Известны молекулярные маркеры, позволяющие идентифицировать как стволовые нервные клетки, так и последовательные фазы их развития (8), – это нестин для стволовой клетки, виментин для клетки-предшественника, бета-тубулин для нейробласта, GFAP (кислый глиальный фибриллярный белок) для клетки, "движущейся" в направлении глиального развития и т. д.

Следует отметить еще одну особенность популяции, содержащей стволовые клетки, – ее гетерогенность. Например, типичное распределение специфических иммуногистохимических маркеров в популяции фетальных стволовых нервных клеток человека таково: нестин – 43,1 %, виментин – 63,2 %, бета-тубулин – 70,1 %, GFAP – 3,2 %, NCAM – 12,0 %, CD34 (маркер гематогенных стволо-

вых клеток) – 1,3 %, CD45 (антиген лейкоцитов) – 0,5 %. Эта гетерогенность в какой-то степени определяет специфику реакции стволовых клеток на различного рода внешние воздействия: в частности изменение процентного соотношения клеток с разными потенциальными, отражается на характере их дифференцировки при попадании в различную среду. Естественно, что больший процент нестинсодержащих клеток будет способствовать более эффективному воздействию микроокружения на дальнейшую судьбу дифференцирующихся клеток. Интересным примером такой специфической реакции является дифференцировка ксенотрансплантатов стволовых нервных клеток эмбрионов дрозофилы (10–12).

Установлено, что нервные стволовые клетки характеризуются выраженным консерватизмом, так что человеческие стволовые клетки способны мигрировать и развиваться в случае их трансплантации в мозг крысы (10, 11). Более того, в экспериментах было показано, что даже нервные стволовые клетки дрозофилы способны дифференцироваться в случае их ксенотрансплантации в мозг такого отдаленного таксона, как крыса (10–12). Для этой цели были получены трансгенные линии дрозофилы, содержащие человеческие гены, кодирующие нейротрофические факторы NGF, GDNF, BDNF. Человеческие гены были встроены в вектор CaSper под дрозофилиным хит-шоковым промотором, так что температура тела млекопитающих служила автоматическим активатором соответствующих генов. Для идентификации клеток дрозофилы в геном трансгенных линий был введен ген бактериальной галактозидазы *lacZ*, продукт которого легко выявляется с помощью гистохимической X-гал окраски. Тем самым нервные клетки ксенотрансплантата легко обнаруживаются среди клеток реципиента или котрансплантата.

Оказалось, что нервные стволовые клетки дрозофилы не только выживают, но и мигрируют и дифференцируются в мозге крысы (11). Они специфически реагируют на нейротрофические факторы, синтезируемые генами человека. Так, при ксенотрансплантации клеток трансгенной линии дрозофилы, содержащей ген *gdnf*, в дифференцирующихся стволовых нервных клетках дрозофилы отмечался

выраженный синтез тирозингидроксилазы, а клетки с геном *ngf* активно продуцировали ацетилхолинэстеразу. Сходные синтезы ксенотрансплантат индуцировал в пересаживаемом в комбинации с ним аллотрансплантате эмбриональной нервной ткани (10–12). Следовательно, важную роль в специфичности дифференцировки стволовых нервных клеток играют нейротрофические факторы, которые, возможно, в числе прочего дают сигнал, определяющий направление развития стволовых клеток. При этом ксенотрансплантат, продуцирующий нейротрофические факторы, оказывает специфический эффект на судьбу аллотрансплантатов, которые развивались в этом случае значительно более интенсивно и в 2–3 раза превосходили по размерам аллотрансплантаты, введенные в мозг без добавления ксенотрансплантатов. Следовательно, клетки ксенотрансплантата, содержащие гены нейротрофинов, в частности ген, кодирующий человеческий глия-производный нейротрофический фактор, оказывают на развитие аллотрансплантата эффект, подобный соответствующему нейротрофину. Например, показано, что GDNF специфически повышает выживаемость дофаминэргических нейронов эмбрионального среднего мозга крыс, а также усиливает метаболизм дофамина этими клетками (13). GDNF также значительно повышает уровень дифференцировки тирозингидроксилазоположительных клеток, усиливая рост аксонов и увеличивая размер тела клеток. Сходные эффекты наблюдаются и в культуре дофаминэргических нейронов среднего мозга крысы (13).

Таким образом, клетки ксенотрансплантата дрозофилы, будучи источниками синтеза GDNF, обеспечивают соответствующий эффект и влияние на аллотрансплантат, имея еще и то преимущество, что этот эффект – постоянно действующий.

При ксенотрансплантации эмбриональных стволовых нервных клеток человека в мозг взрослых крыс наблюдалась их активная миграция, что могло бы способствовать замещению дефектов в нервной системе при тех или иных заболеваниях, в частности нейродегенеративных. Немаловажно при этом учитывать генетическую конституцию трансплантируемого материала, поскольку известно, что

процесс миграции стволовых нервных клеток контролируется набором специальных генов (11, 14). В частности, сигнал клетке-предшественнице начинать "движение в сторону дифференцировки" дает белковый продукт протоонкогена *c-ret* совместно с GDNF. Следующий сигнал поступает от гена *Mash-1*, который является гомологом комплексу *achaete-scute* дрозофилы, управляющему выбором пути развития клетки. Специфическая реакция дифференцирующихся клеток зависит также от альфа-рецептора цилиарного нейротрофического фактора (14).

Во многих случаях развития нервной системы клетки, вступившие на путь нейрального развития, мигрируют в различные области центральной и периферической нервной системы и, становясь "оседлыми", претерпевают последовательные фазы дифференцировки вплоть до терминальной.

По-видимому, среди мигрирующих нейробластов могут крайне редко оказаться и клетки на более ранней стадии становления (предшественники?), сохраняющие способность к митотическому делению. Мне, по крайней мере, при просмотре десятков и сотен тысяч дифференцирующихся нейробластов в автономной нервной системе ранних эмбрионов человека удалось обнаружить 3 митотически делящихся нейробласта (15–17): 2 в ауэрбаховском сплетении кишечника 9-недельного эмбриона человека и 1 – в развивающемся симпатическом нервном стволе. По-видимому, это были стволовые клетки, случайно "заблудившиеся" в потоке мигрантов.

Открытие нервных стволовых клеток не отменило, однако, как думают некоторые, основные положения существующей в нейробиологии парадигмы. Действительно, о том, что нервная система в определенной степени (хотя и ограниченной) обнаруживает способность к регенеративным процессам, было известно и раньше, результаты исследования стволовых клеток не опровергают постулат о неспособности зрелых нервных клеток к делению. Кроме того, нервная система отнюдь не "нафарширована" стволовыми клетками, имеется очень ограниченное количество центров, которые их содержат.

Иными словами, новые данные о стволовых

нервных клетках просто существенно расширяют общепринятые представления о репарации в центральной и периферической нервной системе, ничего не отменяя и не заменяя.

Кроме того, нельзя забывать и еще два других, по-видимому, генетически детерминированных пути восстановительных процессов в нервной системе (18). Первый заключается в гиперпродукции нервных отростков, в какой-то степени компенсирующей гибель нейронов в ходе дегенеративных процессов, вызванных различными обстоятельствами, в частности, старением или теми или иными патологическими событиями. Выраженное разрастание новых отростков порою приобретает весьма причудливый характер, приводя к формированию так называемых окончатых клеток и прочих компенсаторно-реактивных образований.

Обнаружение второго способа восстановительных процессов в нервной системе (также генетически обусловленного) связано с интересным наблюдением С.И. Матвеевой на лягушках (19). Она обнаружила, что в нервных сплетениях пищеварительного тракта этих животных зимой погибает часть нервных клеток. Однако весной восстанавливается нормальная картина организации интрамурального нервного аппарата. Спрашивается, откуда же берутся дифференцированные нервные клетки? Оказывается, у взрослых лягушек сохраняется значительный резерв нейробластов, из которых и рекрутируются новые дифференцированные нейроны. Отсюда было сделано заключение, что в автономной нервной системе лягушки содержится достаточно мощный нейробластический резерв, представленный незрелыми нервными клетками, которые последовательно дифференцируются, так сказать, по мере надобности, обеспечивая в случае необходимости восстановление нарушенных нервных связей. В последующем в моей лаборатории в Томском медицинском институте были подтверждены эти данные, а Н.Е. Лисова обнаружила соответствующий нейробластический резерв и в интрамуральной нервной системе пищеварительной трубки рыб (20).

Значительный вклад в эту проблему был внесен школой Н.Г. Колосова (21). А.И. Буб-

нова (22) выявила нейронный полиморфизм в пищеварительном тракте птиц и нашла значительное количество малодифференцированных нервных клеток в интрамуральных ганглиях по всей длине пищеварительной трубки. Особенно богато такими нейробластическими элементами ауэрбаховское сплетение зоба, где можно обнаружить целые ганглии, состоящие из нейробластов. Еще интереснее находка З.Н. Хорос (23), изучавшей нервный аппарат червеобразного отростка человека. Оказалось, что межмышечное (ауэрбаховское) сплетение в этом случае образует дополнительную структуру, как бы еще одно сплетение внутри мышечных слоев. Ганглии этого дополнительно сплетения состоят в основном из незрелых нервных клеток, дифференцирующихся по мере взросления организма и необходимости восстановления нарушенных нервных связей в ходе патологических процессов, которыми аппендикс, увы, весьма богат. М.Ф. Кирик (24) описал наряду с гибелью зрелых нервных клеток явления раздражения недифференцированных нервных клеток, так называемый кюгельфеномен и т. д.

В лаборатории Н.Г. Колосова (опыты Н.Г. Захаровой) было показано, что клетки нейробластического ряда являются более резистентными к различного рода патологическим воздействиям по сравнению с дифференцированными нейронами (21).

В 1960–1970-е гг. мы с сотрудниками (16, 17, 25, 26) так же детально изучали поведение нейробластов интрамуральной нервной системы пищеварительной трубки человека в условиях различной патологии (язвенная болезнь и рак желудка, различные формы аппендицита); проведен также анализ реакции нейробластов толстого кишечника кошек при экспериментальной дизентерии (25, 26). Во всех исследованных случаях были найдены дегенеративные изменения и гибель дифференцированных нервных клеток в очаге поражения и на удалении от него. В то же время подтвердились данные лаборатории Н.Г. Колосова о резистентности нейробластов к различного рода патологическим воздействиям (21). Более того, наблюдались отчетливые признаки дифференцировки нейробластов, обеспечивавшие компенсаторные процессы и, возможно,

способствовавшие процессам репарации в очаге поражения и восстановлению разрушенных болезнью нервных ансамблей. Дифференцировка нейробластов внутриорганных ганглиев легкого при его аутотрансплантации была описана в моей лаборатории (27, 28). *Результаты дифференцировки своеобразного камбиального резерва, хотя и лишенного способности к размножению, в ряде случаев сопоставимы с таковыми при репаративных процессах, вызванных пролиферацией и последующей дифференцировкой стволовых клеток* (12, 17).

Полагаю, что как развитие, так и репарация в нервной ткани включают все перечисленные механизмы в качестве составляющих компонентов с преобладанием то одного, то другого *в зависимости от генотипа организма и конкретных внешних обстоятельств*. Весьма привлекательны исследования возможностей и путей экспериментальной стимуляции каждого из них в отдельности и всех вместе для повышения компенсаторного потенциала различных отделов нервной системы, включая головной мозг.

Стволовые клетки как удобная модель для анализа роли генов в процессе дифференцировки

Способность стволовых клеток (как РСК, так и ЭСК) трансформироваться в разных направлениях делает их весьма удобной модельной системой для изучения молекулярно-генетических событий, обуславливающих дифференцировку клеток в разных направлениях. Действительно, стволовые клетки можно изолировать в чистом виде и затем анализировать функции генных сетей на последовательных этапах их дифференциального развития (29).

Оказалось, в частности, что время последовательного включения генов, контролирующих развитие, совпадает в постимплантационных зародышах и в культуре эмбрионидных тел (30, 31). Следовательно, стволовые клетки могут служить удобной экспериментальной моделью для уточнения молекулярно-генетических процессов, сопровождающих клеточную специализацию.

Анализ культур стволовых клеток с помощью молекулярно-генетического мисо-агау-метода продемонстрировал, что в одном клоне мезенхимных стволовых клеток синтезируется по крайней мере 1200 матричных РНК (32). В разных стволовых клетках присутствует сходный набор предсинтезированных матричных РНК-копий многих генов (33). При этом удалось выяснить, что как и в случае дифференцировки в составе целостного эмбриона (34), в мезенхимных стволовых клетках взрослой гематогенной ткани содержится практически весь набор матричных РНК, которые функционируют в зародышевых листках и на стадии органогенеза. Идентифицированы также матричные РНК ключевых генов, регулирующих созревание клеток мезенхимального и мезодермального происхождения, а также энто- и эктодермы. Большинство матричных РНК – Нох-генов присутствует уже в яйцеклетке и презумптивных зародышевых клетках (31).

Следовательно, в стволовых клетках проявляется общий принцип онтогенеза – функция генов с "опережением", т.е. синтез тех матричных РНК, которые будут нужны (будут "работать") на стадиях развития, порою значительно более поздних.

Анализ поведения стволовых клеток в культуре тканей позволил выявить ключевые гены и генные сети, участвующие в спецификации этих клеток, в их развитии в том или ином направлении. Так, ключевым элементом созревания дофаминэргических нейронов была экспрессия гена тирозингидроксилазы (ТГ). В культуре максимальное количество ТГ⁺ клеток удалось получить с помощью 3 индукторов: FGF1, регулятора внутриклеточного уровня цАМФ (форсколина) и активатора протеинкиназы С. Эта триада вызывала проявление 10–20 % ТГ⁺ нейробластов. Двухнедельная инкубация в специальной среде для дифференцировки клеток повышала долю ТГ⁺ клеток до 75 %. Полученные результаты демонстрируют возможность получения из стволовых клеток в лабораторных условиях достаточного количества нервных клеток "нужной" специфичности (подробнее (31)). Исследования такого рода перспективны как для ре-

шения фундаментальных задач нейрогенетики, так и для разработки методов использования нейральных стволовых клеток в клеточной и генной терапии.

Стволовые клетки и проблемы генной и клеточной терапии

Плюри- и мультипотентность стволовых клеток делают их идеальным материалом для использования в трансплантационных методах клеточной и генной терапии (2, 5, 35). При этом следует учитывать то, что наряду со стволовыми клетками, которые при повреждении тканей соответствующего органа мигрируют к зоне повреждения, делятся и дифференцируются, образуя в этом месте новую ткань, существует и как бы "центральный склад запчастей" – *стромальные клетки костного мозга*. Эти клетки универсальны, они, по-видимому (полученные многочисленные данные такого рода все же требуют дополнительной проверки), способны поступать с кровотоком в поврежденный орган или ткань и на месте под влиянием различных сигнальных веществ давать начало нужным специализированным клеткам, в том числе и нервным, которые замещают погибшие.

Большое значение придают стволовым клеткам (и в частности стромальным) при лечении различных нейродегенеративных и неврологических заболеваний: паркинсонизма, болезни Альцгеймера (старческое слабоумие), хореи Гентингтона, мозжечковых атаксий, рассеянного склероза и др. Группа неврологов из Американского национального института неврологических заболеваний и Стэнфордского университета обнаружили, что стромальные клетки костного мозга могут дифференцироваться в нейральном направлении и, следовательно, костный мозг человека может быть использован в качестве источника стволовых клеток для восстановления поврежденных тканей в головном мозгу. *Следовательно, пациент может стать собственным донором, что предотвратит реакцию иммунологической несовместимости тканей.*

Группа ученых под руководством Евы

Мизей показала, что стволовые клетки, куда бы они ни имплантировались, могут достигать поврежденного места, в частности мозга, и обеспечивать там восстановительные процессы. Так, после внутривенного введения взрослым мышам стромальных стволовых клеток различные нейральные производные были обнаружены ими во многих областях мозга, включая неокортекс, гиппокамп, таламус, ствол мозга и мозжечок (31).

Важной является также проблема сохранения жизнеспособности стволовых клеток при их трансплантации. Она может быть повышена путем введения в геном трансплантируемых нейронов генов ростовых нейротрофических факторов, что является защитой от апоптоза. Такого рода попытки предпринимаются в различных лабораториях США и Европы.

Российскими учеными выделены региональные нейральные стволовые клетки, дана их подробная иммуногистохимическая характеристика, в том числе на проточном флюориметре, что было сделано в таких масштабах впервые. В опытах с трансплантацией стволовых нейральных клеток человека в мозг крыс была показана их приживляемость, миграция на достаточно большие расстояния (несколько миллиметров) и способность к дифференцировке. Последняя в значительной степени определяется микроокружением, в которое попадает трансплантат. Так, при трансплантации нейральных стволовых клеток человека в ту область мозжечка крысы, где расположены так называемые клетки Пуркинье, они дифференцируются в направлении именно этого типа клеток, о чем свидетельствует синтез в них белка калбиндина, специфического продукта клеток Пуркинье (35). Очевидно, "местные" индукторы действуют направляющим образом на специфические генные ансамбли, включая регуляторные гены, от которых зависит функционирование этих ансамблей.

Важным достижением российских ученых является также доказательство того, что белки теплового шока блокируют образование глиального рубца при нейротрансплантации, в связи с чем представляется возможным трансформировать подлежащие транс-

плантации клетки, введя в них ген, кодирующий белок теплового шока под промотором, реагирующим на температуру тела млекопитающих. *Таким промотором может быть промотор дрозофилы, контролирующей работу этого гена.* Сотрудниками Института биологии гена и Института биологии развития обнаружено, что поставленные под этот промотор гены, кодирующие нейротрофические факторы человека, активно функционируют в эмбрионах трансгенных дрозофил и в ксенотрансплантатах эмбриональных стволовых нейральных клеток дрозофилы в мозгу крысы. В связи с этим решается задача создания генно-инженерной системы и соответствующих конструкций, основанных на использовании регуляторных элементов генома дрозофилы, способных обеспечить активацию трансгенов в условиях температуры тела млекопитающих (3, 36, 37).

На основе этих исследований станет возможным создание генно-инженерных конструкций для трансформации нейральных стволовых клеток, подлежащих трансплантации. *Такого рода трансформации будут способствовать лучшему приживлению трансплантата, повышению его жизнеспособности и спецификации составляющих его клеток* (9, 34). Необходимо сравнить и внимательно проанализировать результаты трансплантации стволовых клеток в виде цельных или диссоциированных на клетки нейросфер и разработать соответствующий протокол для клинического использования.

Работа поддержана грантами РФФИ, ПНГ, Ведущими школами, Минпромнауки по физико-химической биологии.

Литература

1. Lovell-Badge R. The future for stem cell research // Nature. 2001. V. 414. P. 88–91.
2. Сухих Г.Т., Малайцев В.В. Нейральная стволовая клетка: биология и перспективы нейротрансплантации // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2001. Т. 131, № 2. С. 244–255.
3. Корочкин Л.И. Стволовые клетки // Онтогенез. 2003. Т.34, № 3. С. 164–166.
4. Friedenstain A., Owen M. Stromal stem cells: marrow derived osteogenic progenitors // CIBA Found. Symp. 1988. V. 136. P. 42–60.

5. Викторов И.В. Стволовые клетки мозга млекопитающих: биология стволовых клеток *in vitro* и *in vivo* // Изв. АН. Сер. биол. 2001. № 6. С. 645-655.
6. Лосева Е.В. Нейротрансплантация фетальных тканей и компенсаторно-восстановительные процессы в центральной нервной системе реципиентов // Усп. физиол. наук. 2001. Т. 12, № 1. С. 19-37.
7. Hofstetter C., Schwarz E., Hess D. *et al.* Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2002. V. 99, N 4. P. 2199-2204.
8. Gage F., Ray J., Fisher J. Isolation, characterization and use of stem cells from the CNS // Ann. Rev. Neurosci. 1995. V. 18. P. 159-192.
9. Корочкин Л.И. Стволовые клетки – один из путей регенерации нервной ткани // Изв. АН. Сер. биол. 2001. № 6. С. 666-671.
10. Александрова М.А., Павлова Г.В., Ревущин А.В. и др. Влияние чужеродного гена *GDNF* на развитие трансплантатов и ксенотрансплантатов в мозге крыс // Генетика. 2000. Т. 36, № 11. С. 1553-1560.
11. Корочкин Л.И. Некоторые аспекты генетического контроля развития автономной нервной системы // Онтогенез. 2000а. Т. 31, № 2. С. 94-101.
12. Корочкин Л.И. Новые подходы в генетике развития и генотерапии: ксенотрансплантация эмбриональных стволовых нервных клеток в мозг позвоночных животных // Генетика. 2000б. Т. 36, № 11. С. 1436-1442.
13. Lin L., Doherty D., Lin J. *et al.* GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons // Science. 1993. V. 260, N 6. P. 1130-1132.
14. Gershon M. Genes and lineages in the formation of the enteric nervous system // Curr. Opin. Neurobiol. 1997. V. 7. P. 101-109.
15. Корочкин Л.И. К вопросу о делении нервных клеток // Матер. теорет. и клинич. медицины. Томск: ТГУ, 1963. Вып. 2. С. 14-16.
16. Корочкин Л.И. Цитохимическое исследование симпатических нейронов в онтогенезе у человека // Цитология. 1965а. Т. VII, № 1. С. 47-55.
17. Корочкин Л.И. Дифференцировка и старение вегетативного нейрона. М.; Л.: Наука, 1965б. 180 с.
18. Корочкин Л.И., Михайлов А.Т. Введение в нейрогенетику. М.: Наука, 2000. 312 с.
19. Матвеева С.И. Об элементах эмбрионального характера в автономной нервной системе лягушки // Арх. анатом. гистол. и эмбриол. 1935. Т. 14, № 1. С. 135-146.
20. Корочкин Л.И. К цитохимии и цитофизиологии вегетативных нейронов // Арх. анатом. гистол. и эмбриол. 1966. Т. L, № 5. С. 101-111.
21. Колосов Н.Г. Иннервация внутренних органов и сердечно-сосудистой системы. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1954. 265 с.
22. Бубнова А.И. К вопросу об иннервации пищевода у птиц // Сб. трудов, посвященный памяти А.В. Леонтовича. Киев: КГУ, 1948. С. 148-165.
23. Хорос З.Н. 1948. Цит. По Н.Г. Колосову. 1954.
24. Кирик М.Ф. Нормальная и патологическая гистология нервных элементов червеобразного отростка // Морфология автономной нервной системы. М.: Медгиз, 1946. С. 224-244.
25. Фрумкис Э.М. К морфологии и цитохимии интрамуральных ганглиев червеобразного отростка при аппендицитах и при экспериментальной дизентерии толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск: ТГУ, 1968. 21 с.
26. Фрумкис Э.М., Сошникова М.Я., Корочкина Л.С. Некоторые данные о реактивных свойствах вегетативных нейронов в возрастном аспекте // Матер. теорет. и клинич. медицины. Томск: ТГУ, 1965. Вып. 5. С. 12-15.
27. Диденко В.И. Состояние внутриорганной нервной системы аутооттрансплантированного легкого: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ростов-на-Дону, 1966. 22 с.
28. Диденко В.И. Функциональная морфология легкого после его ортотопической аутооттрансплантации. Экспериментально-клиническое исследование. М.: Академкнига, 1997. 150 с.
29. Davidson E., Rast J., Oliveri *et al.* A genomic regulatory network foqe development // Science. 2001. T. 295, N 8. P. 1669-1679.
30. Leahy A., Xiong J., Kuhnert F. *et al.* Use of developmental marker genes to define temporale and spatial patterns of differentiation during embryonic body formation // J. Exptl Zool. 1999. V. 284, N 1. P. 67-81.
31. Репин В.С., Ржанинова А.А., Шаменков Д.А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. М.: РеМетекс, 2002. 160 с.
32. Tremain N., Korkko J., Ibersen D. *et al.* MicroSAGE analysis of 2353 expressed genes in a single cell derived colony of human mesenchymal stem cells reveals mRNA of multiple cell lineage // Stem Cells. 2001. V. 19, N 3. P. 408-418.

33. Kelli D., Rizzino A. DNA microarray analysis of genes regulated during the differentiation of embryonic stem cells // *Mol. Reprod. Develop.* 2000. V. 56, N 1. P. 113–123.
34. Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития. М.: Наука, 2002. 263 с.
35. Александрова М.А., Павлова Г.В., Ревещин А.В. и др. Эффект чужеродного гена GDNF на развитие гомо- и ксенотрансплантатов в мозгу крысы // *Генетика*. 2000. Т. 36, № 11. С. 1553–1560.
36. Щегельская Е.А., Микулинский Ю.Е., Ревещин А.В. и др. Индуцированная дифференцировка клеток стромы костного мозга мыши в нервные клетки // *Цитология*. 2002. Т. 44, № 7. С. 637–641.
37. Pavlova G., Enblom A., Revishchin A. *et al.* The influence of donor age, nerve growth factor and cografting with *Drosophila* cells on survival of peripherally grafted embryonic or fetal rat dorsal root ganglia // *Cell Transplantation*. 2003. V. 12. P. 705–715.