Оглядова стаття = Review article = Обзорная статья

Ukr Neurosurg J. 2020;26(1):20-29
doi: 10.25305/unj.189596

Застосування стовбурових клітин у лікуванні черепно-мозкової травми

Любич Л.Д., Єгорова Д.М.

Лабораторія культивування тканин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 25.12.2019
Прийнята до публікації 03.02.2020

Адреса для листування:
Любич Лариса Дмитрівна, Лабораторія культивування тканин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: liubichld@gmail.com

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є глобальною медичною і соціально-економічною проблемою.На частку травматичних ушкоджень черепа та головного мозку припадає 30–40% від усіх травм. Вони є основними причинами летальності та інвалідності осіб працездатного віку. Великі сподівання у лікуванні ЧМТ та її наслідків покладають на застосування клітинної терапії стовбуровими клітинами (СК). Розглянуто патогенетичні передумови використання СК у лікуванні наслідків ЧМТ: узагальнено відомості щодо первинних і вторинних змін нервової тканини після ЧМТ (клітинний, тканинний, органний, системний рівень) та функціональних неврологічних порушень (фізичні, рухові, когнітивні, поведінкові симптоми); наголошено на неможливості відновлення неврологічних функцій без відновлення структур і функцій головного мозку. Визначено основні напрями застосування СК для лікування наслідків ЧМТ– стимулювання ендогенних СК, трансплантація екзогенних СК і комбінація цих підходів. Висвітлено джерела і типи СК для відновлення пошкодженого органа і його функціональних показників: ембріональні, нейрогенні, стромальні (кісткового мозку, жирової тканини, зокрема мезенхімальні, гемопоетичні, пуповинної крові, індуковані плюрипотентні). Проаналізовано результати доклінічних досліджень використання різних типів СК у тварин з експериментальними моделями ЧМТ. Наведено дані щодо клінічних випробувань безпечності та ефективності застосування СК у лікуванні наслідків ЧМТ за напрямами стимулювання ендогенних СК (введення препаратів, фізичні методи) і трансплантації екзогенних СК (аутологічних (кісткового мозку, жирової тканини) та алогенних (мезенхімальні, кісткового мозку, пуповинної крові)). Накопичення даних клінічних випробувань дасть змогу провести метааналітичні дослідження та розробити на їх основі сертифіковані стандартизовані протоколи лікування наслідків ЧМТ із застосуванням переваг СК.

Ключові слова: *черепно-мозкова травма; стовбурові клітини; трансплантація; клінічні випробування*

Stem cells application for the treatment of traumatic brain injury

Larysa D. Liubich, Diana M. Egorova

Tissue Culture Laboratory, Rodomanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received: 25 December 2019
Accepted: 03 February 2020

Address for correspondence*:*
Larysa D. Liubich, Tissue Culture Laboratory, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Maiborody st., Kyiv, 04050, Ukraine, e-mail: liubichld@gmail.com

Traumatic brain injury (TBI) is a global medical and socio-economic problem. Traumatic injuries of the skull and brain make up 30-40% of all traumas and are the first in terms of mortality and disability among people of working age. High expectations for the treatment of TBI and its consequences are due to the use of stem cell (SCs) therapy. The present review examines the pathogenetic prerequisites for SCs application in TBI effects treatment: generalizes information about the primary and secondary changes in nerve tissue after TBI (cellular, tissue, organ, systemic level) and functional neurological disorders (physical, motor, cognitive, behavioral symptoms); emphasizes the impossibility of restoring neurological functions without restoring brain structures and functions. The paper proposes the main directions of application of SCs for the TBI effects treatment - stimulation of endogenous SCs, transplantation of exogenous SCs and a combination of these approaches. The sources and types of SCs considered for the restoration of the damaged organ and its functional parameters are characterized in detail: embryonic (ESCs), neurogenic (NSC/NPCs), stromal (SCs of bone marrow, adipose tissue, including mesenchymal (MSCs), hematopoietic (HSCs), umbilical cord blood SCs, induced pluripotent SCs (iPSCs). The results of preclinical studies of the different SCs types used in animals with TBI experimental models are summarized. The actual information regarding clinical trials on the safety and efficacy of the SCs application in the TBI effects treatment in the directions of endogenous SCs stimulation (drug administration, physical methods) and exogenous SCs transplantation (autologous SCs (bone marrow, adipose

Copyright © 2020 Larysa D. Liubich, Diana M. Egorova

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

tissue) and allogeneic SCs (MSCs, bone marrow SCs, umbilical cord blood SCs) is analyzed. The gradual accumulation of clinical trial results will allow future meta-analytic studies and the development of certified standardized protocols for the treatment of TBI consequences using the benefits of SCs.

Key words: *traumatic brain injury; stem cells; transplantation; clinical trials*

Применение стволовых клеток в лечении черепно-мозговой травмы

Любич Л.Д., Егорова Д.М.

Лаборатория культивирования тканей, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 25.12.2019
Принята к публикации 03.02.2020

Адрес для переписки:
Любич Лариса Дмитриевна, Лаборатория культивирования тканей, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, 04050, Украина, e-mail: liubichld@gmail.com

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является глобальной медицинской и социально-экономической проблемой. На долю травматических повреждений черепа и головного мозга приходится 30–40% от всех травм. Они являются основной причиной летальности и инвалидности лиц трудоспособного возраста. Большие надежды в лечении ЧМТ и ее последствий возлагают на применение клеточной терапии стволовыми клетками (СК). Рассмотрены патогенетические предпосылки использования СК в лечении последствий ЧМТ: обобщены сведения о первичных и вторичных изменениях нервной ткани после ЧМТ (клеточный, тканевой, органный, системный уровень) и функциональных неврологических нарушениях (физические, двигательные, когнитивные, поведенческие симптомы); подчеркнута невозможность восстановления неврологических функций без восстановления структур и функций головного мозга. Определены основные направления применения СК для лечения последствий ЧМТ – стимулирование эндогенных СК, трансплантация экзогенных СК и комбинация этих подходов. Освещены источники и типы СК для восстановления поврежденного органа и его функциональных показателей: эмбриональные, нейрогенные, стромальные (костного мозга, жировой ткани, в том числе мезенхимальные, гемопоэтические, пуповинной крови, индуцированные плюрипотентные). Проанализированы результаты доклинических исследований использования разных типов СК у животных с экспериментальными моделями ЧМТ. Приведены данные о клинических испытаниях безопасности и эффективности применения СК в лечении последствий ЧМТ по направлениям стимулирования эндогенных СК (введение препаратов, физические методы) и трансплантации экзогенных СК (аутологичных (костного мозга, жировой ткани) и аллогенных (мезенхимальные, костного мозга, пуповинной крови)). Накопление данных клинических испытаний позволит провести метааналитические исследования и разработать на их основе сертифицированные стандартизированные протоколы лечения последствий ЧМТ с применением преимуществ СК.

Ключевые слова: *черепно-мозговая травма; стволовые клетки; трансплантация; клинические испытания*

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) – це пошкодження головного мозку (ГМ) під впливом зовнішньої механічної сили внаслідок сильного забою. ЧМТ є однією з причин загибелі та інвалідності у світі [1]. Її вважають глобальною медичною і соціально-економічною проблемою. На частку травматичних ушкоджень черепа та головного мозку припадає 30–40% від усіх травм. Вони є основними причинами летальності та інвалідності осіб працездатного віку [2]. Щорічно в Україні від ЧМТ помирають близько 11 тис. осіб, а в структурі загиблих від ЧМТ 59% становлять померлі на догоспітальному етапі, 41% – померлі у стаціонарі. В Україні ЧМТ є атуальною медико-соціальною проблемою з огляду на бойові травми нейрохірургічного профілю в зоні операції об'єднаних сил (антитерористочної операції), які становлять 25,2% від усіх бойових травм, з них вогнепальні поранення черепа і ГМ – 48%, відкрита і закрита травма ГМ – 43% [3].

За даними ВООЗ, у світі щорічно отримують ЧМТ понад 10 млн осіб, з них помирають близько 1,5 млн осіб, а 2,4 млн залишаються інвалідами [4,5]. Останніми роками летальність від тяжкої ЧМТ у розвинених країнах вдалося значно знизити. Поліпшення результатів лікування пов'язують із вдосконаленням організації медичної допомоги, появою новітніх діагностичних і терапевтичних технологій. Великі сподівання у лікуванні ЧМТ та її наслідків покладають на застосування клітинної терапії стовбуровими клітинами (СК).

Патогенетичні передумови використання стовбурових клітин у лікуванні наслідків черепно-мозкової травми

У сучасній клінічній класифікації виділяють такі види ЧМТ: струс ГМ, забої легкого, середнього і тяжкого ступеня, дифузне аксональне ушкодження та стиснення на тлі забою (гострі внутрішньочерепні гематоми, гідроми, втиснуті переломи кісток склепіння черепа) або без забою (хронічні субдуральні гематоми, гідроми). Також виділяють первинні і вторинні (віддаленні) ушкодження [2].

Закрита ЧМТ незалежно від характеру і тяжкості має єдиний патогенетичний механізм структурних змін та функціонального дефіциту, в який залучено посттравматичне порушення процесів саморегулювання і метаболізму нервової тканини. Ступінь неврологічного дефіциту при ЧМТ визначається двома основними чинниками: первинним механічним пошкодженням тканини (розриви, розтягнення, зсувна деформація нейронів у момент виникнення травми) і вторинними ефектами (формування каскаду нейрохімічних та нейрофізіологічних порушень, що спричиняє ураження нервових клітин), які за своїм розміром перевищують об'єм первинного пошкодження. Вторинне пошкодження ГМ відбувається за декількома напрямами (запалення, окисний стрес, іонний дисбаланс, підвищення проникності судин, дисфункція мітохондрій) [6]. Це зумовлює набряк ГМ, дифузне ураження аксонів, підвищення внутрішньочерепного тиску, порушення перфузії та ішемію нервової тканини. Таке поєднання змін клітинних структур і фізіологічних процесів спричиняє посилену загибель нервових клітин у результаті ексайтотоксичності (некрозу) та апоптозу, збільшення об'єму пошкодження та виникнення функціонального дефіциту – неврологічних і функціональних наслідків травми [6].

Одразу після травми у результаті дії кінетичної енергії і векторів механічної сили (лінійного прискорення/гальмування, ротаційного механізму чи їх комбінації) у ГМ розвиваються первинні (зворотні та незворотні) ушкодження, які визначають її наслідки у 80-90% випадків [2]. Первинна травма ініціює множинні внутрішньоклітинні метаболічні каскади, які зумовлюють вторинне пошкодження тканини ГМ на ультраструктурному, клітинному, тканинному, органному рівнях і спричиняють загибель нейроклітин у результаті біохімічних процесів, котрі активуються внаслідок травми, та розвитку ішемії. Вторинні пошкодження впливають на весь організм і є пусковим чинником порушення саморегуляції функціонування внутрішньоклітинних метаболічних систем та інтегральних взаємодій у мозку, а також напруження систем адаптації [2].

Тяжкість клінічних виявів і наслідків ЧМТ визначається морфологічними змінами речовини ГМ. На *ультраструктурному* рівні в нервовій тканині одразу після ЧМТ відбувається пошкодження мембран нейропіля, цитоскелета (нейрофіламентів і мікротрубочок), порушення проникності клітинної мембрани аксонів, деструкція зон аксонально-дендритних синапсів, зменшення кількості синаптичних везикул, лізис мікротрубочок, вакуолізація дендритів, набряк відростків гліоцитів, дегенерація мітохондрій [7]. Ультраструктурна дезорганізація нейрофіламентів і мікротрубочок спричиняє порушення аксонального транспорту і аксональних зв'язків [8]. Такі зміни відбуваються фазово і дифузно поширюються на весь мозок.

На *клітинному* рівні найбільш виражені зміни спостерігають у клітинних мембранах та синаптичному апараті. У результаті пошкодження мембрани нейронів відбувається порушення регуляції білкових каналів плазмолеми, що призводить до неконтрольованого потоку іонів і каскаду змін у метаболізмі нейромедіаторів та їх рецепторах, впливає на баланс Ca^{2+} у клітинах, що призводить до активації клітинних білків, порушення процесів енергетичного метаболізму у мітохондріях, вивільнення вільних радикалів і деструкції клітин унаслідок автолітичних процесів [7,8].

На *тканинному* рівні патологічні зміни виявляються запальною реакцією з порушеннями метаболізму, мікроциркуляції, набряком тканини. На 10-ту добу після травми спостерігаються виражені структурні зміни нейронів, глії і капілярів ГМ з характерним фрагментарним відшаровуванням м'яких оболонок ГМ, їх набряканням і розшаруванням дифузно-вогнищевих скупчень змінених еритроцитів, формуванням навколо крововиливів зон некробіотично змінених нервових клітин і дифузного набряку тканини ГМ [7].

На *органному* рівні одразу після травми виникають судинні зміни з порушенням проникності та утворенням дрібних крововиливів, найбільш виражені у прекапілярах, капілярах і венулах. Пошкодження ендотелію судин і дисфункція астроцитів спричиняють зміну проникності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), унаслідок цього відбувається ексудація рідини в позасудинний простір та розвиток набряку мозку. Набряк складається з двох компонентів. Цитотоксичний набряк пов'язаний з гіпоксією, порушенням електролітного балансу, накопиченням у клітинах осмотично активних компонентів. Вазогенний набряк є наслідком порушення ГЕБ із вивільненням колоїдних компонентів крові в міжклітинний простір. У результаті виникає набряк мозку, його деформація з порушенням ліквороциркуляції, кровообігу, підвищенням внутрішньочерепного і церебрального перфузійного тиску, що може спричинити порушення кіркової збудливості, гіперсинхронізацію та епілептиформну активність клітин [8].

Унаслідок пошкодження ГЕБ та активації мікроглії вивільняються численні медіатори – анти- та прозапальні цитокіни, фактори росту, хемокіни, простагландини, вільні радикали, продукти перекисного окиснення ліпідів, оксид азоту, збуджувальні амінокислоти [9,10], а також мобілізуються клітини імунної системи в ділянку ушкодження. Активація мікроглії/макрофагів відіграє ключову роль в ініціюванні нейрозапалення, триває певний період, сприяючи відновленню пошкоджених клітин, після чого ця субпопуляція повертається до стану спокою [11]. Тривала активація мікроглії (при повторній ЧМТ) ініціює каскад нейродеструктивних процесів, які можуть спричинити розвиток хронічної післятравматичної енцефалопатії [11].

На *системному* рівні відбуваються зміни в імунній системі, системах загального обміну, терморегуляції тощо. Порушення ГЕБ та руйнування мозкової тканини призводить до вивільнення нейроспецифічних антигенів у судинне русло і ліквор з розвитком нейроавтоімунних реакцій [12,13]. Імунні реакції у відповідь на ЧМТ включають розпізнавання і фагоцитоз пошкоджених клітин, індукцію запалення, що сприяє регенерації, нейропротекції і загоєнню [14,15], але при масивному ушкодженні та порушенні імунної регуляції може розвинутися вторинна фаза імуноопосередкованого запалення та прогресуючого ушкодження ГМ [15,16].

У постраждалих від ЧМТ наслідком втрати нейронів і білої речовини є атрофія мозку та функціональні неврологічні порушення, спостерігаються стійкі фізичні, рухові, когнітивні та поведінкові симптоми у вигляді травматичної хвороби ГМ. Основними фізичними симптомами є головний біль, запаморочення, порушення координації, мови і ковтання, нечіткість зору, зниження м'язової сили і тонусу м'язів. До когнітивних та поведінкових симптомів належать порушення пам'яті та уваги, труднощі з прийняттям рішень, швидка втомлюваність, тривожність, депресія, дратівливість, емоційно-вольова лабільність [17]. Відновлення неврологічних функцій неможливе без відновлення структур та функцій ГМ.

У лікуванні пошкоджень ГМ використовують комбіновані методи. Сучасна терапія насамперед орієнтована на зменшення ступеня вторинних пошкоджень, до яких особливо чутливий гіпокамп. Травма гіпокампа, пов'язана з дефіцитом навчання та пам'яті, є найбільш тривалим та виснажливим дефіцитом після ЧМТ, оскільки перешкоджає поверненню пацієнтів до звичайного способу життя, погіршуючи соціальну взаємодію.

Оперативне лікування гострих вогнищевих пошкоджень ГМ за його компресії гематомами та кістковими фрагментами, наявності мозкового детриту і дислокаційного синдрому проводять якомога швидше після травми, а також у випадках, коли вичерпано всі можливості консервативної терапії. До консервативних методів належать дегідраційна, судинна (ноотропна), церебропротекторна, метаболічна та спрямована на поліпшення реологічних властивостей крові терапія [18].

Вивчають здатність ГМ до самовідновлення чи відновлення в результаті впливу зовнішніх чинників, зокрема СК. Відомо, що нейрогенні стовбурові та прогеніторні клітини (НСК/НПК), які містяться у нейрогенних зонах мозку дорослих ссавців, здатні залучатися до регенеративних та репараційних процесів у відповідь на ушкодження ЦНС. Способи стимуляції ендогенних СК, трансплантація екзогенних СК (плюрипотентних, мезенхімальних, нейрогенних), а також комбінація цих двох підходів як методи лікування ЧМТ є предметом дискусії та перебувають на стадії становлення.

Розглядають методи з використанням факторів росту і СК щодо їх переваг у зменшенні наслідків ЧМТ та відновленні моторних і пізнавальних функцій [19].

Джерела і типи стовбурових клітин

Для відновлення пошкодженого органа і його функціональних показників розглядають застосування різних типів СК, які мають подібні властивості, але відрізняються за походженням і ступенем потентності (здатністю до диференціювання) [20,21].

Ембріональні СК (ЕСК) є плюри- і тотипотентними, здатні до необмеженого поділу, але їх застосування обмежене через застереження етичного характеру та ризик виникнення мозкових пухлин [22]. СК дорослого організму є мультипотентними, проте їх проліферативна здатність обмежена.

Нейрогенні НСК/НПК містяться в тканинних «нішах» (гіпокампі (зубчаста звивина (DG)) та субвентрикулярній зоні (SVZ)). Більшість клітин, котрі мігрують із SVZ, є нейробластами, вони проходять вздовж рострального міграційного шляху до нюхової цибулини, де диференціюються у нюхові інтернейрони. Інша субпопуляція цих клітин мігрує до кортикальних ділянок і може бути залучена у механізми репарації або відновлення [23]. Новоутворені клітини з DG також мігрують латерально до гранулярного клітинного шару, виявляють властивості інтегрованих зрілих гранулярних нейронів, формують синапси і поширюють аксони до цільової зони – ділянки CA3 гіпокампа [24]. Основна функція НСК полягає у постійній і природній компенсації клітин мозку, котрі втрачаються внаслідок фізіологічних чи патологічних процесів. Доведено наявність новоутворених нейронів у структурах пошкодженого мозку за умов ЧМТ та їх зв'язок з когнітивними реакціями [25]. Показано, що НСК людини при ксенотрансплантації у травмований мозок щура виживають упродовж декількох місяців, мігрують у прилеглі ділянки мозку, частина з них диференціюються у зрілі нейрони, астроцити та олігодендроцити (експресують відповідні маркери і перетворюються на регіон-специфічні функціональні клітини) [26–28].

Вивчають терапевтичний потенціал НСК/НПК ольфакторної вистілки, нюхового епітелію для використання цих клітин як джерела автологічних клітин для трансплантації при ЧМТ [29–31]. Після введення щурам із ЧМТ НСК або клітин ольфакторного епітелію встановлено поліпшення неврологічних функцій. При поєднанні обох типів клітин отримано потенціювальні ефекти [32]. Перевагою цього методу вважають можливість отримання НСК/НПК нюхового епітелію у достатній кількості за допомогою малоінвазивної інтраназальної біопсії для автологічної трансплантації, яка запобігає імунному відторгненню трансплантата, не потребує використання імуносупресорів і запобігає переносу вірусних інфекцій та генетичних дефектів, які можливі при алотрансплантації. Однак оцінка плюрипотентних клітин-прогеніторів у дорослій нюховій слизовій оболонці та їх зв'язку з процесами регенерації є неоднозначною [33].

Стромальні стовбурові клітини (ССК) отримують з різних тканин організму. Досліджують використання у лікуванні ЧМТ МСК, отриманих із кісткового мозку (МСК КМ), та відновний потенціал МСК, отриманих із жирової тканини (МСК ЖТ).

Потенціал стромальних клітин кісткового мозку (СККМ, BMSCs) досліджено на експериментальних моделях ЧМТ. Після введення СККМ фокально в ділянку біля травми або системно (внутрішньовенно або внутрішньоартеріально) в гострій або підгострій фазі після ЧМТ значно знижувався неврологічний (руховий та когнітивний) дефіцит [34]. Трансплантація СККМ людини у колагеновому матриксі через 4 і 7 днів та 2 міс після ЧМТ в порожнину травми зменшувала об'єм ураження мозку, посилювала ангіогенез, поліпшувала сенсомоторні та когнітивні функції [35–37]. СККМ, які експресують нейрональні або гліальні маркери, можуть бути виявлені в пошкодженому мозку в незначній кількості, але жодне дослідження не надало переконливих доказів перетворення СККМ у повністю диференційовані функціональні нейрони *in vivo*. Позитивні ефекти СККМ у травмованому мозку значною мірою зумовлені продуку-

ванням ними біоактивних чинників, які посилюють ендогенну пластичність та реконструкцію головного мозку, сприяючи функціональному відновленню [38]. Експериментальні дослідження продемонстрували сприятливий вплив СККМ на травмований мозок і підтвердили можливість їх використання при ЧМТ.

Установлено, що МСК при внутрішньовенному введенні через 3 доби після ЧМТ мігрують у головний мозок і виявляються на межі травматичної зони, експресують маркер нейронів NeuN, сприяють процесу очищення ділянки пошкодження від некротизованих мас і клітинного детриту, зменшенню кількості зруйнованих структур мозку, збільшенню кількості капілярів у крайовій зоні травматичної порожнини, підвищують виживаність нейронів у корі контралатеральної півкулі та нервовій тканині, яка прилягає до травматичної порожнини, а також більш швидкому і повному відновленню моторних та когнітивних навичок [13,39]. Інтрацеребральна трансплантація щурам із ЧМТ клітин лінії SB623 (геномодифікованих МСК з КМ людини) поліпшувала моторні функції та неврологічний стан травмованих тварин [40]. Дискутується здатність МСК диференціюватися у нервові клітини, зокрема в астроцити, олігодендроцити і мікроглію, у разі впливу на них мікросередовища мозку [41–43]. Провідним механізмом функціонального відновлення і клінічного ефекту МСК вважають не клітинне заміщення [34,44–46], а імуномодулювальні та трофічні впливи [47,48], спрямовані на забезпечення нейропротекції, нейрорегенерації, стимулювання ангіогенезу, міграції, проліферації і диференціювання НПК, синаптогенезу, нейритогенезу, відновлення ГЕБ [49–51], зменшення запальної відповіді і обмеження утворення гліального рубця [49,51–53].

Активно досліджують потенціал пуповинної крові людини, яка є джерелом багатьох типів СК: гемопоетичних (ГСК), МСК, нерестриктованих соматичних СК і СК, подібних до ЕСК. Показано, що СК пуповинної крові можуть виживати в ділянках пошкодження та сприяти виживанню ендогенних нейронів у тварин з ішемічним ураженням і травмою спинного мозку [54].

Як джерело СК розглядають також індуковані плюрипотентні клітини (іПСК), які отримують із соматичних клітин за допомогою генетичного перепрограмування. іПСК людини мають властивості необмеженого самовідновлення та плюрипотентного потенціалу для диференціювання в потрібні лінії клітин без етичних обмежень. Специфічні для пацієнта іПСК можуть бути автогенним клітинним джерелом для трансплантації без ризику відторгнення, однак ще не визначено оптимальне джерело соматичних клітин для використання з метою лікування ЧМТ та інших неврологічних розладів [21,26].

За даними аналізу X. Qu зі співавт. (2018) [55], найчастіше для лікування ЧМТ використовують МСК КМ і СК пуповини (44 і 7% досліджень відповідно), а також НСК/НПК (30% досліджень).

Клінічні дослідження стовбурових клітин при черепно-мозковій травмі

За даними Національних інститутів здоров'я США [56], у заявлених клінічних випробуваннях щодо безпечності та ефективності застосування екзогенних СК використовують здебільшого клітини, вилучені з КМ ***(Таблиця)***. На сьогодні заявлено 18 клінічних рандомізованих контрольованих випробувань застосування екзогенних СК (n=11) або способів стимулювання ендогенних СК (n=7) при ЧМТ. З них завершено 6, відкликано – 3, мають статус активного залучення пацієнтів – 6. Усі ці дослідження перебувають на ранніх клінічних етапах (фаза 1/2), на стадії акумуляції даних.

Стимулювання ендогенних стовбурових клітин

Підгрунтям для пошуку способів стимулювання ендогенних СК при ЧМТ стали експериментальні дослідження. Показано, що внутрішньошлуночкове введення основного фактора росту фібробластів (bFGF) або епідермального фактора росту (EGF), а також інфузія S100β (нейротрофічний фактор) чи фактора росту ендотелію судин (VEGF) посилюють індукований ЧМТ нейрогенез у тканинних «нішах»

Способи застосування стовбурових клітин для лікування черепно-мозкової травми в клінічних випробуваннях (www.ClinicalTrials.gov)

Спосіб лікування			Кількість випробувань	Оприлюднено результати	Усього
Введення екзогенних стовбурових клітин	Тип стовбурових клітин/джерело	автологічні			11
		жирова тканина	2	-	
		кістковий мозок	7	-	
		алогенні			
		мезенхімальні стовбурові клітини	1	-	
		клітинні лінії (стовбурові клітини кісткового мозку)	1	-	
Стимуляція ендогенних стовбурових клітин	Вид впливу	введення препаратів	4	-	7
		фізичні методи			
		тренування + гіпоксія	1	-	
		гіпербарична оксигенація	2	1	

НСК/НПК (гіпокампі та SVZ) і значуще поліпшують відновлення когнітивних функцій у травмованих дорослих тварин [57–61]. Ефект посилення нейрогенезу та когнітивної функції у тварин із ЧМТ продемонстрували також статини, еритропоетин, прогестерон, антидепресант іміпрамін, які застосовують у клінічних випробуваннях для лікування ЧМТ [62–66], а також гіпотермія [67,68]. Результати цих досліджень свідчать про терапевтичний потенціал посилення ендогенної нейрорегенерації у лікуванні ЧМТ.

Є відомості щодо проведення 7 клінічних випробувань способів стимулювання ендогенних СК при ЧМТ, з них завершено 3, відкликано – 2, мають статус активного залучення пацієнтів – 1. Так, Університет м. Калгарі (США) разом зі Stem Cell Theraputics повідомили про клінічне випробування з листопада 2010 р. до червня 2012 р. з метою визначення ефекту хоріонічного гонадотропіну людини та еритропоетину-α (лікарський препарат NTx 265) при ЧМТ у 10 пацієнтів (фаза 2). Нинішній статус випробування невідомий. У січні 2016 р. у США Uniformed Services University of the Health Sciences разом із Центром нейронаук та регенеративної медицини (CNRM), Національним інститутом неврологічних захворювань та інсульту (NINDS) та Національними інститутами здоров'я (NIH) було завершено 3-річне клінічне випробування з метою визначення ефективності препарату Силденафіл щодо поліпшення мозкового кровообігу пацієнтів, які мають стійкі симптоми щонайменше 6 міс після травми мозку (фаза 2), оскільки відомо, що інгібітори фосфодіестерази-5 поліпшують мозковий кровотік, індукують ангіогенез і нейрогенез, поліпшують функціональне відновлення у тварин після експериментального інсульту та кріоураження. Крім того, у США були заявлені 2 клінічних випробування для визначення ефекту рекомбінантного еритропоетину на кількість циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин у пацієнтів у субгострий період після ЧМТ (фаза 2), про які повідомили NIH разом з Uniformed Services University of the Health Sciences та NINDS у травні-серпні 2014 р., але були відкликані через відсутність залучених пацієнтів (грудень 2016 р., травень 2017 р.). Підставою для проведення такого дослідження були дані щодо здатності еритропоетину збільшувати продукцію ендотеліальних прогеніторних клітин, активувати ангіогенез і неоваскуляризацію після ЧМТ, а також стимулювати нейрогенез і посилювати функціональне відновлення у тварин з експериментальним інсультом та ЧМТ.

У березні 2014 р. Університет м. Барселона (Іспанія) завершив 3-річне клінічне випробування з метою визначення ефекту тренувань, м'язової електростимуляції та гіпобаричної гіпоксії на циркулюючі прогеніторні клітини у пацієнтів із ЧМТ та стимулювання функціонального і когнітивного відновлення.

У Військово-медичному центрі Сан-Антоніо (США) у серпні 2018 р. завершено клінічне випробування з метою визначення впливу гіпербаричної оксигенації на когнітивні функції у 50 пацієнтів з легкою та середнього ступеня ЧМТ (фаза 1/2). Одним із завдань було встановлення корелятивних зв'яків між поліпшенням когнітивної функції та вмістом $CD34^+$ СК через 6 тиж після виконання процедур (у режимі 5 днів на тиждень). Про схоже випробування повідомлено у квітні 2019 р. Hung-Chen Wang, Chang Gung Memorial Hospital (Тайвань). Заплановано залучення 120 пацієнтів.

Застосування екзогенних стовбурових клітин. Відомо про 11 клінічних випробувань застосування екзогенних СК при ЧМТ, з них завершено 3, відкликано – 1, мають активний статус – 7. У 9 із зазначених випробувань використовують автологічні СК (СККМ (n=7) чи СК жирової тканини (n=2)), у 2 – алогенні СК (див. таблицю). Більшість з них проводяться у США. Так, група спеціалістів Університету Техаського наукового центру охорони здоров›я (UTHSC, м.Х'юстон, США) упродовж тривалого часу проводить клінічні випробування безпечності застосування автологічних СККМ у гострій фазі ЧМТ (<48 год). Перше клінічне випробування (фаза 1) тривало з квітня 2006 р. до жовтня 2009 р. з участю 10 дітей із ЧМТ (вік 5–14 років, індекс за шкалою коми Глазго – 5–8), у яких у часовий проміжок 12–30 год після травми забирали КМ (3 мл/кг маси тіла), вилучали клітини-прогенітори КМ (популяція мононуклеарних клітин, яка містить МСК і ГСК) та через 36 год після травми проводили одноразову внутрішньовенну реінфузію з розрахунку $6{\cdot}10^6$ клітин/кг маси тіла. Термін спостереження – 6 міс.

Друге клінічне випробування (фаза 1/2) тривало з березня 2012 р. до травня 2015 р. із залученням 25 дорослих пацієнтів із ЧМТ (вік – 18–55 років, індекс за шкалою коми Глазго – 5–8), у яких до 36 год після травми забирали КМ (5 мл/кг маси тіла), вилучали мононуклеарні клітини КМ та проводили одноразову внутрішньовенну реінфузію з розрахунку $6{\cdot}10^6$, $9{\cdot}10^6$ чи $12{\cdot}10^6$ клітин/кг маси тіла. Термін спостереження – 6 міс. У пацієнтів, залучених у ці випробування, не було виявлено значної токсичності, окрім легкої легеневої токсичності в групі дорослих хворих з найбільшою дозою введених клітин ($12{\cdot}10^6$ клітин), яку не вважали клінічно значущою [69,70]. Аналіз біомаркерів у плазмі периферичної крові виявив дозозалежну тенденцію до супресії фактора некрозу пухлини і значної редукції інтерлейкінів-1β та 10 і інтерферону-γ групі з найвищою дозою трансплантованих клітин [69], тобто така терапія здатна зменшити нейрозапальну реакцію організму на пошкодження і підвищити збереженість тканини мозку, є безпечною і зменшує необхідність в інтенсивній терапії. Функціональні та нейрокогнітивні показники корелювали з даними нейровізуальних досліджень (магнітно-резонансна томографія (МРТ) і дифузійна томографія білої речовини головного мозку) [69].

Третє клінічне випробування було ретроспективним когортним дослідженням залучених пацієнтів із першого випробування (фази 1) [71]. Отримані результати свідчили, що введення автологічних мононуклеарних клітин КМ дало змогу значно зменшити інтенсивність терапії (за шкалою PILOT). Збереження посттравматичної структури критичних ділянок за результатами МРТ корелювало з функціональними показниками [69].

Із серпня 2013 р. триває випробування UTHSC разом з Phoenix Children's Hospital, University of Arizona, NINDS та NIH застосування автологічних мононуклеарних клітин КМ у дітей із тяжкою ЧМТ. Залучено 47 учасників (вік – 5–17 років, індекс за шкалою коми Глазго – 3–8), у яких до 48 год після

травми вилучали мононуклеарні клітини КМ та проводили одноразову внутрішньовенну реінфузію з розрахунку $6 \cdot 10^6$ чи $10 \cdot 10^6$ клітин/кг маси тіла. Моніторинг проводили через 1, 6 та 12 міс.

Також UTHSC (м. Х'юстон, США) разом з Міністерством оборони США та Командуванням медичних досліджень і розробок армії США у листопаді 2016 р. почали клінічне випробування (фаза 2) лікування тяжкої закритої ЧМТ автологічними мононуклеарними клітинами КМ у гострій фазі (<48 год). Заплановано залучити 55 учасників (вік – 18–55 років, індекс за шкалою коми Глазго – 3–8). Через 48 год після ЧМТ у пацієнтів здійснять забір КМ, отримають мононуклеарні клітини КМ і проведуть їх інфузію, починаючи з найменшої дози ($6 \cdot 10^6$ клітин/кг маси тіла) і збільшуючи до $9 \cdot 10^6$ клітин/кг маси тіла. Тривалість спостереження – 6 міс. Визначатимуть ефекти внутрішньовенного введення клітин на структуру мозку, нейрокогнітивні та функціональні показники і нейрозапалення після підгострого та хронічного неврологічного ушкодження.

Крім того, UTHSC (м. Х'юстон, США) разом з Hope Biosciences оголосили у серпні 2019 р. про початок клінічного випробування безпечності та ефективності (фаза 1/2) інфузії автологічних МСК жирової тканини (триразово впродовж 6 тиж із 14-добовим інтервалом між введеннями, у кількості $2 \cdot 10^8$ клітин на 1 введення) у пацієнтів із ЧМТ. Заплановано залучити 24 дорослих пацієнта (вік – 18–55 років, період після травми – 6 міс, індекс за шкалою коми Глазго >2 і ≤6). Визначатимуть ефекти трансплантації на структуру мозку, нейрокогнітивні та функціональні показники і нейрозапалення після підгострого та хронічного неврологічного ушкодження.

Університет Каліфорнії (м. Лос-Анджелес, США) за спонсорства SanBio, Inc. з червня 2016 р. до березня 2019 р. провели клінічне випробування (фаза 2) безпечності та ефективності застосування модифікованих СК (SB623) у пацієнтів із хронічним руховим дефіцитом після ЧМТ. Клітини SB623 – це клітини КМ дорослої людини, трансфіковані плазмідною конструкцією, яка кодує внутрішньоклітинний домен Notch-1 людини. Ці клітини виробляють трофічні чинники, котрі виявили нейрозахисні ефекти на моделях ішемічного інсульту. У щурів зі змодельованою ЧМТ після контузії імплантація SB623 у ділянки навколо травми сприяла значному поліпшенню рухової функції, побічних ефектів не спостерігали. У клінічне випробування було залучено 61 учасника (вік – 18–75 років, період після травми – 12 міс, індекс за шкалою коми Глазго – 3–6). Клітини SB623 у кількості $2{,}5 \cdot 10^6$, $5 \cdot 10^6$ чи $10 \cdot 10^6$ імплантували стереотаксично в періінфарктну ділянку. У попередніх дослідженнях не виявлено серйозних побічних ефектів чи токсичних виявів, пов'язаних з уведенням клітин.

Також є повідомлення про 2-гу фазу клінічних досліджень, яка триває в Pacific Neuroscience Institute (США), із використанням клітин SB623 для відновлення після ЧМТ. Клітини доставляють до травматичного вогнища за допомогою спеціалізованої мінімально інвазивної нейрохірургічної процедури під комп'ютеризованим наглядом з метою відновлення рухових функцій кінцівок [72].

У листопаді 2016 р. дослідником R.W. Alexander (FICS, Healeon Medical Inc.) розпочато випробування використання ССК жирової тканини при струсі мозку та ЧМТ (фаза 1/2). Заплановано залучити 200 учасників (вік – 16–70 років, період після травми – від 1 міс, спосіб введення клітин – парентеральний, термін спостереження – 5 років).

Крім того, у США корпорація MD Stem Cells у жовтні 2018 р. розпочала 2 клінічних випробування застосування автологічних СККМ з метою: 1) корекції когнітивних порушень, які виникають при хворобі Альцгеймера та інших деменціях, проблем поведінки та соціалізації при розладі спектра аутизму у дорослих (ACIST) та 2) корекції неврологічних порушень у пацієнтів з нейродегенеративними ураженнями, інсультами, ЧМТ, ішемією, нейропатією, бічним аміотрофічним склерозом тощо (NEST). Заплановано залучення 100 учасників (вік – від 18 років) у кожне випробування, зокрема з наслідками ЧМТ, з моніторингом після інтравенного чи інтраназального введення через 1, 3, 6 та 12 міс.

Є відомості щодо проведення клінічних випробувань в азійському регіоні. Так, у січні 2010 р. Neurogen Brain and Spine Institute (м. Мумбаї, Індія) повідомив про клінічне випробування інтратекального застосування автологічних мононуклеарних клітин КМ при ЧМТ (фаза 1), проте воно було відкликане через відсутність залучених пацієнтів (вересень 2016 р.). У липні 2019 р. в Індії Bioquark Inc. разом з Revita Life Sciences та Anupam Hospital повідомили про клінічне випробування мультимодального підходу у разі смерті мозку та дифузного аксонального ураження внаслідок ЧМТ із застосуванням інтратекального введення біоактивних пептидів, МСК, транскраніального лазерного опромінення, стимуляції серединного нерва як допоміжних методів. Заплановано залучення 20 учасників (вік – 15–65 років, термін спостереження – 15 днів).

X.Qu і H.Sheng (2018) [55] проаналізували 7 клінічних випробувань трансплантації СК при ЧМТ, проведених у Китаї [31,51,73], Індії [74] і США [69–71], зокрема 6 досліджень з використанням МСК або мононуклеарних клітин автологічного КМ і 1 дослідження із застосуванням МСК пуповинної крові. Перше клінічне дослідження проведене у 2008 р. групою дослідників з Китаю, які вводили СК автологічного КМ безпосередньо у місце пошкодження головного мозку під час проведення другої хірургічної операції з відновлення черепа [75]. Другу дозу СК вводили внутрішньовенно через 5–12 днів після операції. Лабораторні та клінічні дослідження впродовж наступних 6 міс не виявили токсичності процедури для пацієнтів. В одного пацієнта протягом перших 2 міс двічі відбулися напади епілепсії, але зв'язок з лікуванням не встановлено. Неврологічні функції (за індексом Barthel) у цих пацієнтів упродовж 6 міс після трансплантації СК значно поліпшились. У трьох інших випробуваннях СК уводили пацієнтам за допомогою поперекової пункції у підгострій і хронічних фазах [73,74,76]. У більшості пацієнтів упродовж 6 міс не відзначено негативних симптомів, пов'язаних з клітинною трансплантацією, лише у двох – лихоманку, в одного – головний біль. Протягом 6 міс після лікування у пацієнтів спостерігали часткове і поступове відновлення фізіологічних

та когнітивних функцій, поліпшення метаболізму при позитрон-емісійній комп'ютерній томографії-скануванні. У клінічному випробуванні трансплантації МСК пуповини у пролікованих пацієнтів відзначено поліпшення моторного і сенсорного балансу, контролю сфінктера, здатності до самообслуговування, комунікації та соціальної поведінки через 6 міс після трансплантації порівняно з пацієнтами контрольної групи ($p<0,05$) [76]. Оскільки долю трансплантованих клітин не було відстежено за допомогою МРТ або КТ, питання про виживаність і приживлення пересаджених клітин та їх роль у відновленні структури нервової тканини залишається відкритим.

Таким чином, дані щодо результатів клінічних випробувань поступово накопичуються, що дасть змогу провести метааналітичні дослідження та розробити на їх основі сертифіковані стандартизовані протоколи лікування наслідків ЧМТ із застосуванням переваг СК.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References

1. Chayka AV, Zaben'ko YY, Labunets IF, Pivneva TA. [Traumatic brain injury: pathogenesis, experimental models, prospects of cell-based therapy]. Cell and Organ Transplantology. 2017;5(2):209-215. Russian. doi: 10.22494/cot.v5i2.78.
2. Pedachenko EG, Shlapak IP, Guk AP, Pilipenko MN. [Cherepno-mozgovaya travma: sovremennye printsipy neotlozhnoy pomoshchi]. Kiev: ZAO «Vipol»; 2009. Russian.
3. Pedachenko EG. [Neurosurgery in Ukraine: nowadays and perspectives]. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2018;(1):5-18. Ukrainian. doi: 10.25305/unj.117775.
4. Puras JV, Talypov AE. [Risk factors for unfavorable outcome in surgical treatment of acute head injury]. Russian Journal of Neurosurgery. 2013;(2):8-16. Russian. doi: 10.17650/1683-3295-2013-0-2-8-16.
5. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, Maas AI. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. Acta Neurochir (Wien). 2015 Oct;157(10):1683-96. doi: 10.1007/s00701-015-2512-7. PMID: 26269030; PMCID: PMC4569652.
6. Biloshytsky VV, Kobyletsky OYa. [Possibilities of biochemical biomarkers in prognosis of traumatic brain injury course]. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2015;(1):4-15. Ukrainian. doi: 10.25305/unj.40970.
7. Pedachenko EG, Biloshytsky VV, Mikhal'sky SA, Gridina NY, Kvitnitskaya-Ryzhova TY. [The effect of gene therapy with the APOE3 Gene on structural and functional manifestations of secondary hippocampal damages in experimental traumatic brain injury]. Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko. 2015;79(2):21-32. English, Russian. doi: 10.17116/neiro201579221-32. PMID: 26146041.
8. Shurpyak IV. [Mild traumatic brain injury and its aftermath]. Semejnaâ Medicina. 2013;(1):67-73. Ukrainian. http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2013_1_16
9. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. Nat Rev Neurosci. 2007 Jan;8(1):57-69. doi: 10.1038/nrn2038. PMID: 17180163.
10. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. Annu Rev Immunol. 2009;27:119-45. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132528. PMID: 19302036.
11. Blaylock RL, Maroon J. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy - A unifying hypothesis. Surg Neurol Int. 2011;2:107. doi: 10.4103/2152-7806.83391. PMID: 21886880; PMCID: PMC3157093.
12. Homsi S, Piaggio T, Croci N, Noble F, Plotkine M, Marchand-Leroux C, Jafarian-Tehrani M. Blockade of acute microglial activation by minocycline promotes neuroprotection and reduces locomotor hyperactivity after closed head injury in mice: a twelve-week follow-up study. J Neurotrauma. 2010 May;27(5):911-21. doi: 10.1089/neu.2009.1223. PMID: 20166806.
13. Polovnikov EV, Tsvetovsky SB, Stupak VV, Vasiliev IA, Shevela EYa, Ostanin AA, Chernykh ER. [Influence of mesenchymal stromal cells on the dynamics of restoration of the brain electrophysiological activity in a model of traumatic brain injury in rats]. Fundamental research. 2014;(10-1):136-40. Russian. http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35229
14. Walsh JG, Muruve DA, Power C. Inflammasomes in the CNS. Nat Rev Neurosci. 2014 Feb;15(2):84-97. doi: 10.1038/nrn3638. PMID: 24399084.
15. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. JAMA Neurol. 2015;72(3):355-62. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558. PMID: 25599342; PMCID: PMC5001842.
16. Gadani SP, Walsh JT, Lukens JR, Kipnis J. Dealing with Danger in the CNS: The Response of the Immune System to Injury. Neuron. 2015 Jul;87(1):47-62. doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.019. PMID: 26139369; PMCID: PMC4491143.
17. Shkolnyk VM, Fesenko GD, Golyk VA, Pogorelova SA, Pashkovskyi VI, Huk AP. [Remote cognitive impairments after traumatic brain injury as a disability cause]. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2015;2:5-10. Ukrainia. doi: 10.25305/unj.45288
18. Potapov AA, Krylov VV, Likhterman LB, Talypov AE, Gavrilov AG, Petrikov SS. [Treatment of victims of severe traumatic brain injury: clinical recommendations]. Moscow: Association of Neurosurgeons of Russia; 2014. Russian.
19. Dekmak A, Mantash S, Shaito A, Toutonji A, Ramadan N, Ghazale H, Kassem N, Darwish H, Zibara K. Stem cells and combination therapy for the treatment of traumatic brain injury. Behav Brain Res. 2018 Mar 15;340:49-62. doi: 10.1016/j.bbr.2016.12.039. PMID: 28043902.
20. Ludwig PE, Thankam FG, Patil AA, Chamczuk AJ, Agrawal DK. Brain injury and neural stem cells. Neural Regen Res. 2018 Jan;13(1):7-18. doi: 10.4103/1673-5374.224361. PMID: 29451199; PMCID: PMC5840995.
21. Weston NM, Sun D. The Potential of Stem Cells in Treatment of Traumatic Brain Injury. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018 Jan 25;18(1):1. doi: 10.1007/s11910-018-0812-z. PMID: 29372464; PMCID: PMC6314040.
22. Riess P, Molcanyi M, Bentz K, Maegele M, Simanski C, Carlitscheck C, Schneider A, Hescheler J, Bouillon B, Schäfer U, Neugebauer E. Embryonic stem cell transplantation after experimental traumatic brain injury dramatically improves neurological outcome, but may cause tumors. J Neurotrauma. 2007 Jan;24(1):216-25. Erratum in: J Neurotrauma. 2007;24(2):433. doi: 10.1089/neu.2006.0141. PMID: 17263685.
23. Parent JM. The role of seizure-induced neurogenesis in epileptogenesis and brain repair. Epilepsy Res. 2002 Jun;50(1-2):179-89. doi: 10.1016/s0920-1211(02)00078-5. PMID: 12151127.
24. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. Nature. 2002 Feb 28;415(6875):1030-4. doi: 10.1038/4151030a. PMID: 11875571.
25. Gomazkov OA. [Neyrogenez kak adaptivnaya funktsiya mozga]. Moscow: Ikar; 2013. Russian.
26. Rolfe A, Sun D. Stem Cell Therapy in Brain Trauma: Implications for Repair and Regeneration of Injured Brain in Experimental TBI Models. In: Kobeissy FH, editor. Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 42. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299210/
27. Haus DL, López-Velázquez L, Gold EM, Cunningham KM, Perez H, Anderson AJ, Cummings BJ. Transplantation of human neural stem cells restores cognition in an immunodeficient rodent model of traumatic brain injury. Exp Neurol. 2016 Jul;281:1-16. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.04.008. PMID: 27079998.
28. Beretta S, Cunningham KM, Haus DL, Gold EM, Perez H, López-Velázquez L, Cummings BJ. Effects of Human

ES-Derived Neural Stem Cell Transplantation and Kindling in a Rat Model of Traumatic Brain Injury. Cell Transplant. 2017 Jul;26(7):1247-1261. doi: 10.1177/0963689717714107. PMID: 28933218; PMCID: PMC5657732.
29. Toft A, Scott DT, Barnett SC, Riddell JS. Electrophysiological evidence that olfactory cell transplants improve function after spinal cord injury. Brain. 2007 Apr;130(Pt 4):970-84. doi: 10.1093/brain/awm040. PMID: 17438017.
30. Richter M, Westendorf K, Roskams AJ. Culturing olfactory ensheathing cells from the mouse olfactory epithelium. Methods Mol Biol. 2008;438:95-102. doi: 10.1007/978-1-59745-133-8_9. PMID: 18369752.
31. Wang YC, Xia QJ, Ba YC, Wang TY, LiN N, Zou Y, Shang FF, Zhou XF, Wang TH, Fu XM, Qi JG. Transplantation of olfactory ensheathing cells promotes the recovery of neurological functions in rats with traumatic brain injury associated with downregulation of Bad. Cytotherapy. 2014 Jul;16(7):1000-10. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.12.009. PMID: 24582457.
32. Liu SJ, Zou Y, Belegu V, Lv LY, Lin N, Wang TY, McDonald JW, Zhou X, Xia QJ, Wang TH. Co-grafting of neural stem cells with olfactory ensheathing cells promotes neuronal restoration in traumatic brain injury with an anti-inflammatory mechanism. J Neuroinflammation. 2014 Apr 2;11:66. doi: 10.1186/1742-2094-11-66. PMID: 24690089; PMCID: PMC3977666.
33. Balyabin AV, Mukhina IV. [Transplantation of autologous neural stem cells of the olfactory epithelium in the treatment effects severe traumatic brain injury (review)]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2015;(12-9):1606-1612. Russian. https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8202
34. Mahmood A, Lu D, Qu C, Goussev A, Chopp M. Long-term recovery after bone marrow stromal cell treatment of traumatic brain injury in rats. J Neurosurg. 2006 Feb;104(2):272-7. doi: 10.3171/jns.2006.104.2.272. PMID: 16509501.
35. Lu D, Mahmood A, Qu C, Hong X, Kaplan D, Chopp M. Collagen scaffolds populated with human marrow stromal cells reduce lesion volume and improve functional outcome after traumatic brain injury. Neurosurgery. 2007 Sep;61(3):596-602; discussion 602-3. doi: 10.1227/01.NEU.0000290908.38438.B2. PMID: 17881974; PMCID: PMC1994819.
36. Xiong Y, Qu C, Mahmood A, Liu Z, Ning R, Li Y, Kaplan DL, Schallert T, Chopp M. Delayed transplantation of human marrow stromal cell-seeded scaffolds increases transcallosal neural fiber length, angiogenesis, and hippocampal neuronal survival and improves functional outcome after traumatic brain injury in rats. Brain Res. 2009 Mar 31;1263:183-91. doi: 10.1016/j.brainres.2009.01.032. PMID: 19368838; PMCID: PMC2737675.
37. Bonilla C, Zurita M, Otero L, Aguayo C, Vaquero J. Delayed intralesional transplantation of bone marrow stromal cells increases endogenous neurogenesis and promotes functional recovery after severe traumatic brain injury. Brain Inj. 2009 Aug;23(9):760-9. doi: 10.1080/02699050903133970. PMID: 19637001.
38. Li Y, Chopp M. Marrow stromal cell transplantation in stroke and traumatic brain injury. Neurosci Lett. 2009 Jun 12;456(3):120-3. doi: 10.1016/j.neulet.2008.03.096. PMID: 19429146; PMCID: PMC3359793.
39. Grigorian AS, Gilerovich EG, Pavlichenko NN, Kruglyakov PV, Sokolova IB, Polyntsev DG. [The effects of multipatent mesenchymal stem cells transplantation on post-traumatic processes after the experimental traumatic brain injury]. Cell Transplantology and Tissue Engineering. 2009; 4(3):58-67. Russian. https://elibrary.ru/item.asp?id=12856273
40. Gao J, Grill RJ, Dunn TJ, Bedi S, Labastida JA, Hetz RA, Xue H, Thonhoff JR,DeWitt DS, Prough DS, Cox CS Jr, Wu P. Human Neural Stem Cell Transplantation-Mediated Alteration of Microglial/Macrophage Phenotypes after Traumatic Brain Injury. Cell Transplant. 2016 Oct;25(10):1863-1877. doi: 10.3727/096368916X691150. PMID: 26980267.
41. Hong SQ, Zhang HT, You J, Zhang MY, Cai YQ, Jiang XD, Xu RX. Comparison of transdifferentiated and untransdifferentiated human umbilical mesenchymal stem cells in rats after traumatic brain injury. Neurochem Res. 2011 Dec;36(12):2391-400. doi: 10.1007/s11064-011-0567-2. PMID: 21877237.
42. Lam PK, Lo AW, Wang KK, Lau HC, Leung KK, Li KT, Lai PB, Poon WS. Transplantation of mesenchymal stem cells to the brain by topical application in an experimental traumatic brain injury model. J Clin Neurosci. 2013 Feb;20(2):306-9. doi: 10.1016/j.jocn.2012.03.028. PMID: 23219830.
43. Gennai S, Monsel A, Hao Q, Liu J, Gudapati V, Barbier EL, Lee JW. Cell-based therapy for traumatic brain injury. Br J Anaesth. 2015 Aug;115(2):203-12. doi: 10.1093/bja/aev229. PMID: 26170348; PMCID: PMC4500763.
44. Galindo LT, Filippo TR, Semedo P, Ariza CB, Moreira CM, Camara NO, Porcionatto MA. Mesenchymal stem cell therapy modulates the inflammatory response in experimental traumatic brain injury. Neurol Res Int. 2011;2011:564089. doi: 10.1155/2011/564089. PMID: 21766025; PMCID: PMC3135112.
45. Sun D, Gugliotta M, Rolfe A, Reid W, McQuiston AR, Hu W, Young H. Sustained survival and maturation of adult neural stem/progenitor cells after transplantation into the injured brain. J Neurotrauma. 2011 Jun;28(6):961-72. doi: 10.1089/neu.2010.1697. PMID: 21332258; PMCID: PMC3113420.
46. Thomaidou D. Neural stem cell transplantation in an animal model of traumatic brain injury. Methods Mol Biol. 2014;1210:9-21. doi: 10.1007/978-1-4939-1435-7_2. PMID: 25173157.
47. Bonilla C, Zurita M, Aguayo C, Rodríguez A, Vaquero J. Is the subarachnoid administration of mesenchymal stromal cells a useful strategy to treat chronic brain damage? Cytotherapy. 2014 Nov;16(11):1501-1510. doi: 10.1016/j.jcyt.2014.07.007. PMID: 25287600.
48. Gao J, Prough DS, McAdoo DJ, Grady JJ, Parsley MO, Ma L, Tarensenko YI, Wu P. Transplantation of primed human fetal neural stem cells improves cognitive function in rats after traumatic brain injury. Exp Neurol. 2006 Oct;201(2):281-92. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.04.039. PMID: 16904107.
49. Tate CC, Case CC. Mesenchymal stromal cells to treat brain injury. Advanced topics in neurological disorders. In Ken-Shiung Chen, editor. Neurological disorders. InTech; 2012. p.45-78. http://cdn.intechopen.com/pdfs/32478/InTech-Mesenchymal_stromal_cells_to_treat_brain_injury.pdf
50. Walker PA, Bedi SS, Shah SK, Jimenez F, Xue H, Hamilton JA, Smith P, Thomas CP, Mays RW, Pati S, Cox CS Jr. Intravenous multipotent adult progenitor cell therapy after traumatic brain injury: modulation of the resident microglia population. J Neuroinflammation. 2012 Sep 28;9:228. doi: 10.1186/1742-2094-9-228. PMID: 23020860; PMCID: PMC3546881.
51. Wang S, Cheng H, Dai G, Wang X, Hua R, Liu X, Wang P, Chen G, Yue W, An Y. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation significantly improves neurological function in patients with sequelae of traumatic brain injury. Brain Res. 2013 Sep 26;1532:76-84. doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.001. PMID: 23942181.
52. Li J, Zhu H, Liu Y, Li Q, Lu S, Feng M, Xu Y, Huang L, Ma C, An Y, Zhao RC, Wang R, Qin C. Human mesenchymal stem cell transplantation protects against cerebral ischemic injury and upregulates interleukin-10 expression in Macaca fascicularis. Brain Res. 2010 Jun 2;1334:65-72. doi: 10.1016/j.brainres.2010.03.080. PMID: 20353760.
53. Xin H, Li Y, Shen LH, Liu X, Wang X, Zhang J, Pourabdollah-Nejad D S, Zhang C, Zhang L, Jiang H, Zhang ZG, Chopp M. Increasing tPA activity in astrocytes induced by multipotent mesenchymal stromal cells facilitate neurite outgrowth after stroke in the mouse. PLoS One. 2010 Feb 3;5(2):e9027. doi: 10.1371/journal.pone.0009027. PMID: 20140248; PMCID: PMC2815778.
54. Sun T, Ma QH. Repairing neural injuries using human umbilical cord blood. Mol Neurobiol. 2013 Jun;47(3):938-45. doi: 10.1007/s12035-012-8388-0. PMID: 23275174; PMCID: PMC3622826.
55. Qu X, Sheng H. Stem Cell Therapy for Traumatic Brain Injury: A Progress Update. Ann Neurol Surg. 2018;2(1):1008. http://www.remedypublications.com/annals-of-neurological-surgery-abstract.php?aid=5268
56. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. A service of the U.S. National Institutes of Health [Internet; cited 2019 Dec 20]. Available from: http://www: clinicaltrials.gov.
57. Sun D, Bullock MR, McGinn MJ, Zhou Z, Altememi N, Hagood S, Hamm R, Colello RJ. Basic fibroblast growth factor-enhanced neurogenesis contributes to cognitive recovery in rats following traumatic brain injury. Exp Neurol. 2009

Mar;216(1):56-65. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.11.011. PMID: 19100261; PMCID: PMC2707259.
58. Sun D, Bullock MR, Altememi N, Zhou Z, Hagood S, Rolfe A, McGinn MJ, Hamm R, Colello RJ. The effect of epidermal growth factor in the injured brain after trauma in rats. J Neurotrauma. 2010 May;27(5):923-38. doi: 10.1089/neu.2009.1209. PMID: 20158379; PMCID: PMC2943945.
59. Kleindienst A, McGinn MJ, Harvey HB, Colello RJ, Hamm RJ, Bullock MR. Enhanced hippocampal neurogenesis by intraventricular S100B infusion is associated with improved cognitive recovery after traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2005 Jun;22(6):645-55. doi: 10.1089/neu.2005.22.645. PMID: 15941374.
60. Lee C, Agoston DV. Vascular endothelial growth factor is involved in mediating increased de novo hippocampal neurogenesis in response to traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2010 Mar;27(3):541-53. doi: 10.1089/neu.2009.0905. PMID: 20001687.
61. Thau-Zuchman O, Shohami E, Alexandrovich AG, Leker RR. Vascular endothelial growth factor increases neurogenesis after traumatic brain injury. J Cereb Blood Flow Metab. 2010 May;30(5):1008-16. doi: 10.1038/jcbfm.2009.271. PMID: 20068579; PMCID: PMC2949187.
62. Lu D, Mahmood A, Qu C, Goussev A, Schallert T, Chopp M. Erythropoietin enhances neurogenesis and restores spatial memory in rats after traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2005 Sep;22(9):1011-7. doi: 10.1089/neu.2005.22.1011. PMID: 16156716.
63. Lu D, Qu C, Goussev A, Jiang H, Lu C, Schallert T, Mahmood A, Chen J, Li Y, Chopp M. Statins increase neurogenesis in the dentate gyrus, reduce delayed neuronal death in the hippocampal CA3 region, and improve spatial learning in rat after traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2007 Jul;24(7):1132-46. doi: 10.1089/neu.2007.0288. PMID: 17610353; PMCID: PMC1971229.
64. Xiong Y, Mahmood A, Meng Y, Zhang Y, Qu C, Schallert T, Chopp M. Delayed administration of erythropoietin reducing hippocampal cell loss, enhancing angiogenesis and neurogenesis, and improving functional outcome following traumatic brain injury in rats: comparison of treatment with single and triple dose. J Neurosurg. 2010 Sep;113(3):598-608. doi: 10.3171/2009.9.JNS09844. PMID: 19817538; PMCID: PMC2898921.
65. Barha CK, Ishrat T, Epp JR, Galea LA, Stein DG. Progesterone treatment normalizes the levels of cell proliferation and cell death in the dentate gyrus of the hippocampus after traumatic brain injury. Exp Neurol. 2011 Sep;231(1):72-81. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.05.016. PMID: 21684276; PMCID: PMC3153556.
66. Han X, Tong J, Zhang J, Farahvar A, Wang E, Yang J, Samadani U, Smith DH, Huang JH. Imipramine treatment improves cognitive outcome associated with enhanced hippocampal neurogenesis after traumatic brain injury in mice. J Neurotrauma. 2011 Jun;28(6):995-1007. doi: 10.1089/neu.2010.1563. PMID: 21463148; PMCID: PMC3113418.
67. Bregy A, Nixon R, Lotocki G, Alonso OF, Atkins CM, Tsoulfas P, Bramlett HM,Dietrich WD. Posttraumatic hypothermia increases doublecortin expressing neurons in the dentate gyrus after traumatic brain injury in the rat. Exp Neurol. 2012 Feb;233(2):821-8. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.12.008. PMID: 22197046; PMCID: PMC3272120.
68. Kovesdi E, Gyorgy AB, Kwon SK, Wingo DL, Kamnaksh A, Long JB, Kasper CE, Agoston DV. The effect of enriched environment on the outcome of traumatic brain injury; a behavioral, proteomics, and histological study. Front Neurosci. 2011 Apr 1;5:42. doi: 10.3389/fnins.2011.00042. PMID: 21503146; PMCID: PMC3072528.
69. Cox CS Jr, Hetz RA, Liao GP, Aertker BM, Ewing-Cobbs L, Juranek J, Savitz SI, Jackson ML, Romanowska-Pawliczek AM, Triolo F, Dash PK, Pedroza C, Lee DA, Worth L, Aisiku IP, Choi HA, Holcomb JB, Kitagawa RS. Treatment of Severe Adult Traumatic Brain Injury Using Bone Marrow Mononuclear Cells. Stem Cells. 2017 Apr;35(4):1065-1079. doi: 10.1002/stem.2538. PMID: 27800660; PMCID: PMC5367945.
70. Cox CS Jr, Baumgartner JE, Harting MT, Worth LL, Walker PA, Shah SK, Ewing-Cobbs L, Hasan KM, Day MC, Lee D, Jimenez F, Gee A. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for severe traumatic brain injury in children. Neurosurgery. 2011 Mar;68(3):588-600. doi: 10.1227/NEU.0b013e318207734c. PMID: 21192274.
71. Liao GP, Harting MT, Hetz RA, Walker PA, Shah SK, Corkins CJ, Hughes TG, Jimenez F, Kosmach SC, Day MC, Tsao K, Lee DA, Worth LL, Baumgartner JE, Cox CS Jr. Autologous bone marrow mononuclear cells reduce therapeutic intensity for severe traumatic brain injury in children. Pediatr Crit Care Med. 2015 Mar;16(3):245-55. doi: 10.1097/PCC.0000000000000324. PMID: 25581630; PMCID: PMC4351120.
72. Jethani Z. Can Stem Cells Repair Traumatic Brain Injury? [Internet]; 2018. Available from: https://www.pacificneuroscienceinstitute.org/blog/brain-trauma/can-stem-cells-repair-traumatic-brain-injury/
73. Tian C, Wang X, Wang X, Wang L, Wang X, Wu S, Wan Z. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy in the subacute stage of traumatic brain injury by lumbar puncture. Exp Clin Transplant. 2013 Apr;11(2):176-81. doi: 10.6002/ect.2012.0053. PMID: 22891928.
74. Sharma A, Sane H, Kulkarni P, Yadav J, Gokulchandran N, Biju H, Badhe P. Cell therapy attempted as a novel approach for chronic traumatic brain injury – a pilot study. Springerplus. 2015 Jan 17;4:26. doi: 10.1186/s40064-015-0794-0. PMID: 25628985; PMCID: PMC4303601.
75. Zhang ZX, Guan LX, Zhang K, Zhang Q, Dai LJ. A combined procedure to deliver autologous mesenchymal stromal cells to patients with traumatic brain injury. Cytotherapy. 2008;10(2):134-9. doi: 10.1080/14653240701883061. PMID: 18368592.
76. Wang S, Cheng H, Dai G, Wang X, Hua R, Liu X, Wang P, Chen G, Yue W, An Y. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation significantly improves neurological function in patients with sequelae of traumatic brain injury. Brain Res. 2013 Sep 26;1532:76-84. doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.001. PMID: 23942181.