

УДК: 612.419+612.83:611-08

© Шаймарданова Л.Р., Абсеттарова А.И., 2011

## К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КСЕНОГЕННОЙ СПИНОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

Шаймарданова Л.Р., Абсеттарова А.И.

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.П. Георгиевского»

**Шаймарданова Л.Р., Абсеттарова А.И.** К вопросу о возможности клинического использования ксеногенной спинномозговой жидкости // Украинський морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3 (Додаток). – С. 94-98.

Значительный вклад в развитие научной ликворологии сделан представителями Крымской морфологической школы. Внимание исследователей сконцентрировано на изучении свойств и возможности применения ксеногенной спинномозговой жидкости. Результаты доклинических исследований свойств ксеногенного ликвора, полученные крымскими морфологами, позволяют рассматривать ее в качестве субстрата для производства нового иммунобиологического препарата природного происхождения для применения в различных областях ветеринарии и медицины.

**Ключевые слова:** костный мозг, спинномозговая жидкость, экспериментальная анатомия.

**Шаймарданова Л.Р., Абсеттарова А.И.** До питання про можливість використання ксеногенної спинномозгової рідини // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3 (Додаток). – С. 94-98.

Значний внесок в розвиток наукової лікворології зроблено представниками Кримської морфологічної школи. Увага дослідників сконцентрована на вивченні властивостей ксеногенного ліквора, що отримані кримськими морфологами дозволяють розглядати її як субстрат для виробництва нового імунобіологічного препарату природного походження для застосування в різних областях ветеринарії і медицини.

**Ключові слова:** кістковий мозок, спинномозкова рідина, експериментальна анатомія.

**Shaymardanova L.R., Absettarova A.I.** To the question of the clinical usability of the xenogenous cerebrospinal fluid // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3 (Додаток). – С. 94-98.

A considerable contribution to the development of scientific liquorology was made by the representatives of Crimean morphological school. Attention of researchers is concentrated on the study of properties and possibility of application of xenogenous cerebrospinal fluid. The results of preclinical studies, obtained by the Crimean morphologists, allow to consider it as a base for the production of the new immunobiological medicine of natural origin for application in the different areas of veterinary science and medicine.

**Key words:** bone marrow, cerebrospinal fluid, experimental anatomy.

Уникальные свойства СМЖ, содержащей весь спектр нейрогуморальных регуляторов функций организма, исследовались учеными с середины XX века [1, 3, 4, 6, 13]. Целенаправленное изучение свойств СМЖ началось с исследований ликвора и гематоэнцефалического барьера московской школой ликворологов под руководством академика Л.С. Штерн [31]. Спектр биологически активных веществ, обнаруженных в СМЖ, позволяет предполагать самые разнообразные ее свойства в зависимости от возраста, пола и состояния особи. Спинномозговую жидкость, замыкающую круг нервной и гуморальной регуляции, можно рассматривать не только как информационную, но и уникальную биологическую регулируемую среду.

Основным источником продукции СМЖ являются эпендимальные клетки желудочков и желудочковые сосудистые сплетения. Расположенные в боковых, III и IV желудочках, они представляют собой богатые сосудами складки мягкой мозговой оболочки, покрытые кубическим эпителием. Значительно меньшую роль в продукции ликвора играет мягкая мозговая оболочка. Резорбция ликвора происходит из субарахноидального пространства. Основным путем является отток через посткапиллярные вены мягкой мозговой оболочки, капилляры и вены паренхимы мозга, сосуды твердой мозговой оболочки. СМЖ продуцируется непрерывно, ее обновление у человека происходит 1—8 раз в сутки, скорость обновления зависит от суточного режима питания, водного режима, колебаний активности физиологических процессов и др. Циркуляция СМЖ происходит от места образования к местам ее всасывания. Движение является пассивным и стимулируется пульсацией крупных сосудов мозга, дыхательными и

мышечными движениями. Установлено направление течения СМЖ в желудочковой системе: из боковых и III желудочка к IV желудочку, далее в субарахноидальное пространство или в центральный канал спинного мозга.

Роль СМЖ в жизнедеятельности центральной нервной системы велика. Несомненно ее участие в механической защите мозга, в защите от осмотических сдвигов, в способствовании нормальному кровообращению в полости черепа. По мнению некоторых авторов, СМЖ обладает иммуотропными свойствами; бесспорно также участие СМЖ в метаболических, обменных процессах мозговой ткани [6, 24, 22]. Ряд авторов рассматривает СМЖ как питательную среду для центральной нервной системы, считая составной частью ликвора также жидкость периневральных и перичеллюлярных пространств [1].

Основная ценность СМЖ, как возможного субстрата для биорегуляторного полифункционального препарата – в гормонах, факторах роста, рилизинг-факторах, нейромедиаторах, интермедианах, цитокинах и других биологически активных веществах, обнаруженных различными авторами в его составе [1]. Количество клеток в ликворе в норме не превышает 3—4 в 1 мкл. В основном это лимфоциты, клетки мозговых оболочек, эпендимы желудочков головного мозга. Встречаются и единичные малые лимфоциты, нейрогенные клетки-предшественники [25], фагоцитарно активные клетки, сегментоядерные лейкоциты, клетки нейроглии.

В СМЖ содержится большинство макроэлементов, присутствующих в организме: калий, натрий, кальций, магний, фосфор, витамины С, В. Обнаруживаются и другие органические вещества: гликоген,

молочная кислота, мочеви́на, аммиак, мочева́я кислота, аминокислоты, креатин, креатинин, липиды, остаточный азот.

По составу наиболее близка к ликвору человека спинномозговая жидкость крупного рогатого скота [20, 24], которую можно получать на мясокомбинатах и племенных фермах. С одной стороны, КСМЖ – это мощный биопептидный регулятор, содержащий весь спектр гормонов, факторов роста и других биологически активных веществ, благодаря которым осуществляется гуморальная регуляция функции органов донора. Поэтому, вторжение в организм реципиента введением КСМЖ равносильно «государственному перевороту», длительность и масштабность которого зависит, в том числе, от регуляторных механизмов самого реципиента, т.е. от состояния его нейро-иммунно-эндокринного взаимодействия. При этом КСМЖ будет оказывать влияние не только на периферические органы, но и на центральную часть – гипоталамо-гипофизарный комплекс. С другой стороны, учитывая доказанное отсутствие антигенности, иммунологической и видовой несовместимости, отсутствие тератогенных и эмбриотоксических свойств и сходство СМЖ млекопитающих, можно утверждать что такое вмешательство оправдано при катастрофах в организме реципиента [16-21].

В сложном каскадном механизме влияния КСМЖ на организм реципиента важно учитывать три составляющие: факторы донора, факторы реципиента, и, так называемые, «внешние» факторы. К факторам донора можно отнести пол, возраст, такие особенности гормонального фона, как беременность или лактация [1]. Несомненно, действующие вещества ликвора будут существенно различаться и регулирующие компоненты КСМЖ будут перенесены на реципиента. К примеру, исследованиями [3, 12, 24] было доказано, что при введении КСМЖ лактирующих коров (состояние физиологической ановуляции) ювенильным и половозрелым животным, возможна их временная стерилизация. При введении КСМЖ новорожденным животным возможна полная кастрация реципиентов.

К факторам реципиента также стоит отнести пол, возраст, гормональный фон. Предыдущими и нашими исследованиями показано, что эффект от введения КСМЖ зависит не только от кратности введения, но и от возраста реципиента [9, 26]. Связано это, как мы полагаем, с возрастным изменением экспрессии рецепторов на поверхности мембран клеток. Так, в работах [3, 5] показано, что с возрастом у самок крыс повышается порог чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы, регулирующего секрецию гонадотропинов, к ингибирующему действию эстрогенов, что лежит в основе возрастного механизма выключения репродуктивной функции. Если же старым самкам крыс вводили эпиталамин, то у них снижался порог чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к торможению гонадотропной функции эстрогенами и восстанавливались регуляторные эстральные циклы [2]. С теми же возрастными особенностями связаны периоды роста костей и возрастной остеопороз, который развивается при дефиците эстрогенов.

Еще одним важным аспектом механизма действия КСМЖ является факторы внешней среды. В эту группу можно отнести условия забора КСМЖ, под-

готовку ее к введению, время года, условия введения реципиенту. Сезонные изменения состава КСМЖ будут проявляться, к примеру, в ином количестве меланоцитстимулирующего гормона, серотонина, витамина С, которого в 40 раз больше в цистернальной жидкости в сравнении с люмбальной, а в весенний период – еще больше [20]. Степень подготовки ликвора к введению может значительно изменить его свойства. Так, ультрафильтрат КСМЖ оказывает осветляющее действие на меланофоры лягушки [15]. Цельный ликвор содержит клетки, которые будут обладать антигенностью. Однако, данный фактор можно устранить предварительным замораживанием полученного ликвора в жидком азоте при  $-196^{\circ}\text{C}$ , что не только будет обеспечивать сохранность биологически активных веществ, но и обеспечит сохранение после такой заморозки с последующим оттаиванием только нейрогенных стволовых клеток [10, 25]. Введение такой КСМЖ будет являться полноценной клеточной терапией благодаря свойству «хоуминга», обнаруженного у СК. Некоторыми авторами доказана возможность репопуляризации КМ единственной нейрогенной СК [33-36].

А.П.Фридман [24] на экспериментальных животных доказал возможность применения КСМЖ после острой кровопотери в заместительной терапии (75-78 % объема крови может быть замещено КСМЖ, что сопровождается высокой выживаемостью). Влияние КСМЖ на организм не однозначно. Это влияние может быть стимулирующим или ингибирующим, в зависимости от состояния СМЖ донора (к примеру, СМЖ лактирующей коровы будет отличаться от СМЖ периода стельности или от СМЖ быка); также различный эффект введения КСМЖ может быть получен в зависимости от состояния реципиента. Так, в экспериментах на животных показано, что на нормальное сердце КСМЖ не действует, а на отравленное эрготамином – оказывает дезинтоксикационное и репаративное действие; на нормальные почки действует незначительно, а на патологические – спектр влияния разнообразен [12, 23].

В аутонаблюдениях А.П.Фридмана (1931) и В.В.Ткача (1984) показано, что на здоровый организм влияние не выражено или мало выражено. А.П.Фридман отмечал кратковременный жар, незначительное учащение дыхания (на 4-5-дыханий в минуту) и сердечной деятельности (на 8-10 ударов пульса в 1 минуту). В.В.Ткач описывал незначительное повышение артериального давления и кратковременную гипергликемию. В обоих случаях явления были транзиторные и кратковременные. В то же время, при патологических процессах, протекающих в организме, регулирующее действие КСМЖ было достоверно значительным и стойким и вело к длительной ремиссии. Ксеногенный ликвор также применяли как заместительное, стимулирующее, гемостатическое, сокращающее, репаративное средство.

Огромный вклад в клиническую ликворологию был внесен представителями Крымской морфологической школы, где научная работа в этом направлении велась с 1970 г. под руководством В.В.Ткача. По результатам исследований свойств КСМЖ было защищено 8 диссертаций, опубликовано более 200 научных статей, выпущена монография [12]. В 1995 г. были разработаны технические условия для создания

на основе КСМЖ полифункционального препарата, широкий спектр биологических свойств которого был показан в экспериментах *in vivo*. Рядом работ созданы предпосылки для создания препарата для клинического применения при различной патологии.

Интересны экспериментальные работы по изучению микроциркуляции [7]. Препарат КСМЖ вводили 54 половозрелым кроликам и 35 крысам линии "Вистар" с интервалом 8 часов в течение от 24 часов до 504 часов и разовой дозой от 3,0 до 12,0 мл. Гистологически исследовали участки легких, печени, почек, миокарда, а также прижизненно изучали сосуды гемомикроциркуляторного русла. Авторы отмечали появление дилатации в первые 5-10 минут в микрососудах брыжейки тонкой кишки. Длительность вазодилатации в среднем составляла 45-75 минут. После активной вазодилатации отмечали вазоконстрикторный эффект в течение 10-15 минут, после чего диаметр микрососудов возвращался к исходному уровню, а иногда и уменьшался на 1-4 %.

Автором [7] были исследованы морфофункциональные изменения транспортных систем при парентеральном введении КСМЖ в норме и при экспериментальной гиперхолестеринемии. В 1981 г. появились работы по изучению изменений показателей крови в ответ на введение КСМЖ после острой кровопотери [32]. Показаны изменения объема циркулирующей крови, гемоглобин, гематокрит, показатели свертывающей системы крови и биохимические показатели после применения КСМЖ в качестве заместительного средства. Отсутствие токсичности и асирогенности КСМЖ была показана тем же автором в опытах на лягушках и мышцах.

Авторами [18] было изучено влияние КСМЖ на гуморальный иммунный ответ. Однократное введение КСМЖ осуществляли одновременно с антигеном, а при трехкратном применении последняя инъекция проводилась за сутки до иммунизации. Исследования выполнены на животных с нормально функционирующей иммунной системой и иммунизированных оптимальной дозой антигена ( $5 \times 10^8$  ЭБ), а также на животных со сниженной реактивностью. С этой целью были использованы две модели. Одна из них создается иммунизацией субоптимальной дозой антигена ( $8 \times 10^8$  ЭБ). Во втором случае иммунодепрессивное состояние вызывали введением цитостатика циклофосфана (50 мг/кг, внутривенно) одновременно с оптимальной дозой антигена. Результаты свидетельствуют о несомненном наличии у ксеногенного ликвора модулирующих свойств в отношении гуморального иммунного ответа. При однократном введении преобладают стимулирующие эффекты, особенно резко выраженные у животных со сниженной реактивностью. На фоне циклофосфана отмечается весьма значительное увеличение числа антителосинтезирующих клеток в селезенке (более чем в 3 раза). Во всех группах животных в 1,5-2,0 раза увеличено количество антиген связывающих клеток. При трехкратном введении стимулирующее действие наблюдается только в отношении числа АОК на фоне оптимальной дозы антигена (как у нормальных, так и у животных, подвергнутых действию циклофосфана). В то же время у животных, иммунизированных субоптимальной дозой антигена, при данной схеме применения отмечается снижение

большинства показателей.

Воздействие на реакции клеточного иммунитета оценивали на модели гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [17]. Сенсибилизирующую дозу антигена (10 эритроцитов/особь) вводили внутривенно, а разрешающую (10 эритроцитов/особь) - на 4-й день, - подкожно, в подушечку задней стопы. Влияние препарата КСМЖ на клеточный иммунитет исследовали по изменению интенсивности реакции ГЗТ. Ее показателем служила разница в толщине опытной и контрольной лап. При однократном использовании препарат вводили одновременно с разрешающей дозой антигена, а при трехкратном - в течение трех дней перед введением сенсибилизирующей дозы эритроцитов барана. Результаты свидетельствовали об отсутствии влияния препарата в указанных дозах на клеточный иммунный ответ.

Также оценивали функциональную активность перитонеальных макрофагов через сутки после инъекции препарата. Полученные данные свидетельствовали о способности препарата в малой дозе (0,002 мл) стимулировать перитонеальные макрофаги, в то время как при использовании высокой дозы (0,1 мл) отмечается тенденция к снижению функциональной активности этих клеток.

В 2009 г. работой [9] было отражено влияние инъекций КСМЖ на периферические органы иммунитета - брыжеечные лимфоузлы в возрастном аспекте. Таким образом, авторы многих работах отмечают, что характер модулирующего воздействия КСМЖ зависит от схемы его применения (кратности и сроков введения по отношению к антигену), а также от состояния иммунной системы подопытных животных.

Экспериментально авторами [11] было исследовано влияние инъекций ликвора на течение острой лучевой болезни. Авторы доказали, что пастеризованный ликвор крупного рогатого скота, введенный морским свинкам после радиооблучения в дозе 500 р., способствует восстановлению клеточного состава и функции костного мозга, оказывает антимикробное, иммуностимулирующее, дезинтоксикационное действие, в результате чего увеличивалась выживаемость экспериментальных животных. Однако введение КСМЖ животным перед облучением отягощало течение острой лучевой болезни и приводило к гибели 80% морских свинок, поскольку усиленная пролиферация гемопоэтических клеток в результате введения КСМЖ приводила к появлению большого количества молодых клеток, более радиочувствительных. Те же авторы в последующих экспериментах выявили, что ликвор, введенный животным до облучения, усугубляет постлучевую лейкопению, но противодействует угнетению фагоцитарной активности нейтрофилов на протяжении лучевой болезни. Инъекции КСМЖ после облучения, напротив, ведут к усилению фагоцитарной реакции и способствуют интенсивности ее проявления.

В работе [14] исследовались противолучевые свойства КСМЖ. Эксперименты проводились на 173 морских свинках, 116 хомяках, 202 мышках F /СВА x C В/ и 12 собаках, подвергшихся облучению в дозах, соответствующих СД 90-100. КСМЖ грызунам вводили внутримышечно, собакам - подкожно. У морских свинок введение КСМЖ через 24 часа после

облучения в дозе 5,25 Гр (СД 90) повышало выживаемость на 36% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем. Лечебное применение КСМЖ в другие сроки (5 часов после облучения или с 7-х суток в течении 7 дней ежедневно) оказалось неэффективным. Уменьшение дозы (0,5 мл/100 г. массы тела) или увеличение (2мл/100 г.) также не дало положительного результата. У хомяков, как и у морских свинок небольшой лечебный эффект 20% ( $p < 0,05$ ) проявился при введении препарата через 24 часа после облучения в дозе 8 Гр (СД 100). У мышей положительных результатов не выявлено.

В экспериментах на собаках подкожное введение препарата в дозе 1 мл/100 г не вызывало никаких побочных реакций. Вместе с тем, получен отчетливый лечебный эффект: выживаемость собак составила 41,7% (из 12 выжило 5) при 10% выживаемости в контрольной группе. У леченых животных реже, чем в контроле, развивалась адинамия и снижение пищевой возбудимости, в меньшей степени проявлялся геморагический синдром, а у 7 подопытных собак он полностью отсутствовал. Только у 58,3% леченых животных наблюдалась острая лучевая болезнь третьей степени тяжести, тогда как у 95% контрольных собак развивалась тяжелая форма лучевой болезни. Анализ показателей периферической крови также обнаружил благоприятное действие препарата. Введение препарата способствовало сохранению в критический период заболевания (15-20-е сутки) более высокого уровня лейкоцитов за счет нейтрофильных гранулоцитов. Отмечено также существенно более быстрое и раннее восстановление количества эритроцитов и тромбоцитов, а также меньшая степень увеличения СОЭ.

Огромное значение имеет возможность применения КСМЖ для коррекции гематологических патологий. Одним из аспектов влияния КСМЖ на кроветворение является сродство нейрогенных и гематогенных стволовых клеток. Современные авторы [36] доказывают нейрогенное происхождение гемопоэтических предшественников СМЖ. Исследования подтвердили наличие стволовых клеток в субэпендимальной зоне латеральных желудочков мозга, откуда они способны мигрировать с током СМЖ. Рядом работ показана возможность переноса стволовых клеток ликвора в организм донора [33-36]. Хорионидное сплетение мозга крыс содержит миелидные прогениторы с высоким пролиферативным потенциалом, дифференцирующиеся в культуре в большие колонии макрофагов, моноцитов или дендритических клеток. Строма хорионидного сплетения является нишей для миелидных прогениторов и может служить резервуаром для мозговых макрофагов. Экспериментально доказано наличие общей нейрогомопоэтической стволовой клетки, когда нейральные стволовые клетки были способны долгосрочно репопуляризировать костный мозг при радио- или химио-ассоциированных аплазиях. При этом, одной нейрогенной стволовой клетки было достаточно для полной реконституции облученного костного мозга. Меченые клетки костного мозга были способны дифференцироваться в клетки микроглии, астроциты подкоркового белого вещества, протоплазматические астроциты неокортекса.

В наших исследованиях мы исключили возможность нахождения в ксеногенном ликворе СК, равно

как и других клеток, путем проведения его через фильтры «Миллипор» с диаметром пор 0,8 кД; 0,45 кД; 0,22 кД. Замораживание и оттаивание КСМЖ, которое также проводилось на этапе его подготовки к введению, приводило к денатурации белков в его составе.

Влияние СМЖ на костный мозг и, как отражение его морфофункциональной активности, на кроветворение не однозначно. При патологических процессах, протекающих в организме, регулирующее действие КСМЖ было достоверно значительным и стойким и вело к длительной ремиссии. У здоровых животных выявлены различные эффекты влияния КСМЖ в зависимости от возраста реципиентов и кратности введения. Результаты эксперимента выявили, что основными векторами влияния КСМЖ на морфофункциональные характеристики костного мозга и его грубую строму в возрастном аспекте, независимо от кратности введения, являются утолщение компактного вещества кости, уменьшение объема желтого костного мозга, увеличение объема красного костного мозга, стимуляция дифференцирования клеток различных дифференоров [26-30]. Практическая значимость такого исследования заключается в возможности применения препарата на основе КСМЖ для стимуляции гемоцитопоза, а соответственно, индукции иммуногегаза при диспластических и апластических синдромах костного мозга, при иммунодепрессиях в таких сферах медицины и ветеринарии, как гематология, онкогематология, аллергология, и других.

Таким образом, изучение свойств КСМЖ, как уникального биологического средства регуляции гомеостаза, является перспективной и приоритетной задачей в свете создания нового препарата с полифункциональным эффектом действия на организм.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Ажиша Я.И. Влияние цереброспинальной жидкости различного видового происхождения на трофическое и функциональное состояние органов и тканей и функциональное состояние и физиологическая активность цереброспинальной жидкости при нарушении трофической функции нервной системы / Я.И. Ажиша, В. Топало // Физиология человека. — 1986. — Т. 12, № 4. — С. 531–552.
2. Анисимов В.Н. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования / В.Н. Анисимов, В.Х. Хавинсон, В.Г. Морозов // Успехи современной биологии. — 1993. — Т. 113, Вып. 6. — С. 752–762.
3. Бессалова Е.Ю. Морфофизиологические эффекты ксеногенной спинномозговой жидкости на репродуктивную систему самок полиэстричных млекопитающих / Е.Ю. Бессалова, В.В. Ткач, В.А. Королев // Таврический медико-биологический вестник. — 2006. — Т. 9, № 3, Ч. 1. — С.175 – 178.
4. Бондаренко В.И. Морфофункциональное изменение семенников некоторых млекопитающих при парентальном введении прижизненно взятой цереброспинальной жидкости крупного рогатого скота: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук спец. 14.00.02 / В.И. Бондаренко. - Симферополь, 1989. - 23 с.
5. Влияние прижизненно взятой ксеногенной спинномозговой жидкости крупного рогатого скота на динамику развития свиней. / В.В. Ткач, В.И. Зяблов, Н.И. Сивуха [и др.] // Морфология некоторых органов и тканей человека и млекопитающих: тр. КГМИ. — Симферополь, 1986. — Т. 109. — С. 9-16.
6. Громова О.А. Нейротрофическая система мозга: нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофи-

- ческие препараты / О.А. Громова //Международный неврологический журнал. -2007. - № 2 (12). - С. 43-47
7. Заднипряный И.В. Морфофункциональные изменения транспортных систем при парентеральном введении спинномозговой жидкости в норме и при экспериментальной гиперхолестеремии: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.02 / И.В. Заднипряный. —Симферополь, 1981. — 18 с.
8. Изучение цитотоксической активности прижизненно полученной ксеногенной спинномозговой жидкости крупного рогатого скота / В.В. Ткач, Н.И. Сивуха, Я.В. Добрынин, Г.Т. Шульгин // Фундаментальные и прикладные вопросы морфологии: тр. КМИ. — Симферополь, 1988. —Т. 120. —С. 66-67
9. Кривенцов М.А. Структурные изменения брыжеечных лимфатических узлов при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости: дис. ... канд. наук: спец. 14.03.01 / М.А. Кривенцов. —Симферополь, 2009. — 21 с.
10. Криоконсервирование стволовых клеток / В.И. Грищенко, А.Н. Гольцев, Е.А.Щетельская [и др.] // Достижения биологии та медицини. —2006. —№1(7). — С.4-9.
11. Куприянов С.Н. Влияние инъекций ликвора на течение острой лучевой болезни /С.Н. Куприянов, М.Ф. Мамиева //Здравоохранение Туркменистана. —1968. —№2. —С.21-26.
12. Ликвор как гуморальная среда организма / В.С. Пикалюк, Е.Ю. Бессалова, В.В. Ткач, и др. - Симферополь, ИТ «Ариал», 2010.- 192 с.
13. Макаров А.Ю. Роль ликвора в нейрогуморальной регуляции физиологических функций.// Успехи физиологических наук.-1978.- Т. 9, № 4.- С.82-96.
14. Новый инъекционный биопрепарат «Ликворин» и его лечебные свойства при острой лучевой болезни у животных / В.В. Ткач, О.М. Атаманова, К.С. Чертков [и др.] //Актуальные вопросы развития инновационной деятельности в государствах с переходной экономикой. —Симферополь, 2006. —266 с.
15. Родин А.Ю. Морфологическое состояние кожи при введении прижизненно взятой ксеногенной цереброспинальной жидкости: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: 14.00.02/ А.Ю. Родин. — Симферополь, 1990. — 22 с.
16. Ткач В.В. (мл) Противосудорожные свойства ксеногенной цереброспинальной жидкости на различных моделях эпилептогенеза: Дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04. — Симферополь, 2000. — 148 с.
17. Ткач В.В. (мл). Влияние ксеногенной спинномозговой жидкости на клеточный иммунитет в эксперименте / (мл) В.В. Ткач, В.В. Ткач, М.А. Кривенцов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. —2006. — Т.5, №2. — С.61-62.
18. Ткач В.В. (мл). Влияние ксеногенной спинномозговой жидкости на реакции гуморального иммунитета / В.В.Ткач (мл.), В.В. Ткач, М.А. Кривенцов //Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2006. —Т.5, №2. —С.62.
19. Ткач В.В. Вплив ксеногенної цереброспинальної рідини на структуру і мінеральний склад кісткової тканини свиней / В.В. Ткач, (мл) В.В. Ткач, В.Г. Самсонова // Український медичний альманах.- 2000.- Т.3, №1 (додаток). - С. 58-59.
20. Ткач В.В. Нормальный химический состав и содержание некоторых биологических активных веществ в цереброспинальной жидкости крупного рогатого скота / В.В. Ткач, В.В. Ткач(мл), В.В. Киселев //Клінічна анатомія та оперативна хірургія.- 2004.- №3.- С.61.
21. Ткач В.В. Определение тератогенных и эмбриотоксических свойств биопрепарата «Ликворин» / В.В. Ткач, А.В. Кубышкин, (мл) В.В. Ткач // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: тр. Крым. мед. ун-та. — Симферополь, 1998. — Т. 134. — С. 89–95.
22. Ткаченко Б.И. Нормальная физиология человека / Б.И. Ткаченко. — М.: Медицина, 2005. — 928 с.
23. Топало В.Г. Изменение физиологической активности цереброспинальной жидкости при нервных дистрофиях и влияние гетеро- и гомогенной цереброспинальной жидкости на трофическое и функциональное состояние органов и тканей. Дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.02 / В.Г. Топало. — М., 1986. — 209 с.
24. Фридман А.П. Основы ликворологии.// Изд. «Медицина», Л.; 1971.- 647 с.
25. Цымбалюк В.И. Нейрогенные стволовые клетки / В.И. Цымбалюк, В.В.Медведев. — К., 2005. — 594 с.
26. Шаймарданова Л.Р. Влияние ксеногенной спинномозговой жидкости на динамику остеометрических показателей бедренных костей крыс в онтогенезе / Л.Р. Шаймарданова //Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: тр. КГМУ им.С.И. Георгиевского. —Симферополь, 2010. — Т.146, Ч.5. — С. 171-173.
27. Шаймарданова Л.Р. Влияние ксеногенной спинномозговой жидкости на морфофункциональные характеристики костного мозга/ Л.Р. Шаймарданова // Актуальные проблемы функциональной морфологии и интегративной антропологии: матер. науч.-практ. конф., Винница, 20-21 мая, 2009. —Винница, 2009. —С. 311-312.
28. Шаймарданова Л.Р. Гистоморфологические изменения костного мозга бедренных костей крыс под действием ксеногенной спинномозговой жидкости в различных возрастных группах/ Л.Р. Шаймарданова, В.С.Пикалюк //«Вісник СумДУ. Серія «Медицина». — 2011 - №1.- С. 58-64.
29. Шаймарданова Л.Р. Количественные изменения клеток различных ростков и характеристика функциональной активности костного мозга под действием ксеногенной спинномозговой жидкости. // Клінічна та експериментальна патологія. — Чернівці, 2011 — Т.Х, №1 (35). — С. 182-189.
30. Шаймарданова Л.Р. Цитоморфологические и цитохимические изменения клеток костного мозга под действием ксеногенной спинномозговой жидкости. // Одеський медичний журнал. — 2011— №1. — С. 13-16.
31. Штерн Л.С. Проблемы гистогематических барьеров / Л.С. Штерн. —М.: Наука, 1965. — 331 с.
32. Шульгин Г.Т. Влияние ксеногенной спинномозговой жидкости на течение восстановительного периода после острой кровопотери (экспериментальное исследование): автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.16 / Г.Т. Шульгин. — М, 1983. — 18 с.
33. After injection into the striatum, in vitro-differentiated microglia- and bone marrow-derived dendritic cells can leave the central nervous system via the blood stream / S. Hochmeister, M. Zeitelhofer, J. Bauer [et al.].// Am. J. Pathol. —2008. — Vol. 173, №6. —P.1669-1681.
34. An improved harvest and in vitro expansion protocol for murine bone marrow-derived mesenchymal stem cells / S. Xu, A. De Becker, B. Van Camp [ et al.] // J. Biomed Biotechnol. —2010. — 2010:105940. Epub. 2010 Dec 20. PMID: 21197440 [PubMed - in process]Free PMC Article.
35. Induction of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Differentiation into Neural-Like Cells Using Cerebrospinal Fluid / Y.Ye, Y.M.Zeng, M. R. Wan, X.F. Lu // Cell Biochem Biophys. —2011. —Jan 6. [Epub ahead of print] PMID: 21210249 [PubMed - as supplied by publisher].
36. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo / C.R. Bjornson, R.L. Rietze, B.A. Reynolds [et al.] // Science. — 1999. — Vol.283. — P. 534-537.

Надійшла 13.09.2011 р.  
Рецензент: проф. В.І.Лузін