

Abstract

V. Lychko,  
Sumy State University,  
2, Rymaskogo-Korsakova st.,  
40007 Sumy, Ukraine

**THE PERSPECTIVES OF CELLULAR THERAPY  
IN REHABILITATION TREATMENT OF NEUROLOGICAL  
PATIENTS (REVIEW OF LITERATURE WITH OWN  
RESEARCH DATA)**

The article gathers and analyses modern data from foreign and regional authors regarding the latest achievements in cellular technologies that have prospects in rehabilitation of neurological patients. For the replacement of damaged brain tissue, technologies directed for differentiation of stem cells in neuronal and glial directions are extremely promising. Today, it is feasible to expect that in the near future this will enable the transplantation of cells to activate the processes of neuroplasticity in recovery period.

The data of own researches, which examined changes in structural and functional characteristics of brain tissue of rats with condition of experimental acute focal cerebral ischemia (AFCI) in dynamics of treatment cryopreserved cord blood serum (CCBS) was given for evaluation of its membrane protection, immune modulation and proangiogenic activity.

The study was conducted on 60 outbred white male Wistar rats weighing  $200 \pm 20$  g. All animals were divided into 3 groups: 1st group (controls) – intact rats without trauma and treatment; 2nd group – animals after modelling AFCI without treatment; 3rd group – rats after modelling AFCI, which was administered CCBS.

The results of the study indicated the stimulating effect of the components of CCBS on restoration of ultrastructure of the damaged capillaries, increasing their density, as well as the formation of new capillaries. It was found that the average area of the perivascular spaces, which is an indicator of vasogenic edema in rats of group 2 is 45 times higher than that in group 1, while in rats in group 3 treated with CCBS, this figure was exceeded 37 times. The average area of pericellular spaces, indicating the degree of cytotoxic edema, in rats of group 2 on the 7th day after AFCI is almost 23 times higher than the results of group 1. This indicator in rats of group 3 was increased by 20 times compared with group 2. On the 7th day of the experiment in rats of group 2, the surface area of endothelial cells was significantly larger than in rats of groups 1 and 3 by 54.1% and 31.6% respectively.

Neurotrophic therapy is a very promising area of regenerative medicine, which requires further study in the use of growth factors.

**Key words:** angiogenesis, neuronal stem cells, cell therapy, repair.

Corresponding author: [volodlychko@gmail.com](mailto:volodlychko@gmail.com)

**Резюме**

**В. С. Личко,**  
Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова,  
2, м. Суми, Україна, 40007

**ПЕРСПЕКТИВИ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ У ВІДНОВНОМУ ЛІКУВАННІ НЕВРОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ІЗ ДАНИМИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)**

В статті зібрані та проаналізовані сучасні дані іноземних і вітчизняних авторів, що стосуються новітніх розробок у сфері клітинних технологій, які мають перспективи в відновному лікуванні неврологічних хворих. Для заміщення пошкодженої мозкової тканини вкрай перспективними є технології по спрямованому диференціюванню стовбурових клітин у нейрональному та гліальному напрямках. На сьогодні обґрунтованими є сподівання, що в найближчому майбутньому це дасть змогу проводити трансплантацію клітин для активації процесів нейропластичності у відновному періоді.

Наведено дані власних досліджень, у яких вивчалися зміни структурно-функціональних характеристик мозкової тканини щурів за умов експериментальної гострої фокальної церебральної ішемії (ГФЦІ) в динаміці лікування кріоконсервованою сироваткою кордової крові (КСКК) людини для оцінки її мембранопротекторних, імуномодуючих і проангіогенних властивостей.

Дослідження було проведене на 60 безпородних білих щурах-самцях лінії Wistar масою  $200 \pm 20$  г. Усіх тварин було розділено на 3 групи: 1-ша (контроль) – інтактні щури без травматизації та лікування; 2-га – тварини після моделювання ГФЦІ без лікування; 3-тя – щури після моделювання ГФЦІ, яким вводили КСКК.

Результати дослідження продемонстрували стимулюючий вплив компонентів КСКК на відновлення ультраструктури пошкоджених капілярів, збільшення їх щільності, а також утворення нових капілярів. Було встановлено, що середня площа периваскулярних просторів, яка є показником вазогенного набряку в щурів групи 2 в 45 разів перевищувала таку в групі 1, в той час як у щурів групи 3, що отримували КСКК, даний показник був перевищений у 37 разів. Середня площа перицелюлярних просторів, що вказує на ступінь цитотоксичного набряку, в тварин групи 2 на 7-му добу після ГФЦІ майже в 23 рази перевищувала результати групи 1. Даний показник у щурів групи 3 був збільшений у 20 разів порівняно з групою 2. На 7-му добу експерименту у тварин групи 2 площа поверхні ендотеліоцитів була достовірно більшою ніж у щурів груп 1 і 3 на 54,1 та 31,6 % відповідно.

Нейротрофічна терапія є вкрай перспективним напрямком відновної медицини, що потребує подальшого вивчення в області використання ростових факторів.

**Ключові слова:** ангіогенез, нейрональні стовбурові клітини, клітинна терапія, репарація.

**Автор, відповідальний за листування:** [volodlychko@gmail.com](mailto:volodlychko@gmail.com)

**Вступ**

В останні десятиліття концепція відновлення мозкової тканини під час гострого та відновного періодів інфаркту головного мозку (ІГМ) дуже швидко перейшла від лабораторних розробок до впровадження в практичну роботу [1]. Проведе-

ний аналіз результатів даних досліджень у вітчизняній та іноземній літературі підтверджує, що застосування клітинної терапії призводить до досить істотної стимуляції процесів нейропластичності в зоні ураження [2].

Первинна мета всіх досліджень з використанням стовбурових клітин (СК), їх мікрооточення та численних нейротрофічних факторів полягала в поліпшенні функцій мозкової тканини і зменшенні ступеня її пошкодження під час гострої церебральної анексії. Найбільш ймовірно, що ефективність клітинної терапії за даних умов пов'язана з паракринними та проангіогенними ефектами введених клітин і клітинних факторів [3].

На сьогодні триває активний пошук оптимального шляху введення прогеніторних клітин (ПК) і ростових факторів, дозування, відбір пацієнтів для застосування клітинних технологій, а також ідентифікація нових більш ефективних клітинних популяцій [4].

Вкрай перспективною вбачається розробка технологій по спрямованому диференціюванню СК і ПК в нейрональному та гліальному напрямках для подальшого заміщення пошкодженої тканини. Опосередкований непрямий ефект у відновленні нервової тканини пов'язують з нейропротективною й аксонрегенеруючою дією трансплантованих клітин [5].

Під час ембріогенезу СК проліферують, мігрують і формують організм. В нервовій системі вони визначаються завдяки здатності до самооновлення та тотіпотентності. Самовідновлення характеризується здатністю піддаватися асиметричному поділу, в результаті якого одна клітина залишається стовбуровою, причому без ознак «старіння», а інша – починає диференціюватися в одному з напрямків розвитку зародкових листків [6, 7].

СК довгий час можуть перебувати в стані «спокою». Диференціювання їх відбувається в напрямку тоті-плюри-мульти-уніпотентні клітини, що відповідає зменшенню диференційованого потенціалу клітин. Плюрипотентні клітини диференціюються в мультипотентні 3-х зародкових листків. Найбільш важливим у неврології є ектодермальний шар, з якого розвиваються основні структурні елементи нервової тканини [8, 9].

Після пошкодження, наприклад за умов гострої анексії, включаються ендогенні процеси відновлення, які свідчать про те, що нервова тканина робить спроби до самостійної репарації. Шванівські клітини, що відповідають за мієлінізацію та регенерацію в периферичній нервовій системі, починають мігрувати в зону пошкодження, і забезпечувати процеси мієлінізації аксонів [10, 11].

Одночасно в нейронах збільшується експресія генів, що пов'язані з регенерацією. Відразу ж відбувається залповий викид проліферуючих дорослих СК і ПК. Але, ріст аксонів обмежений впливом деяких інгібіторів зростання, які знаходяться в олігодендроцитному мієліновому дебрисі та клітинах, що беруть участь у формуванні сполучної тканини [12].

СК і ПК, які щойно з'явилися, функціонально не можуть інтегруватися в пошкоджені нейронні зв'язки. Таким чином, сили ендогенних регенеративних впливів, які включаються відразу після пошкодження, не достатньо для відновлення втрачених функцій. Поліпшення функціонального результату може бути стимульоване за допомогою деяких нейропротективних заходів, які будуть обмежувати вторинні втрати нервової тканини і, таким чином, зменшувати ступінь неврологічного дефіциту. Як альтернатива, функціональне відновлення може бути активоване методами, що прискорюють ріст аксонів, і в результаті призводять до репарації пошкоджених або формуванню нових аксональних зв'язків, які в свою чергу залучаються до передачі сигналів, і сприяють відновленню функціональних властивостей [4, 5].

На сьогодні чітко доведено, що СК і нейрональні ПК можуть стати неоціненним компонентом в стратегії відновлення пошкодженої мозкової тканини. Вони можуть перетворюватися в нейрони, які вже в свою чергу будуть підтримувати анатомічне чи функціональне відновлення. Також зазначені клітини можуть секретувати численні ростові нейротрофічні фактори, які впливають на регенерацію аксонів. Потенціал СК і ПК у відновленні пошкодженої мозкової тканини зараз активно вивчається [13].

Ще одним вкрай важливим механізмом впливу є заміщення загиблих клітин. У відповідній комбінації ростових факторів («індукційний коктейль») ембріональні СК (ЕСК) можуть бути використані для отримання повноцінних нейронів і гліальних клітин [14]. Зазначена думка була підтверджена на лабораторних моделях, коли нейрони, що були отримані з ЕСК, вижили й інтегрувалися в мережі після введення в пошкоджений мозок білих щурів. Також було показано, що мієлінізовані аксони, отримані з мишачих ЕСК, приживалися у породі мієлінодефіцитних щурів [6].

Є й інші роботи, що підтверджують вірність зазначених вище припущень. Зокрема, у щурів із пошкодженим нормальним (без генетичних

дефектів) спинним мозком пересажені мишачі клітини, які були отримані з ЕСК, покращували функціональне відновлення [15].

Ті ж клітини виявлялися в пошкодженому спинному мозку в функціонуючому стані, що підтверджує гарні віддалені результати. Людські ЕСК можуть бути диференційовані в мультипотентні нервові попередники, моторні нейрони й олігодендроцитні ПК. Вже зараз сучасні технології дозволяють стимулювати диференціювання з ЕСК зрілих олігодендроцитів як *in vitro*, так і *in vivo*. Більш того, вони здатні мієлінізувати аксони після введення в спинний мозок у мієлін-дефіцитних мишей і щурів. Нейрональні ПК дуже часто агрегують в нейросфері [16].

Нещодавно було продемонстровано як при введенні їх у пошкоджений спинний мозок щурів спостерігається диференціювання їх в астроцити [17]. Ці результати говорять про необхідність розробки диференціального протоколу для введення клітин.

Генетично модифіковані фетальні нервові попередники активно експресують білок *poggin*, що є антагоністом кісткового морфогенетичного білка (BMP), і диференціюються переважно в нейрони й олігодендроцити. Введення таких клітин в пошкоджену мозкову тканину мишей достовірно призводить до стимуляції функціонального відновлення [18].

Людські нейрональні ПК, як правило, отримують з ембріонів на стадії бластоцисти, і потім в лабораторних умовах трансформують їх у функціональні нейрони та глію. Після введення в пошкоджений спинний мозок щурів людських нейрональних ПК, деякі з них були знайдені диференційованими в олігодендроцити. Більше того, дані знахідки супроводжувалися поліпшенням функціонального стану лабораторних тварин. Мезенхімальні СК, отримані з кісткового мозку, також можуть служити для терапевтичних цілей при відновленні пошкодженого мозку [19].

Стратегія нейропротекції в лікуванні пошкоджень мозкової тканини повинна стояти на перших позиціях по запобіганню збільшенню обсягу дефекту для того, щоб у подальшому мати оптимальний результат лікування. Доведено, що нейрональні ПК можуть захищати від ендотоксинів. Вони також секретують різноманітні молекули, що захищають клітини від механізмів апоптозу, які завжди посилюються різними екзо- й ендотоксинами. Таким чином, виходить, що введення зазначених клітин в пошкоджений

мозок насправді стимулює нейропротективні ефекти. Кістковомозкові стромальні клітини також показали посилення зазначених вище впливів під час введення в пошкоджений спинний мозок у дорослих щурів за рахунок виділення великої кількості ростових чинників [5, 20].

Прискорення регенерації аксонів також вносить значний внесок у відновлення функцій після пошкодження мозкової тканини. Здатність нейрональних ПК секретувати різні нейротрофічні фактори свідчить про те, що вони можуть прискорювати ріст пошкоджених аксонів. Дорослі нейрональні прогенітори мають властивість виділяти субстрати для кортикоспінальної регенерації аксонів після пошкодження. У клітин, що нагадують стовбурові, які були отримані з оболонки нюхового нерву, є здатність боронити аксони від розпізнавання факторами, що інгібують ріст. Це дозволяє аксонам вrostати в зоні де немає пригнічуючих факторів [21].

В даний час йде процес переходу лабораторних розробок у клініку. Сприяє цьому процесу той факт, що отримані з кісткового мозку хворого СК, тобто аутологічні, не мають етичних конфліктів на відміну від використання СК, що отримані від ембріона. Те саме стосується ростових факторів, які отримують з пуповинної крові плода [3, 22].

Потенціал ЕСК надзвичайно великий завдяки їх здатності диференціюватися більш ніж у 200 видів різних клітин і, за певних обставин, навіть у цілий організм. Отримані ЕСК не наражають на старіння, зберігаючи високу тіломеразну активність і нормальний клітинний сигнальний цикл, що і пояснює їх високу швидкість проліферації в культурі. Ці пластичні характеристики роблять ЕСК ідеальними для використання їх у відновному лікуванні в неврології [2, 23].

Альтернативою ЕСК можуть служити СК, що отримані з тканин відразу після народження. Але у даному випадку є велика кількість невирішених юридичних і етичних питань і, крім цього, дорослі СК є менш пластичними, ніж ЕСК, а швидкість і частота їх поділу в культурі набагато нижча порівняно з ЕСК. Також нещодавно було доведено, що їх диференційний потенціал зменшується в часі [9]. Ці параметри роблять їх можливим, але вкрай обмеженим альтернативним джерелом для ЕСК в лікуванні уражень нервової тканини.

З іншого боку дані клітини мають свої переваги – вони можуть бути трансплантовані без імуносупресії, і отримана культура в результаті

не матиме генетичних відхилень. При введенні дорослих СК, що були отримані від хворого, достовірно не розвивається імунне відторгнення. Також під час культивування у дорослих СК, як правило, не виникає генетичних відхилень, тобто вони мають високий ступінь геномної стабільності, і після введення не виявляють туморогенної активності [24].

Ну і, нарешті, є лише незначне коло морально-етичних питань щодо застосування дорослих СК тому, що вони відрізняються від самого хворого. Це і є вирішальним моментом у використанні дорослих СК, ніж ЕСК у відновленні центральної нервової системи [3].

Також вкрай перспективними можуть бути методи спрямованої тканинної регенерації та терапевтичного ангиогенезу, суть яких полягає в активації компенсаторних ресурсів пошкоджених клітин, тканин, судинної системи, стимуляції механізмів відновлення і регенерації, заміщення втрачених структур і функцій організму, органу або тканини. В рамках цієї технології пацієнт отримує ряд біологічно активних збалансованих речовин природного походження, що здатні впливати на різні сторони метаболізму цілісного організму [21, 25].

Враховуючи той факт, що в патогенезі ІГМ значну роль відіграють процеси нейронального пошкодження та мембрано-рецепторної дисфункції впливає необхідність включати в комплекс медикаментозної терапії такі лікарські засоби, які б могли гальмувати дані процеси.

Для лікування хворих на ІГМ нами був застосований препарат кріоконсервованої сироватки кордової крові (КСКК) людини «Кріоцелл-кріокорд», що містить цілий набір біологічно активних речовин (БАР) таких, як гемопоетини, фактори росту, адаптогени, репродуктивні імуномодулятори та вітаміни. Препарат був розроблений та виготовлений у ДП МНЦ кріобіології і кріомедицини НАН, МОЗ, АМН України (Харків, Україна).

Метою дослідження було вивчення змін структурно-функціональних характеристик мозкової тканини щурів за умов експериментальної гострої фокальної церебральної ішемії (ГФЦІ) в динаміці лікування КСКК для оцінки її мембранопротекторних, імуномодулюючих і проангіогенних властивостей.

Дослідження було проведене на 60 безпородних білих щурах-самцях лінії Wistar масою  $200 \pm 20$  г. Експерименти проводилися відповідно до «Загальних принципів експериментів на

тваринах», схвалених V Національним конгресом з біоетики (м. Київ, 2013), погоджених з положенням «IV Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (ETS 123, Страсбург, 1986), і рекомендацій Комісії з питань дотримання біоетики під час проведення експериментальних і клінічних досліджень Медичного інституту Сумського державного університету.

**Матеріали і методи дослідження.** Моделювання ГФЦІ здійснювалося шляхом ін'єкції суспензії сульфату барію («Істок-Плюс», Україна) в стерильному 0,9 %-му фізіологічному розчині в пропорції 1:3 у праву сонну артерію через розріз м'яких тканин на шії в кількості 0,1-0,3 мл.

Усіх тварин було розділено на 3 групи: 1-ша (контроль) – інтактні щури без травматизації та лікування; 2-га – тварини після моделювання ГФЦІ без лікування; 3-тя – щури після моделювання ГФЦІ, яким вводили КСКК. Кожна група складалася з 20 тварин.

Препарат КСКК вводили внутрішньочеревно по 0,1 мл/кг. Розрахунок дози препарату проводили з урахуванням коефіцієнтів активності метаболізму. КСКК починали вводити протягом перших годин з моменту моделювання ГФЦІ і продовжували до 4-ї доби.

Матеріал для морфологічного дослідження забирався після введення розчину КСКК тваринам із моделлю ГФЦІ через 12, 24, 72 год та 7 діб після початку експерименту. Для електронно-мікроскопічного дослідження та світлової оптичної мікроскопії виділяли сенсо-моторну ділянку (СМД) кори головного мозку (поля Грa і Грp) за стереотаксичним атласом мозку дорослого щура.

**Результати дослідження.** В експерименті на щурах було показано, що в гострому періоді ГФЦІ порушення гемостазу структурно проявлялися на всіх рівнях мікросудинної мережі СМД кори головного мозку. Структурні зміни виявлялися в стінці мікросудин, перичитах, а також астроцитах. Мікроциркуляторне русло було блоковане агрегатами еритроцитів і тромбоцитів, що стимулювало адгезію їх до люмінальної поверхні ендотеліоцитів.

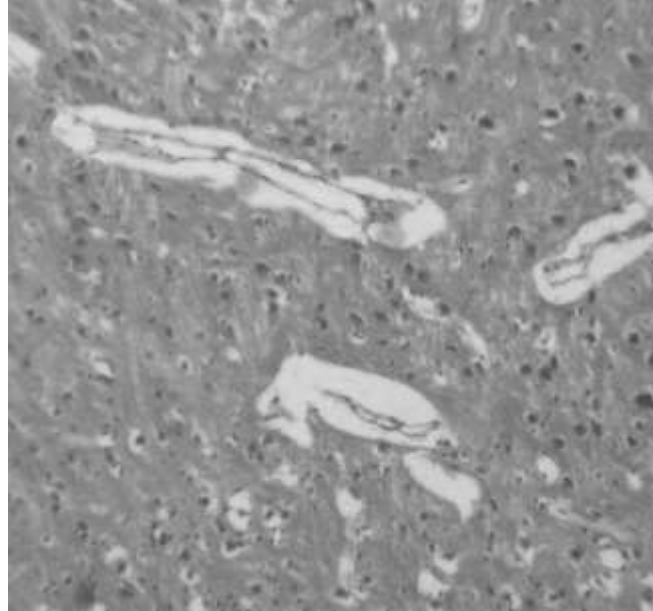
Під час гістологічного дослідження через 24 год після моделювання ГФЦІ в ішемізованій півкулі головного мозку щурів груп 2 і 3 на відміну від групи 1 в церебральних капілярах СМД кори місцями спостерігалися застійні явища у вигляді повнокрів'я або стазу. Також в них було



виявлено виразне набухання стінки церебральних капілярів. Простежувалися периваскулярний і перичелюлярний типи набряку.

Через 72 год і на 7-му добу з моменту моделювання ГФЦІ у щурів груп 2 і 3 в ішемізованій півкулі головного мозку також відзначалися

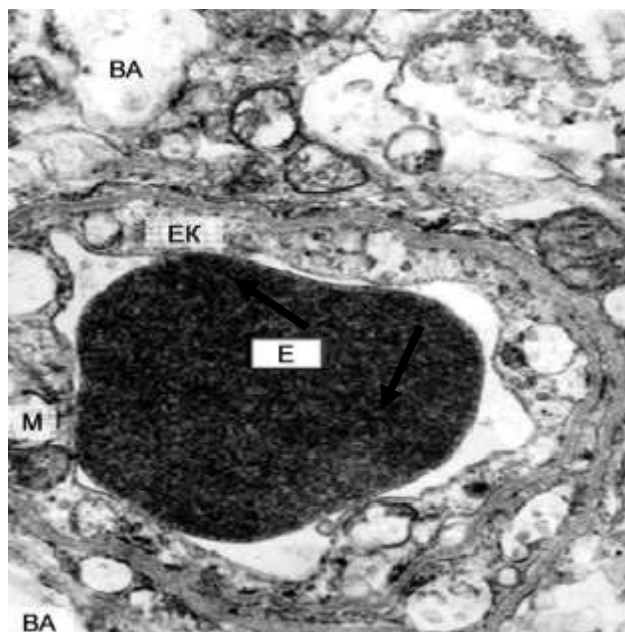
мікроциркуляторні та дистрофічні зміни, які були більш вираженими у тварин групи 2 у вигляді дилатації церебральних судин, дисконплексації та потовщення шарів судинної стінки, картини периваскулярного та перичелюлярного набряку (рис. 1).



**Рисунок 1 – Мікрофотографія капілярів шару III СМД кори головного мозку білого щура групи 2 на 4-ту добу після ГФЦІ. Забарвлення гематоксилином і еозином**

Під час електронно-мікроскопічного дослідження в тканині мозку тварин групи 2 через 4 доби після моделювання ГФЦІ порівняно з групою 1 звертала на себе увагу нерівномірність

товщини і складчастість поверхні ендотеліоцитів, ймовірно, за рахунок їх пошкодження та зниження тургору (рис. 2).

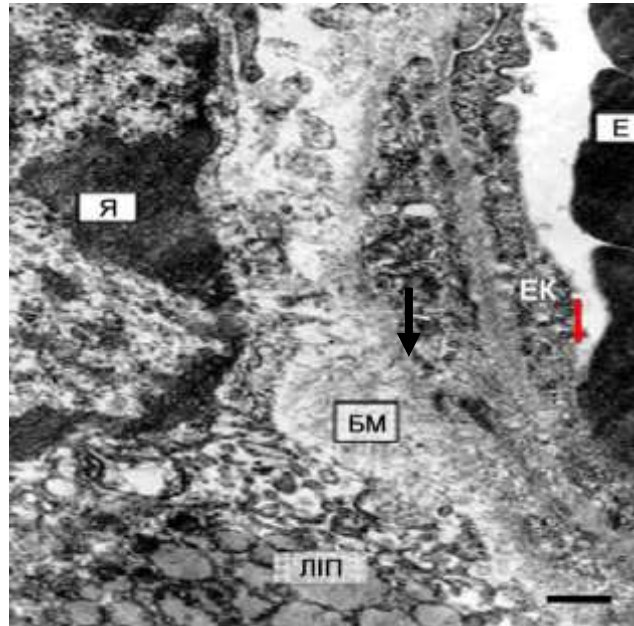


**Рисунок 2 – Мікрофотографія церебрального капіляру шару III СМД кори головного мозку білого щура групи 2 на 4-ту добу після ГФЦІ. ЕК – ендотеліальні клітини, М – мітохондрії, ендочитозні пухирці (чорні стрілки), Е – еритроцит, ВА – переваскулярні відростки астроцитів**

В ендотелії, що вистилав просвіт судин, визначалися мікрівирости й аркадоподібні елементи, які утворилися в результаті його локального відшарування (рис. 3).

Проведений морфометричний аналіз середніх значень площ периваскулярних і перичелюлярних просторів III шару СМД кори щурів на

7-му добу після моделювання ГФЦІ показав істотну різницю. Так середня площа периваскулярних просторів, яка є показником вазогенного набряку в щурів групи 2 в 45 разів перевищувала таку в групі 1, в той час як у щурів групи 3, що отримували КСКК, даний показник був перевищений у 37 разів.

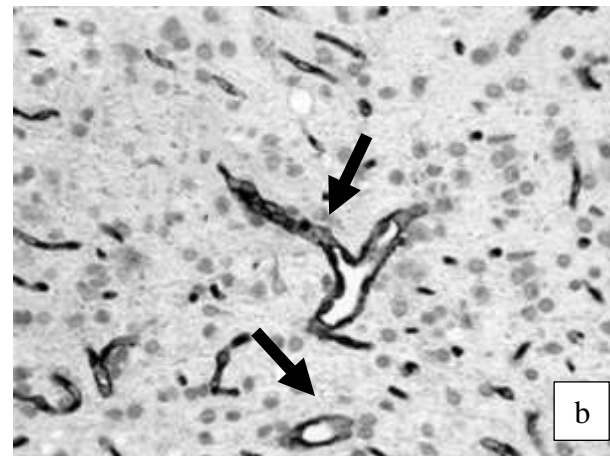
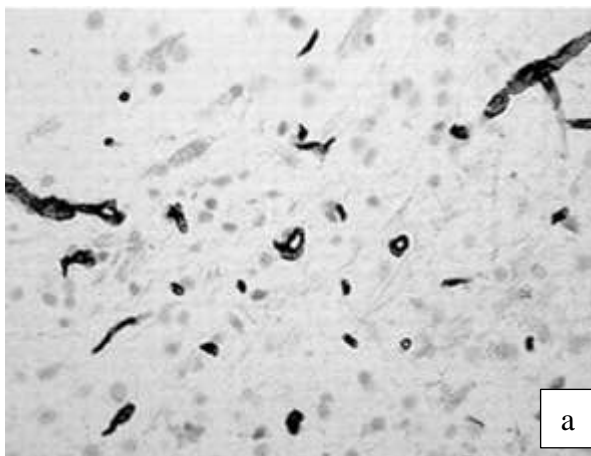


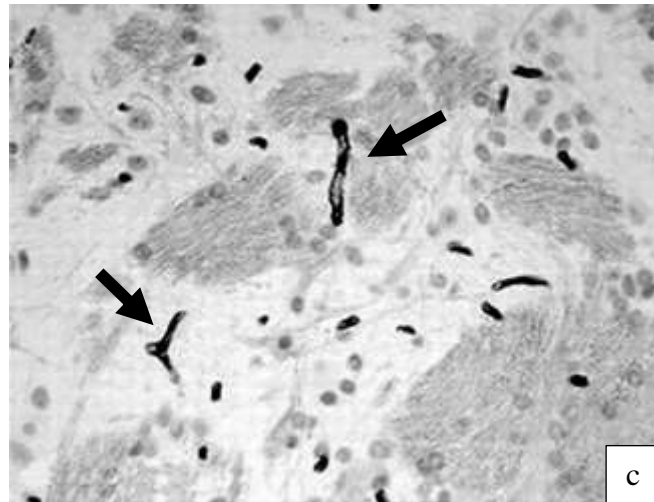
**Рисунок 3** – Мікрофотографія церебрального капіляру шару III СМД кори головного мозку білого щура групи 2 на 4-ту добу після ГФЦІ. Адезія еритроцитів до поверхні ЕК (чорна стрілка); ЛП – ліпіди; Е – еритроцит; ЕК – ендотеліальна клітина; БМ – базальна мембрана; Я – ядро перицита

Середня площа перичелюлярних просторів, що вказує на ступінь цитотоксичного набряку, в тварин групи 2 на 7-му добу після ГФЦІ майже в 23 рази перевищувала результати групи 1. Даний показник у щурів групи 3 був збільшений у 20 разів порівняно з групою 2.

На 7-му добу експерименту у тварин групи 2 площа поверхні ендотеліоцитів становила  $1483 \pm 26,48 \text{ мкм}^2$ , що достовірно більше ніж у щурів груп 1 і 3 на 54,1 та 31,6 % відповідно.

На 7-му добу експерименту в групі 3 щурів спостерігалася тенденція до збільшення щільності церебральних капілярів в порівнянні з інтактними тваринами та тваринами групи 2. Тобто лікування тварин із модельованою ГФЦІ препаратом КСКК в деякій мірі стимулювало відновлення ультраструктури пошкоджених капілярів, збільшення їх щільності, а також утворення нових капілярів, що було підтверджено за допомогою оптичної мікроскопії (рис. 4).





**Рисунок 4 – Мікрофотографія III шару СМД кори головного мозку білого щура групи 2 на 7-му добу після ГФЦІ (а), групи 3 із включенням до схеми лікування КСКК (b) та контрольної групи 1 (с). Церебральні капіляри – чорна стрілка; забарвлення гематоксиліном і еозином**

**Обговорення результатів.** Ми вважаємо, що виявлені в ході експерименту зміни є спеціальним адаптативно-приспосувальним механізмом під час ГФЦІ, що запускається одразу після припинення церебрального кровотоку. Гостра гіпоксія є вкрай потужним стимулятором компенсаторного нейро- й ангиогенезу, що значно впливає на можливості посилення нейропластичності мозкової тканини та визначає вихід захворювання.

Одним із можливих механізмів даних змін може бути активація репаративних процесів в

тканині мозку за участі ряду БАР, що містяться в складі КСКК, оскільки введення її приводить до значно більш активнішої стимуляції механізмів відновлення тканини мозку порівняно з контрольною групою тварин. Ймовірно, це відбувається за рахунок стимулюючого впливу на процеси нейро- та ангиогенезу в ході ГФЦІ таких речовин пептидної природи як фактори росту – специфічні трофічні регулюючі субстанції, що можуть стимулювати мітогенез, хемотаксис і диференціювання клітин.

### Висновки

СК і синтезовані ними ростові чинники містять у собі колосальний потенціал для стимуляції репаративних можливостей нервової тканини. У той же час клітинна терапія в лікуванні пошкоджень зараз знаходиться тільки на самому початковому етапі свого розвитку і, звичайно, неможливо чисто гіпотетично і теоретично оці-

нити як негативні моменти у вигляді ускладнень, так і позитивні моменти у вигляді зцілень.

Проведені власні дослідження поглиблюють сучасні уявлення про терапевтичні можливості нейротрофічної терапії щодо відновлення пошкодженої мозкової тканини за умов гострої анексії, яка, як раніше вважалося, не здатна до регенерації.

### Перспективи подальших досліджень

Клітинна терапія є вкрай перспективним і ще мало вивченим напрямком відновної медицини, тому потрібне продовження подальших досліджень в області використання СК і ростових факторів.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Відомості про авторів

Личко Володимир Станіславович, Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007



## References (список літератури)

1. Bang OY. [Stem cell therapy for stroke: lessons learned from recent successful randomized trials of interventional therapy for stroke]. *Precision and Future Medicine*. 2018;2(3):109–116. doi: 10.23838/pfm.2018.00058.
2. Chen LK, Qiu R, Xu Q. [Stem cell therapy for ischemic stroke]. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2014;14(1):976–982. doi: 10.1166/jnn.2014.8762.
3. Tang YH, Ma YY, Zhang ZJ et al. [Opportunities and challenges: stem cell-based therapy for the treatment of ischemic stroke]. *Cns Neuroscience & Therapeutics*. 2015;21(4):337–347. doi: 10.1111/cns.12386.
4. Vaturi M, Lev EI. [Acute stroke and attenuation in endothelial progenitor cells: cause or effect?]. *Israel Medical Association Journal*. 2019;21(2):120–131.
5. Bang OY, Kim EH, Cha JM et al. [Adult stem cell therapy for stroke: challenges and progress]. *Journal of Stroke*. 2016;18(3):256–266. doi: 10.5853/jos.2016.01263.
6. Harrison SE, Sozen B, Christodoulou N et al. [Assembly of embryonic and extraembryonic stem cells to mimic embryogenesis in vitro]. *Science*. 2017;356(6334): 1810–1824. doi: 10.1126/science.aal1810.
7. Medvinsky A, Livesey FJ. [On human development: lessons from stem cell systems]. *Development*. 2015;142(1):17–20. doi: 10.1242/dev.114868.
8. Rizzino A, Wuebben EL. [Sox2/Oct4: A delicately balanced partnership in pluripotent stem cells and embryogenesis]. *Biochimica Et Biophysica Acta- Gene Regulatory Mechanisms*. 2016;1859(6):780–791. doi: 10.1016/j.bbagr.2016.03.006.
9. Schatten H, Sun QY, Prather RS. [Mitochondrial differentiation in early embryo cells and pluripotent stem cells]. *Journal of Stroke*. 2014;14(2): 247–258.
10. Ding YQ, Li XY, Xia GN et al. [ProBDNF inhibits collective migration and chemotaxis of rat Schwann cells]. *Tissue & Cell*. 2016;48(5):503–510. doi: 10.1016/j.tice.2016.07.002.
11. Qian TM, Zhao LL, Wang J et al. [miR-148b-3p promotes migration of Schwann cells by targeting cullin-associated and neddylation-dissociated 1]. *Neural Regeneration Research*. 2016;11(6):1001–1005. doi: 10.4103/1673-5374.184504.
12. Wen L, Xu J, Zhan TX et al. [The occurrence of diffuse axonal injury in the brain: associated with the accumulation and clearance of myelin debris]. *Neural Regeneration Research*. 2014;9(21):1902–1906. doi: 10.4103/1673-5374.145358.
13. Ehrhart J, Sanberg PR, Garbuzova-Davis S. [Plasma derived from human umbilical cord blood: Potential cell-additive or cell-substitute therapeutic for neurodegenerative diseases]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018;22(12):6157–6166. doi: 10.1111/jcmm.13898.
14. Lin W, Hsuan YC, Lin MT et al. [Human umbilical cord mesenchymal stem cells preserve adult newborn neurons and reduce neurological injury after cerebral ischemia by reducing the number of hypertrophic microglia/macrophages]. *Cell Transplant*. 2017;26(11):1798–1810. doi: 10.1177/0963689717728936.
15. Neirinckx V, Rogister B, Franzen R et al. [Bone marrow stromal stem cells transplantation in mice with acute spinal cord injury]. *Animal Models for Stem Cell Therapy*. 2014;1213:257–264. doi: 10.1007/978-1-4939-1453-1\_21.
16. Gioia U, Di Carlo V, Caramanica P et al. [Mir-23a and mir-125b regulate neural stem/progenitor cell proliferation by targeting Musashi 1]. *Rna Biology*. 2014;11(9):1105–1112. doi: 10.4161/rna.35508.
17. Schira J, Gasis M, Estrada V et al. [Significant clinical, neuropathological and behavioural recovery from acute spinal cord trauma by transplantation of a well-defined somatic stem cell from human umbilical cord blood]. *Brain*. 2012;135:431–446. doi: 10.1093/brain/awr222.
18. Kaneko K, Higuchi C, Naka N et al. [Expression of noggin, an antagonist of bone morphogenetic protein, in schwannoma: a possible mechanism]. *Oncology Letters*.

- 2014;8(1):111–116. doi: 10.3892/ol.2014.2138.
19. Hosseini SM, Farahmandnia M, Razi Z et al. [Combination cell therapy with mesenchymal stem cells and neural stem cells for brain stroke in rats]. *International Journal of Stem Cells*. 2015;8(1):99–105. doi: 10.15283/ijsc.2015.8.1.99.
20. Liu KM, Guo L, Zhou ZJ et al. [Mesenchymal stem cells transfer mitochondria into cerebral microvasculature and promote recovery from ischemic stroke]. *Microvascular Research*. 2019;123:74–80. doi: 10.1016/j.mvr.2019.01.001.
21. Peplow PV. [Growth factor- and cytokine-stimulated endothelial progenitor cells in post-ischemic cerebral neovascularization]. *Neural Regeneration Research*. 2014;9(15):1425–1429. doi: 10.4103/1673-5374.139457.
22. Bhasin A, Srivastava MVP, Bhatia R et al. [Functional connectivity after autologous bone marrow derived stem cell transplantation in stroke patients through diffusion tensor imaging]. *Cerebrovascular Diseases*. 2014;37:48–53.
23. Mir O, Savitz SI. [Stem cell therapy in stroke treatment: is it a viable option?]. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2013;13(2):119–121. doi: 10.1586/ern.12.164.
24. Boshuizen MCS, Steinberg GK. [Stem cell-based immunomodulation after stroke: effects on brain repair processes]. *Stroke*. 2018;49(6):1563–1570. doi: 10.1161/strokeaha.117.020465.
25. Teng H, Zhang ZG, Wang L et al. [Coupling of angiogenesis and neurogenesis in cultured endothelial cells and neural progenitor cells after stroke]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2008;28(4):764–771. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600573.

**(received 17.11.2019, published online 29.12.2019)**

**(одержано 17.11.2019, опубліковано 29.12.2019)**