

Оценка эффектов клеточной терапии на воспроизведение условного рефлекса пассивного избегания у крыс с хинолин-индуцированной моделью болезни Гентингтона

А.В. Ставровская¹, Е.В. Новосадова², Н.Г. Ямщикова¹, А.С. Ольшанский¹, А.С. Гущина¹,
Е.В. Коновалова¹, И.А. Гривенников², С.Н. Иллариошкин¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва, Россия

Введение. Модель с введением хинолиновой кислоты (ХК) в стриатум крыс воспроизводит многие клинико-морфологические характеристики болезни Гентингтона (БГ). В силу фатального характера БГ актуальным является поиск эффективных методов ее лечения, одним из которых является создание нейротекторной среды для замедления текущего дегенеративного процесса и/или замещения погибших нейронов. Это можно осуществить, в частности, посредством трансплантации клеток, обладающих способностью к нейрональной дифференцировке и интеграции в соответствующие структурно-функциональные церебральные сети.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности трансплантации в стриатум крыс с ХК-индуцированной моделью БГ нейрональных предшественников, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) здорового донора.

Материалы и методы. Исследованы эффекты нейротрансплантации на воспроизведение условного рефлекса пассивного избегания у крыс с моделью БГ, вызванной введением ХК в хвостатые ядра. В основной группе животных ($n=8$) в качестве трансплантируемого материала в хвостатые ядра вводили человеческие нейрональные предшественники (1×10^6 в 10 мкл физиологического раствора унилатерально, на стороне повреждения), полученные из ИПСК здорового донора; в контрольной группе ($n=8$) – физиологический раствор. Тестирование условных реакций пассивного избегания проводили с помощью программы ShutAvoid 1.8.03 на установке фирмы Panlab Harvard Apparatus (Spain).

Результаты. При тестировании воспроизведения реакций пассивного избегания было обнаружено, что введение ХК в хвостатые ядра мозга крыс достоверно ослабляло условные реакции. Нейротрансплантация нейрональных предшественников, полученных из ИПСК, имела отчетливый терапевтический эффект и упрочила рефлекс пассивного избегания. На протяжении всего периода тестирования (7 сут после нанесения болевого воздействия) экспериментальные животные либо вовсе не переходили в темный отсек, либо переходили с большим латентным периодом.

Заключение. Нейротрансплантация с использованием производных ИПСК в эксперименте позволяет улучшить сохранение памятного следа у крыс с ХК-индуцированной моделью БГ, что способствует коррекции когнитивных нарушений, вызванных введением нейротоксина.

Ключевые слова: хинолиновая кислота, болезнь Гентингтона, условный рефлекс пассивного избегания, нарушение памятного следа, нейротрансплантация, нейрональные предшественники, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки.

Для цитирования: Ставровская А.В., Новосадова Е.В., Ямщикова Н.Г. и др. Оценка эффектов клеточной терапии на воспроизведение условного рефлекса пассивного избегания у крыс с хинолин-индуцированной моделью болезни Гентингтона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 36–41.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.5

Assessment of the effects of cellular therapy on reproduction of the conditioned passive avoidance reflex in rats with quinoline-induced model of Huntington's disease

Alla V. Stavrovskaya¹, Ekaterina V. Novosadova², Nina G. Yamshchikova¹, Artem S. Ol'shansky¹, Anastasiya S. Gushchina¹,
Evgeniya V. Konvalova¹, Igor' A. Grivennikov², Sergey N. Illarioshkin¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Institute of Molecular Genetics of RAS, Moscow, Russia

Introduction. The model involving injection of quinolinic acid (QA) into the rat striatum simulates many clinical and morphological characteristics of Huntington's disease (HD). Searching for effective treatment methods is rather topical because of the fatality of HD. One of such methods is to create a neuroprotective environment to slow down the current degenerative process and/or replace dead neurons. In particular, this can be performed by transplantation of cells capable of undergoing neuronal differentiation and integration into the proper structural and functional brain networks.

Objective. To assess effectiveness and safety of transplantation of neural progenitors differentiated from induced pluripotent stem cells (iPSCs) harvested from a healthy donor into the striatum with QA-induced model of HD.

Materials and methods. The effects of neurotransplantation on reproduction of the conditioned passive avoidance reflex were studied in rats with the model of HD induced by injection of QA into the caudate nuclei of the striatum. In the study group ($n=8$), human neural progenitors (1×10^6 per $10 \mu\text{l}$ of normal saline unilaterally, on the injured side) derived from iPSCs harvested from a healthy donor were injected into the caudate nuclei as the transplanted material; normal saline was injected in the control group. The conditioned passive avoidance responses were tested using the ShutAvoid 1.8.03 software on a Harvard apparatus (Panlab, Spain).

Results. When testing the reproduction of the passive avoidance responses, we found that injection of QA into the caudate nuclei of the rat brain reliably reduced the conditioned responses. Neurotransplantation of neural progenitors derived from iPSCs had a clear therapeutic effect and reinforced the passive avoidance reflex. During the entire testing period (7 days after exposure to the pain stimulus), the experimental animals either did not visit the dark compartment at all or visited it with a long latency period.

Conclusions. Experimental neurotransplantation using iPSC derivatives allowance to improve storage of trace memory in rats with QA-induced model of HD, which contributes to correction of cognitive impairments caused by administration of the neurotoxin.

Keywords: quinolinic acid, Huntington's disease, conditioned passive avoidance reflex, trace memory disturbance, neurotransplantation, neural progenitors, induced pluripotent stem cells.

For citation: Stavrovskaya A.V., Novosadova E.V., Yamshchikova N.G. et al. [Assessment of the effects of cellular therapy on reproduction of the conditioned passive avoidance reflex in rats with quinoline-induced model of Huntington's disease]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(2): 36–41. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.5

Введение

Болезнь Гентингтона (БГ) является фатальным нейродегенеративным заболеванием, которое возникает в результате мутации в гене IT15 [1], приводящей к образованию мутантного белка (mHTT) с аномальными полиглутаматными повторами. Мутантный белок накапливается в нейронах стриатума, а также в различных областях коры, таламуса, гипоталамуса и компактной части черной субстанции; при этом он проявляет токсическое действие, которое приводит к гибели клеток посредством механизмов, которые остаются не вполне ясными. Начальные симптомы БГ включают в себя когнитивные нарушения и психиатрические расстройства, такие как раздражительность, агрессивность и депрессия. Эти симптомы предшествуют непроизвольным моторным расстройствам, быстрой потере веса и, в конечном итоге, смерти приблизительно через 15–20 лет после появления двигательных симптомов [2, 3]. Фармакотерапия БГ особенно затруднена из-за того, что сложные и множественные повреждения головного мозга уже развиты к моменту первых проявлений симптомов. Маловероятно, что такое повреждение мозга, как гибель нейронов, вызванная накоплением mHTT, можно вылечить исключительно лекарственной терапией, поэтому современные методы лечения сосредоточены на создании нейропротекторной среды для замедления потери нейронов и/или замены утраченных нейронов. К настоящему моменту многочисленные исследования показали принципиальную возможность получения положительных эффектов клеточной терапии [4–8]. Однако сегодня, в силу ряда принципиальных преимуществ, в центре внимания исследователей находится использование ИПСК для лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности, БГ [9–14].

Для изучения патогенеза заболевания, для выявления областей мозга, испытывающих структурные и функциональные нарушения, а также для оценки возможных

терапевтических вмешательств в научных исследованиях используют модели БГ на животных. Большинство моделей надежно повторяют невропатологию и симптоматику болезни. Хинолиновая кислота (ХК) является одним из наиболее часто используемых эксайтотоксических агентов в моделях БГ на грызунах. Эта аминокислота вызывает гибель клеток посредством связывания с рецепторами N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) в стриатных нейронах, тем самым имитируя механизмы гибели нейронов, которые наблюдаются в мозге больных с БГ [15, 16].

Целью работы было изучение влияния интратриатной трансплантации нейрональных предшественников, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) здорового донора, на воспроизведение условных реакций пассивного избегания (УРПИ) у крыс, с моделью БГ, индуцированной хинолиновой кислотой.

Материалы и методы

Работа была выполнена на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 3–4 мес ($n=24$). Животные содержались в виварии института при свободном доступе к пище и воде и естественном чередовании суточной освещенности. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Для получения токсической модели БГ крысам во время стереотаксических операций вводили 300 нМ хинолиновой кислоты в 5 мкл физиологического раствора ($n=16$). Введение осуществляли унилатерально, в правый стриатум. В левую сторону вводили физиологический раствор в том же объеме. Ложнооперированным животным билатерально вводили физраствор ($n=8$). Через 2 нед после введения токсина животные с введением хинолиновой кислоты были разделены на две группы. Крысам пер-

вой группы («леченые» крысы, n=8) во время повторной стереотаксической операции осуществляли введение в поврежденную область стриатума человеческих клеток, полученных из ИПСК от здорового донора и дифференцированных по нейрональному типу. Дифференцировку проводили в соответствии с описанными ранее протоколами: первоначально из ИПСК были получены нейросферы, которые далее разбивались до моноклеточной суспензии и культивировались в среде для нейронального роста [9].

Для стереотаксического введения хинолиновой кислоты были использованы следующие координаты [17]: AP=1,5; V=2,5; L=4,8; для введения нейрональных предшественников, полученных из ИПСК, – AP=0,9; V=2,5; L=5,5. В качестве анестезии применяли золетил 100 в дозе 3 мг/100 г и ксиланит в дозе 3 мг/кг внутримышечно, для премедикации использовали атропин в дозе 0,04 мг/кг подкожно за 10–15 мин до введения ксиланита.

В хвостатое ядро справа вводили суспензию 1×10^6 дифференцированных клеток в 10 мкл физиологического раствора. Суспензию набирали в 10 мкл микрошприц Гамильтона и вводили с постоянной скоростью в течение 7 мин (0,7 мкл/мин). После инъекции микрошприц оставляли на месте в течение еще 3 мин, затем медленно извлекали в течение одной минуты. В противоположном полушарии повторяли процесс введения, но в хвостатое ядро вводили физиологический раствор. За один день до операции и далее ежедневно в течение всего эксперимента животные получали циклоспорин в дозе 15 мг/кг.

Контрольным («нелеченым») животным (n=8) во время повторной операции вводили физиологический раствор билатерально в том же объеме.

Изучение нарушений когнитивных функций экспериментальных крыс проводили с помощью теста УРПИ. Воспроизведение пассивных оборонительных реакций оценивали по величине латентного периода (ЛП) перехода крыс из ярко освещенного отсека камеры в темный отсек, в котором животные накануне получали неизбежное болевое воздействие (нанесение удара постоянным электрическим током – 0,2 мА, 3 с). Тестирование таких реакций проводили через 1, 3 и 7 сут после предъявления электрического раздражения. Тестирование УРПИ проводили с помощью программы ShutAvoid 1.8.03 на установке фирмы Panlab Harvard Apparatus (Spain).

Данные обрабатывали в программе Statistica 7.0, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

По окончании экспериментов животных усыпляли хлороформом, затем декапитировали и извлекали мозг с целью проведения планируемых иммуногистохимических исследований.

Результаты

При тестировании воспроизведения реакций пассивного избегания было показано, что поведение ложнооперированных крыс не имело особенностей по сравнению с наблюдаемым ранее и описанным в наших предыдущих работах [18–20], латентный период перехода в темный отсек камеры, достаточно высокий через 24 часа по-

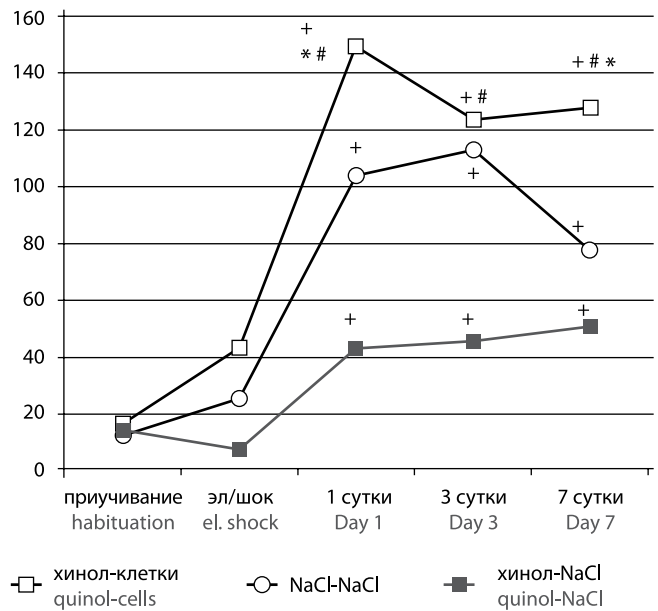


Рис. 1. Изменение величины латентного периода перехода в темный отсек камеры.

По оси ординат – время в сек; по оси абсцисс – дни тестирования. NaCl-NaCl – ложнооперированные крысы, хинол-NaCl – модельные «нелеченые» крысы, хинолин-клетки – модельные «леченые» животные. + – различия достоверны по сравнению с днем нанесения болевого раздражения; * – различия достоверны по сравнению с группой ложнооперированных животных; # – различия достоверны между группой «леченых» и «нелеченых» экспериментальных животных при $p \leq 0,05$

Fig. 1. Changes in the latency period of migration into the dark compartment of the chamber.

Y axis: time (s); X axis: test days. NaCl-NaCl – sham-operated rats; quinol-NaCl – model “non-treated” rats; quinolone-cell – model “treated” animals. + – the differences are significant compared to the day of exposure to pain stimulus; * – the differences are significant compared to the group of sham-operated animals; # – the differences are significant between the group of “treated” and “non-treated” study animals at $p < 0.05$

сле нанесения болевого раздражения, последовательно уменьшался при дальнейшем тестировании (рис. 1). В настоящей работе нами было обнаружено, что введение ХК в хвостатое ядро мозга крыс вызвало нарушение воспроизведения условных реакций. Кроме того, что все такие животные переходили в темный отсек камеры, латентный период перехода был небольшим и практически не менялся при последующих тестированиях. Трансплантация в стриатум нейрональных предшественников, полученных из ИПСК, упрочила рефлекс пассивного избегания. Через сутки после нанесения электрического болевого воздействия экспериментальные животные либо вовсе не переходили в темный отсек, либо переходили с большим латентным периодом. Значительная величина ЛП наблюдалась также на 3-и и 7-е сут после нанесения болевого шока.

Достоверные различия в величине ЛП по сравнению с группой «нелеченых» модельных крыс установлены во всех проведенных тестированиях. Это показывает выраженное позитивное влияние нейротрансплантации на поведение экспериментальных животных, а именно – улучшение сохранения памятного следа, позволяющее говорить о коррекции нарушений, вызванных введением ХК.

Обсуждение

Как и многие другие нейродегенеративные заболевания, БГ приводит к тяжелым нарушениям двигательных и психических функций. Одним из ключевых направлений исследований является выяснение механизмов, ответственных за формирование поведенческих расстройств у модельных животных, а также за их компенсацию [21]. Некоторые из этих механизмов уже обозначены, включая клеточную репопуляцию и высвобождение факторов роста.

В большинстве исследований, проведенных на моделях БГ, стволовые клетки трансплантируются непосредственно в стриатум, где они показывают хорошую выживаемость и частичную реиннервацию поврежденных участков мозга [22–25].

ХК – нейроактивный метаболит триптофана, который вовлечен в патогенез различных дегенеративных, инфекционных и воспалительных неврологических заболеваний человека. ХК не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому в экспериментальных исследованиях вводится непосредственно в стриатум, что вызывает дегенерацию соответствующих нейронов у экспериментальных животных, в частности, у крыс [26–29]. Повреждения, вызванные ХК, часто имитируют нарушения, наблюдаемые на начальных (но не на поздних) стадиях БГ. Например, применение ХК сопровождается типичной для БГ гиперактивностью у экспериментальных животных, однако гипокинезия и мышечная ригидность, свойственные поздним стадиям БГ (так называемая поздняя акинетико-ригидная форма), не моделируется никакой дозой токсина. Кроме этого, ХК-индуцированные повреждения приводят к снижению когнитивных функций,

которые наблюдаются при тестировании животных в водном лабиринте Морриса, радиальном водном лабиринте и Т-лабиринте.

Когнитивные нарушения являются одним из основных симптомов, наблюдаемых при БГ. Их в значительной степени связывают с нарушением стрио-фронтальных связей, причем в ряде работ сообщается, что воспроизведение памяти страдает больше, чем хранение [30, 31]. В настоящей работе особый интерес представляло исследование эффекта нейротрансплантации нейрональных предшественников, полученных из ИПСК, на когнитивные функции модельных животных, поскольку таких данных в доступной нам литературе очень мало.

Введение ХК привело к грубому нарушению воспроизведения реакций пассивного избегания, что говорит об ослаблении когнитивных функций экспериментальных крыс, воспроизведении памятного следа, ухудшении процесса обучения. Трансплантация нейрональных предшественников, полученных из ИПСК, привела к выраженным положительным изменениям в поведении модельных животных, упрочению рефлекса пассивного избегания, улучшению обучаемости.

Проведенное исследование показало перспективность данной модели БГ для оценки эффектов коррекции нарушенного поведения экспериментальных животных с помощью заместительной клеточной терапии. Полученные данные открывают возможность для разработки новых подходов к терапии нейродегенеративных заболеваний.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993; 72: 971–983. PMID: 8458085.
2. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н., Никольская Н.Н. Моногенные наследственные болезни центральной нервной системы. В кн.: Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей (под ред. Вельгичева Ю.Е., Темина П.А.). М.: Медицина, 1998: 9–104.
3. Estrada Sanchez A.M., Mejia-Toiber J., Massieu L. Excitotoxic neuronal death and the pathogenesis of Huntington's disease. *Arch Med Res* 2008; 39: 265–276. PMID: 18279698 DOI: 10.1016/j.arcmed.2007.11.011.
4. Bachoud-Levi A.C. Neural grafts in Huntington's disease: Viability after 10 years. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 979–981. PMID: 19833293 DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70278-9.
5. Cicchetti F, Saporta S, Hauser RA et al. Neural transplants in patients with Huntington's disease undergo disease-like neuronal degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106: 12483–12488. PMID: 19620721 DOI: 10.1073/pnas.0904239106.
6. Kerkis I., Haddad M, Valverde C., Glosman S. Neural and mesenchymal stem cells in animal models of Huntington's disease: past experiences and future challenges. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015; 6: 232. PMID: 26667114 DOI: 10.1186/s13287-015-0248-1.
7. Maucksch C., Vazey E., Gordon R., Connor B. Stem cell-based therapy for Huntington's disease. *J. Cell. Biochem*. 2013; 114: 754–763. PMID: 23097329 DOI: 10.1002/jcb.24432.
8. Reuter I., Tai Y.F., Pavese N. et al. Long-term clinical and positron emission tomography out- come of fetal striatal transplantation in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 948–951.
9. Некрасов Е.Д., Лебедева О.С., Васина Е.М. и др. Платформа для изучения болезни Гентингтона на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 4: 30–35.
10. Fink K., Crane A. et al., Intra-striatal transplantation of adenovirus-generated induced pluripotent stem cells for treating neuropathological and function-

References

1. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993; 72: 971–983. PMID: 8458085
2. Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D., Illarioshkin S.N., Nikol'skaya N.N. Monogenic hereditary diseases of the central nervous system. In: Hereditary diseases of nervous system. Guidelines for doctors. Vel'tishcheva J.E., Temina P.A. (Eds.). Moscow: Meditsina. 1998: 9–104. (in Russ.)
3. Estrada Sanchez A.M., Mejia-Toiber J., Massieu L. Excitotoxic neuronal death and the pathogenesis of Huntington's disease. *Arch Med Res* 2008; 39: 265–276. PMID: 18279698 DOI: 10.1016/j.arcmed.2007.11.011.
4. Bachoud-Levi A.-C. Neural grafts in Huntington's disease: Viability after 10 years. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 979–981. PMID: 19833293 DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70278-9
5. Cicchetti F, Saporta S., Hauser R.A. et al. Neural transplants in patients with Huntington's disease undergo disease-like neuronal degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106: 12483–12488. PMID: 19620721 DOI: 10.1073/pnas.0904239106.
6. Kerkis I., Haddad M, Valverde C., Glosman S. Neural and mesenchymal stem cells in animal models of Huntington's disease: past experiences and future challenges. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015; 6: 232. PMID: 26667114 DOI: 10.1186/s13287-015-0248-1.
7. Maucksch C., Vazey E., Gordon R., Connor B. Stem cell-based therapy for Huntington's disease. *J. Cell. Biochem*. 2013; 114: 754–763. PMID: 23097329 DOI: 10.1002/jcb.24432.
8. Reuter I., Tai Y.F., Pavese N. et al. Long-term clinical and positron emission tomography out- come of fetal striatal transplantation in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 948–951.
9. Nekrasov E.D., Lebedeva O.S., Vasina E.M. et al. [Platform for studying of Huntington's disease on the base of induced pluripotent stem cells]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2012; 6(4): 30–35. (in Russ.)
10. Fink K., Crane A. et al., Intra-striatal transplantation of adenovirus-generated induced pluripotent stem cells for treating neuropathological and functional deficits in a rodent model of Huntington's disease. *Stem Cells*

- al deficits in a rodent model of Huntington's disease. *Stem Cells Translational Medicine*. 2014; 3: 620–631. PMID: 24657963 DOI: 10.5966/sctm.2013-0151.
11. Fink K., Rossignol J., Lu M. et al. Survival and differentiation of adenovirus-generated induced pluripotent stem cells transplanted into the rat striatum. *Cell Transplant*. 2013 [Epub ahead of print]. PMID: 23879897 DOI: 10.3727/096368913X670958.
12. Peng J., Zeng X. The role of induced pluripotent stem cells in regenerative medicine: neurodegenerative diseases. *Stem Cell Res. Ther.* 2011; 2: 32. PMID: 21861938 DOI: 10.1186/scrt73.
13. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126: 663–676. PMID: 16904174 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
14. Yamanaka S., Blau H.M. Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature* 2010; 465: 704–712. PMID: 20535199 DOI: 10.1038/nature09229.
15. Ставровская А.В., Конорова И.Л., Иллариошкин С.Н. и др. Технологии моделирования заболеваний нервной системы. В кн.: *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей*. В 3-х т. / Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян. Т. III. Современные исследовательские технологии в экспериментальной неврологии. М.: ООО «АТМО», 2015: 73–133.
16. Leavitt B.R., Raamsdonk J.M., Shehadeh J. et al. Wild-type huntingtin protects neurons from excitotoxicity. *J Neurochem* 2006; 96: 1121–1129. PMID: 16417581 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03605.x.
17. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in stereotaxic coordinates*. Fourth Edition Academic Press 1998. 456 p.
18. Мирошниченко Е.В., Ставровская А.В., Шугалев Н.П. и др. Изменения эмоционального состояния крыс при воспроизведении реакций пассивного избегания после введения нейротензина в прилежащее ядро мозга. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2010; 60(6): 704–711.
19. Ставровская А.В., Ямшикова Н.Г., Ольшанский А.С. и др. Нейротензин изменяет последнее действие болевого стресса на поведение крыс с повреждением серотонинергических структур черной субстанции мозга. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*, 2013; 63(3): 384–394.
20. Шугалев Н.П., Ставровская А.В., Ямшикова Н.Г. и др. Воспроизведение реакций пассивного избегания после введения нейротензина в прилежащее ядро мозга у крыс на фоне действия резерпина *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2012; 62(3): 357–363.
21. Roberts T.J., Price J., Williams S.C., Modo M. Preservation of striatal tissue and behavioral function after neural stem cell transplantation in a rat model of Huntington's disease. *Neuroscience*. 2006; 139: 1187–1199. PMID: 16517087 DOI:10.1016/j.neuroscience.2006.01.025.
22. Kendall A., Hantraye P., Palfi S. Striatal tissue transplantation in non-human primates. *Prog. Brain Res*. 2000; 127: 381–404. PMID: 11142037.
23. Shen L.H., Li Y., Chen J. et al. Intracarotid transplantation of bone marrow stromal cells increases axon-myelin remodeling after stroke. *Neuroscience*. 2006; 137: 393–9. PMID: 16298076 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.092.
24. Shyu W.C., Lin S.Z., Chiang M.F. et al. Intracerebral peripheral blood stem cell (CD34z) implantation induces neuroplasticity by enhancing beta1 integrin-mediated angiogenesis in chronic stroke rats. *J Neurosci*. 2006; 26: 3444–53. PMID: 16571751, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5165-05.2006.
25. Nakao N., Nakayama T., Yahata T. et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells facilitate hematopoiesis in vitro and in vivo: advantages over bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Am J Pathol*. 2010; 177(2): 547–54. PMID: 20558580 DOI:10.2353/ajpath.2010.091042.
26. Ribeiro C.A., Grando V., Dutra Filho C.S. et al. Evidence that quinolinic acid severely impairs energy metabolism through activation of NMDA receptors in striatum from developing rats. *J Neurochem* 2006; 99: 1531–1542. DOI:10.1111/j.1471-4159.2006.04199.x.
27. McLin J.P., Thompson L.M., Steward O. Differential susceptibility to striatal neurodegeneration induced by quinolinic acid and kainate in inbred, outbred and hybrid mouse strains. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 3134–3140. DOI:10.1111/j.1460-9568.2006.05198.x.
28. Emerich D.F., Thanos C.G., Goddard M. et al. Extensive neuroprotection by choroid plexus transplants in excitotoxin lesioned monkeys. *Neurobiol. Dis* 2006; 23: 471–480. PMID: 16777422 DOI:10.1016/j.nbd.2006.04.014.
29. Kendall A.L., David F., Rayment G. et al. The influence of excitotoxic basal ganglia lesions on motor performance in the common marmoset. *Brain* 2000; 123 (Pt 7): 1442–1458. PMID: 10869056 DOI:10.1093/brain/123.7.1442.
30. Becker S., Lim J. A computational model of prefrontal control in free recall: strategic memory use in the California Verbal Learning Task. *J. Cogn. Neurosci*. 2003; 15: 821–832. PMID: 14511535 DOI: 10.1162/089892903322370744.
31. Иллариошкин С.Н. Болезнь Гентингтона как модель для изучения нейродегенеративных заболеваний. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2016; 1: 3–11. *Translational Medicine*. 2014; 3: 620–631. PMID: 24657963 DOI: 10.5966/sctm.2013-0151.
11. Fink K., Rossignol J., Lu M. et al. Survival and differentiation of adenovirus-generated induced pluripotent stem cells transplanted into the rat striatum. *Cell Transplant*. 2013 [Epub ahead of print]. PMID: 23879897 DOI: 10.3727/096368913X670958.
12. Peng J., Zeng X. The role of induced pluripotent stem cells in regenerative medicine: neurodegenerative diseases. *Stem Cell Res. Ther.* 2011; 2: 32. PMID: 21861938 DOI: 10.1186/scrt73.
13. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126: 663–676. PMID: 16904174 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
14. Yamanaka S., Blau H.M. Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature* 2010; 465: 704–712. PMID: 20535199 DOI: 10.1038/nature09229.
15. Stavrovskaya A.V., Konorova I.L., Illarioshkin S.N. et al. [Technologies of nervous system diseases modeling]. In: *Neurology of the 21st century: diagnostic, medical and research technologies*. Piradov M.A., Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M. (Eds). Moscow: «АТМО». 2015; 3: 73–133. (in Russ.)
16. Leavitt B.R., Raamsdonk J.M., Shehadeh J. et al. Wild-type huntingtin protects neurons from excitotoxicity. *J Neurochem* 2006; 96: 1121–1129. PMID: 16417581 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03605.x.
17. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in stereotaxic coordinates*. Fourth Edition Academic Press 1998. - 456 p.
18. Miroshnichenko E.V., Stavrovskaya A.V., Shugalev N.P. et al. [Changes of an emotional condition of rats at representation of passive avoidance reactions when neurotensin administration into nucleus accumbens of rat brain]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatelnosti im. I.P.Pavlova*. 2010; 60(6): 704–711. (in Russ.)
19. Stavrovskaya A.V., Yamshikova N.G., Olshansky A.S. et al. [Neurotensin changes an after-action of a painful stress to behavior of rats with lesion of serotonergic structures of substantia nigra]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatelnosti im. I.P.Pavlova*. 2013; 63(3): 384–394. (in Russ.)
20. Shugalev N.P., Stavrovskaya A.V., Yamshikova N.G. et al. [Representation of passive avoidance reactions after neurotensin administration into nucleus accumbens of rat brain against the background of Reserpine action]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatelnosti im. I.P.Pavlova*. 2012; 62(3): 357–363. (in Russ.)
21. Roberts T.J., Price J., Williams S.C., Modo M. Preservation of striatal tissue and behavioral function after neural stem cell transplantation in a rat model of Huntington's disease. *Neuroscience*. 2006; 139: 1187–1199. PMID: 16517087 DOI:10.1016/j.neuroscience.2006.01.025.
22. Kendall A., Hantraye P., Palfi S. Striatal tissue transplantation in non-human primates. *Prog. Brain Res*. 2000; 127: 381–404. PMID: 11142037 DOI:10.1016/S0079-6123(00)27018-0.
23. Shen L.H., Li Y., Chen J. et al. Intracarotid transplantation of bone marrow stromal cells increases axon-myelin remodeling after stroke. *Neuroscience*. 2006; 137: 393–9. PMID: 16298076 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.092.
24. Shyu W.C., Lin S.Z., Chiang M.F. et al. Intracerebral peripheral blood stem cell (CD34z) implantation induces neuroplasticity by enhancing beta1 integrin-mediated angiogenesis in chronic stroke rats. *J Neurosci*. 2006; 26: 3444–53. PMID: 16571751, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5165-05.2006.
25. Nakao N., Nakayama T., Yahata T. et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells facilitate hematopoiesis in vitro and in vivo: advantages over bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Am J Pathol*. 2010; 177(2): 547–54. PMID: 20558580 DOI:10.2353/ajpath.2010.091042.
26. Ribeiro C.A., Grando V., Dutra Filho C.S. et al. Evidence that quinolinic acid severely impairs energy metabolism through activation of NMDA receptors in striatum from developing rats. *J Neurochem* 2006; 99: 1531–1542. DOI:10.1111/j.1471-4159.2006.04199.x.
27. McLin J.P., Thompson L.M., Steward O. Differential susceptibility to striatal neurodegeneration induced by quinolinic acid and kainate in inbred, outbred and hybrid mouse strains. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 3134–3140. DOI:10.1111/j.1460-9568.2006.05198.x.
28. Emerich D.F., Thanos C.G., Goddard M. et al. Extensive neuroprotection by choroid plexus transplants in excitotoxin lesioned monkeys. *Neurobiol. Dis* 2006; 23: 471–480. PMID: 16777422 DOI:10.1016/j.nbd.2006.04.014.
29. Kendall A.L., David F., Rayment G. et al. The influence of excitotoxic basal ganglia lesions on motor performance in the common marmoset. *Brain* 2000; 123 (Pt 7): 1442–1458. PMID: 10869056 DOI:10.1093/brain/123.7.1442.
30. Becker S., Lim J. A computational model of prefrontal control in free recall: strategic memory use in the California Verbal Learning Task. *J. Cogn. Neurosci*. 2003; 15: 821–832. PMID: 14511535 DOI: 10.1162/089892903322370744.
31. Illarioshkin S.N. Huntington's disease as model for studying of neurodegenerative diseases. *Bulleten natsional'ogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroystvam dvizheniy*. 2016; 1: 3–11. (in Russ.)

Информация об авторах: Ставровская Алла Вадимовна – к.б.н., зав. лаб. эксперим. патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН. Россия, 105064 Москва, пер. Обуха, д.5. E-mail: alla_stav@mail.ru;
Новосадова Е.В. – к.б.н., ст.н.с. лаб. молекулярной генетики соматических клеток, ИМГ РАН, Москва, Россия;
Ямщикова Н.Г. – к.б.н., в.н.с. лаб. эксперим. патологии нервной системы отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Ольшанский А.С. – к.б.н., ст.н.с. лаб. эксперим. патологии нервной системы отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гушина А.С. – м.н.с. лаб. эксперим. патологии нервной системы отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Коновалова Е.В. – к.б.н., н.с. лаб. клинич. и эксперим. нейрхимии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гривенников И.А. – д.б.н., зав. лаб. молекулярной генетики соматических клеток, ИМГ РАН, Москва, Россия;
Иллариошкин С.Н. – чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной работе ФГБНУ НЦН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Alla V. Stavrovskaya, PhD, Head of the Laboratory of Experimental Pathology of the Nervous System, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. per. Obukha 5, Moscow, 105064 Russia. E-mail: alla_stav@mail.ru;
Ekaterina V. Novosadova, PhD, senior researcher of the Laboratory of Somatic Cells Molecular Genetics, Institute of Molecular Genetics of RAS, Moscow, Russia
Nina G. Yamshchikova, PhD, leading researcher of the Laboratory of Experimental Pathology of the Nervous System, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Artem S. Ol'shansky, PhD, senior researcher of the Laboratory of Experimental Pathology of the Nervous System, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Anastasiya S. Gushchina, junior researcher of the Laboratory of Experimental Pathology of the Nervous System, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Evgeniya V. Konovalova, PhD, researcher of the Laboratory of Clinical and Experimental Neurochemistry, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Igor' A. Grivennikov, D.Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Somatic Cells Molecular Genetics, Institute of Molecular Genetics of RAS, Moscow, Russia;
Sergey N. Illarioshkin, corr. memb. of RAS, Deputy Directory for Science of the Research Center of Neurology, Head of the Department of Brain Research, Moscow, Russia.