

Оглядова стаття = Review article = Обзорная статья

Ukr Neurosurg J. 2020;26(2):5-13
doi: 10.25305/unj.191943

Клітинна терапія при експериментальній черепно-мозковій травмі

Лісяний М.І.

Відділ нейроімунології, Інститут
нейрохірургії ім. акад. А.П.
Ромоданова НАМН України, Київ,
Україна

Надійшла до редакції 15.01.2020
Прийнята до публікації 24.03.2020

Адреса для листування:

Лісяний Микола Іванович,
Відділ нейроімунології, Інститут
нейрохірургії ім. акад. А.П.
Ромоданова, вул. Платона
Майбороди, 32, Київ, 04050,
Україна, e-mail: nimun.neuro@gmail.
com

Огляд літератури присвячений аналізу результатів використання клітинної терапії при експериментальній черепно-мозковій травмі (ЧМТ) у тварин. Проаналізовано стовбурові клітини різного походження та ступеня диференціювання – нейрональні ембріональні, мезенхімальні мультипотентні, тотипотентні бластогенні, ендотеліальні клітини тощо.

Перші дослідження було проведено з нейрогенними (нервовими) стовбуровими клітинами та їх прогеніторами, які отримували з різних структур головного мозку ембріона чи дорослої тварини. Найбільше досліджень проведено з використанням мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), що пов'язано з тим, що ці клітини здатні трансформуватися в нервові та ендотеліальні клітини. МСК отримували із різних джерел: із жирової та кісткової тканини, плаценти, пуповини, амніотичної мембрани тощо.

Раніше вважали, що трансплантовані стовбурові клітини здатні трансформуватися в нейрони, але згодом дійшли висновку, що вони лише секретують паракринні гуморальні чинники, які стимулюють відновлення нейронів. Установлено, що чим більше клітин введено, тим більша кількість нейронів може відновитися. Стовбурові клітини вводили різними способами. Найчастіше це було стереотаксичне або внутрішньовенне введення. Описано й інші методи. Клітини вводили як відразу після ЧМТ, так і через 24 год або декілька днів. Накопичення МСК у травмованому мозку при внутрішньовенному введенні було малим – від 1,4 до 0,01%, виживання – коротким незалежно від способу введення (близько 14% клітин протягом тижня і лише 0,6% – протягом 1 міс). Не існує єдиного уявлення про механізм дії стовбурових клітин при ЧМТ. Запропоновано щонайменше 6 гіпотез.

В огляді висвітлено інформацію щодо власних стовбурових клітин дорослого організму і пошуку шляхів їх активації та міграції в зону пошкодження при ЧМТ, що може бути одним з нових підходів до лікування наслідків ЧМТ у людини.

Ключові слова: черепно-мозкова травма у тварин; клітинна терапія; стовбурові клітини; трансплантація

Cell therapy in experimental TBI

Mykola I. Lisianyі

Neuroimmunology Department,
Romodanov Neurosurgery Institute,
Kyiv, Ukraine

Received: 15 January 2020
Accepted: 24 March 2020

Address for correspondence:

Mykola I. Lisianyі, Neuroimmunology
Department, Romodanov
Neurosurgery Institute, 32 Platona
Mayborody st., Kyiv, 04050, Ukraine,
e-mail: nimun.neuro@gmail.com

The review of the literature deals with the results of the use of cell therapy in experimental TBI in animals, which analyses stem cells of different origin and degree of differentiation — neuronal embryonic, mesenchymal multipotent, totipotent blastogenic, endothelial cells and others.

The very first studies were conducted with neurogenic (nerve) stem cells (NSCs) and their progenitors, which were received from various brain structures of the embryo or adult animal. Most studies have been conducted using the mesenchymal stem cells (MSCs), due to the capacity of these cells to transform into nerve cells and endothelial cells. MSCs were obtained from various sources — adipose and bone tissue, placenta, umbilical cord or amniotic membrane and others.

The primary hypothesis was that transplanted stem cells were able to transform into neurons. Eventually, they were found to only secrete paracrine humoral factors that stimulate neuronal regeneration. It was established that the more cells were administered the more effective neuron restoration was. The stem cells were injected in various ways, mostly through stereotaxic or intravenous administration, although other methods were described, and cell introduction was either immediately after TBI or after 24 hours or several days. The accumulation of MSCs in the injured brain when administered intravenously was slight ranging from 1.4% to 0.01 %, survival was short, regardless of the route of administration — to 14 % of cells within the week and

Copyright © 2020 Mykola I. Lisianyі



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

only 0.6% within a month. Today, there is no consensus about the mechanism of action of stem cells in TBI and there are at least six different hypotheses on this issue. The review also focuses on adult stem cells and the search for ways to activate and migrate them to the TBI injury zone, which may serve as one of the new approaches to treating the effects of TBI in humans.

Keywords: *traumatic brain injury in animals; cell therapy; stem cells; transplantation*

Клеточная терапия при экспериментальной черепно-мозговой травме

Лисяний Н.И.

Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 15.01.2020
Принята к публикации 24.03.2020

Адрес для переписки:

Лисяний Николай Иванович,
Отдел нейроиммунологии,
Институт нейрохирургии им. акад.
А.П. Ромоданова, ул. Платона
Майбороды, 32, Киев, 04050,
Украина, e-mail: nimun.neuro@
gmail.com

Обзор литературы посвящен анализу результатов использования клеточной терапии при экспериментальной черепно-мозговой травме (ЧМТ) у животных. Проанализированы стволовые клетки разного происхождения и степени дифференцировки – нейрональные эмбриональные, мезенхимальные мультипотентные, тотипотентные бластогенные, эндотелиальные клетки и др.

Первые исследования были проведены с нейрогенными (нервными) стволовыми клетками и их прогениторами, которые получали из разных структур головного мозга эмбриона или взрослого животного. Больше всего исследований проведено с использованием мезенхимальных стволовых клеток (МСК), что связано с тем, что эти клетки способны трансформироваться в нервные и эндотелиальные клетки. МСК получали из разных источников: из жировой и костной ткани, плаценты, пуповины, амниотической мембраны и др.

Ранее считали, что трансплантированные стволовые клетки способны трансформироваться в нейроны, но впоследствии пришли к выводу, что они только секретируют паракринные гуморальные факторы, стимулирующие восстановление нейронов. Установлено, что чем больше клеток введено, тем большее количество нейронов может восстановиться. Стволовые клетки вводили разными способами. Чаще всего это было стереотаксическое или внутривенное введение. Описаны и другие методы. Клетки вводили как сразу после ЧМТ, так и через 24 ч или несколько дней. Накопление МСК в травмированном мозге при внутривенном введении было малым – от 1,4 до 0,01%, выживание – коротким независимо от способа введения (около 14% клеток в течение недели и только 0,6% – в течение 1 мес). Не существует единого представления о механизме действия стволовых клеток при ЧМТ. Предложено не менее 6 гипотез.

В обзоре освещена информация о собственных стволовых клетках взрослого организма и поиске путей их активации и миграции в зону повреждения при ЧМТ, что может быть одним из новых подходов к лечению последствий ЧМТ у человека.

Ключевые слова: *черепно-мозговая травма у животных; клеточная терапия; стволовые клетки; трансплантация*

Черепно-мозгова травма (ЧМТ) є дуже поширеним неінфекційним захворюванням, тяжка форма якого характеризується великою смертністю та прогресуючою інвалідністю. За прогнозом Всесвітньої організації охорони здоров'я, ЧМТ стане основною причиною смертності та захворюваності людей після 2020 р., що є великим економічним тягарем як для країн, так і для пацієнтів та їх сімей [1,2]. Накопичено великий експериментальний матеріал, який свідчить як про позитивну, так і про негативну дію клітинної терапії стовбуровими клітинами (СК) при ЧМТ. У сучасних клінічних умовах у хворих з тяжкою ЧМТ клітинну терапію широко не застосовують, що, можливо, пов'язано як із етично-медициними, так і з науковими питаннями. Всі дослідники відзначають перспективність цього методу лікування ЧМТ, але вказують на велику кількість питань, які потребують дослідження, основними з яких є: здатність СК спричинити розвиток пухлин, низька життєздатність, труднощі спрямованого диференціювання в нейрони, імунне відтор-

гнення алогенних клітин тощо [3]. Дані багаторічних досліджень, суперечливі результати і складнощі використання клітинної терапії при ЧМТ потребують аналізу та визначення напрямів нових досліджень.

У патогенезі ЧМТ традиційно виділяють дві фази. Перша зумовлена пошкодженням головного мозку внаслідок безпосередньої дії травмувального чинника, що призводить до механічного пошкодження цілісності нейронів, глії, судин мозку та виділення запальних медіаторів і нейротрансмітерів, активації мікроглії та дифузної дисфункції нейронів [4,5]. Під дією травмувальної сили може порушуватися гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), виникнути крововилив у мозок та церебральна ішемія [4–6]. Друга фаза починається через декілька годин після ЧМТ і триває від декількох днів до декількох тижнів. Ця фаза переважно характеризується надходженням кальцію в нейрони, утворенням вільних радикалів, дисфункцією мітохондрій, збільшенням рівня глутамата і аспартата, активацією перекисного окиснення ліпідів та білків,

що призводить до некрозу і апоптозу нейронів, накопичення клітинного дебрису в паренхімі мозку [5,6]. Вторинну фазу пошкодження розділяють на ранню, проміжну та пізню підфази (періоди) ЧМТ [5,7]. Некроз і апоптоз нейронів можуть бути як локальними, так і дифузними, залежно від характеру травми. Після ЧМТ у різних ділянках головного мозку спостерігається пошкодження нейронів, особливо в зоні гіпокампа, де апоптичні нейрони можна виявити навіть через 12 міс після ЧМТ [8–10].

Важливим чинником пошкодження нейронів після ЧМТ є розвиток імунного запалення з фагоцитозом та цитолізом нервових клітин, спричинений моноцитами, макрофагами крові, мікрогліальними клітинами мозку та комплементом. Запальні реакції після ЧМТ можуть довго тривати після травми [4,10].

Одночасно з розвитком вторинних патологічних реакцій після ЧМТ відбувається стимуляція регенеративних процесів, насамперед астроцитарних клітин з розвитком астрогліозу, який сприяє відділенню зони пошкодження від здорової паренхіми мозку. Активуються ангиогенез і нейрогенез у головному мозку за рахунок стимуляції проліферації нервових СК у субвентрикулярній зоні та гіпокампі. В експерименті на тваринах показано, що в іпсилатеральній субвентрикулярній зоні кількість СК збільшується у 2–4 рази порівняно з контралатеральною ділянкою мозку [11]. Активовані нервові стовбурові клітини мігрують в зону ушкодження та сприяють виживанню нейронів і гліальних клітин [11,12]. Також виділяються нейротрофічні фактори росту, такі як нейрональний фактор росту (NGF), мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), нейротрофін та інтерлейкін (ІЛ)-10, трансформувальний фактор росту β (TGF- β), які сприяють процесам регенерації.

Однак лише ендогенних СК недостатньо для відновлення функції нейронів або їх заміни в пошкоджених зонах мозку. Часто реалізації програм регенерації після ЧМТ заважають імунні та запальні реакції, які гальмують регенеративні процеси [11,12]. Це зумовлює необхідність спрямувати лікування на гальмування імунозапальних реакцій у мозку та стимуляцію ендогенних СК або введення екзогенних клітин для корекції порушень після ЧМТ [13].

Для клітинної терапії наслідків ЧМТ використовували СК практично всіх ступенів диференціювання (тотипотентні, поліпотентні, мультипотентні, олігопотентні, прогеніторні клітини на різних стадіях дозрівання, клітини головного мозку ембріонів і дорослих тварин, субпопуляції клітин кісткового мозку тощо). Найчастіше для клітинної терапії використовували нейрогенні (нейрональні) ембріональні клітини, мезенхімальні, мультипотентні клітини дорослих тварин, стовбурові ендотеліальні та гемопоетичні клітини, ембріональні бластоцити щурів і мишей тощо [2,11].

Перші дослідження були проведені з нервовими (нейрогенними) СК (НСК) та їх прогеніторами, які отримували із різних структур головного мозку ембріона чи дорослої тварини, нюхової цибулини, мозочку постнатальних тварин, ембріональних мишиних гангліїв, ембріонального гіпокампа, тканин і клітин мозку плода людини першого триместра розвитку.

Відомо, що тривалого виживання НСК людини, пересаджених тваринам із ЧМТ, важко досягти через відторгнення цих клітин імунною системою, тоді як у щурів з ЧМТ на тлі пригніченої імунної системи (зі штучним імунодефіцитом) при введенні НСК людини спостерігали тривале відновлення когнітивних функцій після травми мозку (понад 2 міс), а 9–25% НСК переживали принаймні 5 міс і диференціювалися в зрілі нейрони, астроцити та олігодендроцити [14,15]. Це дослідження свідчить про те, що трансплантовані НСК людини можуть диференціюватися і бути ефективним методом лікування після травми мозку не лише у тварин, а і у людей.

Для трансплантації після ЧМТ у тварин використовували різну дозу НСК – від $1 \cdot 10^5$ до $2,5 \cdot 10^7$ клітин, але найчастіше доза становила $1 \cdot 10^5$ – $1 \cdot 10^6$. Спосіб уведення клітин також був різним: переважно – стереотаксичний, хоча були і внутрішньовенні введення. За даними деяких авторів [16–19], спосіб уведення не впливає на результат, хоча є дані, що внутрішньозлуочкове введення НСК сприяє їх приживленню більшою мірою, ніж стереотаксичне [20,21].

Найчастіше НСК вводили через 24 год або тиждень після ЧМТ. Хоча були спроби введення клітин через 1 міс після ЧМТ, але поліпшення моторних і когнітивних функцій не встановлено [22]. Показано, що трансплантовані клітини зменшують об'єм пошкодження [22], мігрують в ішемічну зону, іпсилатеральну паренхіму та гіпокамп більше, ніж у контралатеральну зону. Виживання трансплантованих клітин було низьким – від 1,9 до 4,0% [23–25] упродовж 1–2 міс. НСК, які виживали більше 2 міс після трансплантації, експресували деякі нейрональні та гліальні маркери [24,25]. У більшості досліджень встановлено, що після введення НСК у тварин поліпшувалися рухові функції, когнітивні показники та здатність до навчання і зменшувався об'єм ураження головного мозку [20,25].

З огляду на те, що приживання та результати лікування НСК були незначними, проведено багато досліджень, в яких НСК вводили на тлі імуносупресії циклоспоріном або введення факторів росту чи ростових факторів, таких як FGF-2, BDNF [27]. НСК, трансфіковані геном BDNF, спричиняли поліпшення рухових функцій і краще виживали, ніж звичайні НСК [28]. Для поліпшення виживання НСК використовували капсули із фібронектину, ламініну, колагену, в які поміщали НСК [29].

Окрім ембріональних НСК, для клітинної терапії використовували ембріональні СК, отримані з мишиних бластоцитів у ранні терміни ембріонального розвитку. Дослідження проводили як на мишах, так і на щурах. Для підсилення диференціювання в нейрогенному напрямі попередньо їх інкубували з ретиноловою кислотою [30]. Ембріональні СК вводили стереотаксично в зону пошкодження на 7–8-му добу після ЧМТ. На жаль, авторам не вдалось отримати поліпшення моторних і когнітивних порушень [31], хоча трансплантовані клітини експресували деякі гліальні та нейрональні маркери. На місці трансплантації через 7 тиж після ін'єкції клітин могли виникнути пухлиноподібні утворення [32].

Найбільше досліджень проведено з використанням мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) при ЧМТ, що пояснюється тим, що ці клітини широко

використовують для терапії при пошкодженні різних органів (серце, нирки, печінка тощо), а також тим, що вони здатні трансформуватися в нервові та ендотеліальні клітини [35–38]. МСК отримували із різних джерел: жирової та кісткової тканини, плаценти, пуповини, амніотичної мембрани людини тощо [35–38].

Раніше вважали, що МСК здатні трансформуватися в нейрони та інтегруватися в нейронну мережу мозку реципієнта, але згодом дійшли висновку, що вони лише секретують паракринні гуморальні чинники, які стимулюють відновлення нейронів, стабілізують ендотелій і функції ГЕБ, пригнічують активність вродженої і адаптивної імунної системи [36,37]. За даними морфологічних досліджень установлено, що чим більше клітин введено, тим більшим було відновлення нейронів і виживання МСК [31,38]. Велику кількість різноманітних досліджень проведено з МСК, активними різними стимулювальними факторами росту, такими як епідермальні та фібробластні фактори росту (EGF, EGF-2) нейронстимулювальний фактор росту тощо, які збільшували виживання МСК і підсилювали експресію деяких нейроспецифічних генів [40–42], але без відновлення поведінкових реакцій тварин.

У дослідженні S. Wang та співавт. (2013) [43] виявлено, що, крім секреторної здатності, МСК можуть вибірково мігрувати до травмованої тканини мозку щурів, а потім диференціюватися в нейрони і астроцити та відновлювати пошкоджену тканину мозку, поліпшуючи рухові функції після ЧМТ. Неврологічні функції тварин, яких лікували МСК, значно поліпшувалися в період з 3-ї до 28-ї доби, при цьому набряк мозку значно зменшувався [44]. Лікування МСК може зменшити кількість мікроглії, макрофагів, нейтрофілів, CD3+–лімфоцитів, апоптотичних клітин і протизапальних цитокінів у травмованій корі, що пригнічує запальну реакцію після ЧМТ [45]. Аналогічні результати отримано в мишей із ЧМТ, яких лікували МСК [46]. Порівняно з контрольною групою лікування МСК сприяло відновленню неврологічних функцій у мишей, поліпшувало здатність до навчання та відновлення пам'яті, зменшувало апоптоз нейронів [45]. У більшості робіт показано, що активовані або трансфіковані геном BDGF чи іншими ростковими чинниками МСК, краще виживали та експресували нейрогліальні маркери [40–43]. Позитивну дію як для нативних, так і для трансфікованих факторами росту МСК, відзначено на різних моделях ЧМТ.

МСК вводили різними способами, найчастіше – стереотаксично або внутрішньовенно. Також описано внутрішньошлуночкові, внутрішньотекальні та внутрішньоартеріальні методи введення [47] в дозах від $1 \cdot 10^6$ до $1 \cdot 10^7$ клітин. Терміни введення МСК відрізнялися – як відразу після ЧМТ, так і через 24 год або декілька днів після травми. Мало робіт, у яких в одних і тих самих умовах порівнювали дію МСК, уведених різними способами [2,47].

При трансплантації МСК використовували капсули із желатину, хитозану, фібрину, метригелю тощо, що дало змогу збільшити термін виживання імплантованих клітин, а іноді поліпшувало відновлення порушених функцій нейронів після ЧМТ [48,50].

Трансплантовані МСК знижували концентрацію прозапальних цитокінів у сироватці крові (ІЛ-1, ІЛ-6,

фактор некрозу пухлин, ІЛ-8) та підвищували рівень нейротрофічного фактора в лікворі [45].

Локалізація МСК у мозку залежить від способу введення. Так, стереотаксичне введення МСК спричиняє їх міграцію в пограничну зону місця пошкодження, іпсилатеральну паренхіму та гіпокамп мозку, менше накопичення клітин спостерігали в контралатеральній півкулі мозку [50,51], внутрішньовенне введення – міграцію до різних органів, а саме в легені, печінку, нирки, селезінку [51,52]. Накопичення МСК у травмованому мозку при внутрішньовенному введенні було нижчим – від 1,4 до 0,01% [47,48], що робить неможливим вплив поодиноких клітин, які проникли в мозок, на відновлення функції мозку [47]. Виживання трансплантованих МСК дуже низьке. Так, незалежно від способу введення близько 14% клітин були життєздатними протягом тижня і лише 0,6% – протягом 1 міс [52]. Окрім експресії різних нейрональних та гліальних маркерів, у низці робіт виявлено проліферацію введених МСК [40,47,48].

Установлено позитивний вплив на процеси відновлення після ЧМТ не лише МСК, а і кондичійного середовища, в якому *in vitro* культивували ці клітини, що підтверджується гістологічно зменшенням пошкодження мозку [53]. Ці результати свідчать, що позитивний вплив МСК пов'язаний не лише з контактною взаємодією МСК і клітин мозку або заміною ними пошкоджених при ЧМТ нервових клітин, а і з іншими механізмами, такими як стимуляція проліферації нервових клітин, гальмування запальних реакцій та набряку мозку. З іншого боку, результати дослідження дії кондичійного середовища на ЧМТ указують на можливість розробки препаратів на основі культуральних середовищ для вирощування МСК, дія яких була б спрямована на певну ланку патогенезу ЧМТ (запалення, некроз, апоптоз нейронів, набряк і стабільність ГЕБ, стимуляцію ангиогенезу тощо).

Отримання стимулювальних культуральних (кондичійних) середовищ і активованих «поляризованих» у певному напрямі диференційованих МСК дасть змогу керувати процесом регенерації не лише нейронів, а й інших клітин паренхіми мозку (глії, ендотелію судин), а також гальмувати імунні реакції тощо. МСК, як і інші стовбурові клітини, можуть синтезувати та виділяти в культуральне середовище велику кількість екзосом – невеликих везикул, котрі містять різні РНК (мРНК, міРНК тощо), та білки діаметром 30–100 нм, які можуть вивільнятися з різних типів клітин при нормальних або патологічних умовах [54]. Екзосомі мають низьку антигенність і тривалий період напіввиведення з периферичного кровообігу, можуть проникати крізь ГЕБ [55]. При внутрішньовенному введенні екзосом, отриманих із МСК, тваринам із ЧМТ спостерігали поліпшення неврологічних функцій, що зумовлено сприянням ендогенному ангиогенезу та нейрогенезу, а також зниженням запальної реакції після травми [56].

Для клітинної терапії також досліджували дію інших клітин-попередників, а саме мультипотентних клітин прогеніторів, отриманих із кісткового мозку дорослих тварин, які здатні трансформуватися за певних умов у кровотворні, ендотеліальні та нервові клітини [50,51,57]. Так, використання МСК із кіст-

кового мозку людини у щурів із ЧМТ, які вводили внутрішньовенно, сприяло відновленню функції ГЕБ, збільшенню рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-10), гальмуванню реакцій місцевих імунних процесів [58–60]) та поліпшенню неврологічних порушень у щурів [57] та мишей [60].

Подібними властивостями володіли також ендотеліальні клітини-прогенітори, які можна отримати із жирової тканини або кісткового мозку. Введення таких клітин у мозок після ЧМТ сприяло поліпшенню мікроциркуляції, зниженню запалення та астрогліозу і залученню цих клітин у мікрокапіляри в зоні пошкодження мозку [61–63].

Про індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (іПСК) вперше було повідомлено у 2006 р., коли японські вчені використали вірусні вектори для перенесення факторів транскрипції Oct3/4, Sox2, c-Myc і Klf4 у диференційовані соматичні клітини, що спричинило їх перепрограмування в ембріональні стовбурові клітини [67]. Такі клітини можуть бути отримані від пацієнта з ЧМТ і перепрограмовані *in vitro* в іПСК, а потім введені хворому, що запобігає етичним проблемам та імунному відторгненню. Вони мають здатність до самостійного оновлення і диференціювання клітин різних типів, тому перспективні для клінічного застосування. При травматичному пошкодженні спинного мозку у тварин було використано іПСК людини [68]. Виявлено, що пересажені іПСК можуть вижити у тварин і диференціюватися на три нейронні клітинні лінії, що сприяло аксональній регенерації та запобігало пошкодженню тканин мозку. Перепрограмування реактивних гліальних клітин в іПСК показало, що вони здатні диференціюватися у велику кількість НСК і можуть бути далі диференційовані в нейрони та гліальні клітини [68,69]. Хоча іПСК мають багато переваг, вони не позбавлені недоліків [70]. По-перше, оскільки ці клітини перепрограмовані вірусом, вона мають певну онкогенність, по-друге, ефективність від перепрограмування соматичних клітин низька [2]. Крім того, оскільки клітини, котрі утворюються при перепрограмуванні, мають невідоме генетичне та епігенетичне тло, питання безпечності слід ретельно оцінити до використання іПСК у клініці [2,70].

Таким чином, трансплантація різних типів СК та їх прогеніторів або введення кондиційних середовищ чи екзосом показали певну ефективність, що доведено на різних моделях ЧМТ у тварин. Це дало підставу вважати, що клітинна терапія може бути перспективним методом для лікування тяжкої ЧМТ. Існують перепони для широкого клінічного використання клітинної терапії. Зокрема відсутє єдине уявлення про механізм дії СК. Запропоновано багато гіпотез щодо механізмів дії СК при ЧМТ [47]. Основними з них є такі:

1) раніше вважали, що трансплантовані СК і особливо НСК здатні замінити пошкоджені нейрони та інтегруватися з нейронами мозку, про що свідчило багато публікацій, але подальші дослідження не підтвердили це припущення;

2) механізм дії СК зумовлений їх гуморальними чинниками, які здатні впливати на регенерацію, а саме стимулювати ендогенний нейрогенез;

3) СК здатні до міжклітинної передачі генів, екзосом і протеїнів шляхом міжклітинного контакту та злиття з нервовими клітинами [71];

4) СК регулюють набряк і запалення, яке виникає після ЧМТ, за рахунок синтезу протизапальних цитокінів типу ІЛ-10 та гальмування продукції прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1,6,17;

5) СК підсилюють ангиогенез в ішемічній зоні, збільшуючи синтез васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF);

6) міграція трансплантованих СК у зону пошкодження та створення «біомістка» для міграції із субвентрикулярної ділянки та гіпокампа в зону пошкодження ендогенних власних СК [72].

Гіпотеза про «біоміст» між СК і зоною пошкодження, запропонована Naoki Tajiri та співавт. (2013) [72], полягає в тому, що трансплантовані СК за допомогою хемокінів і металопротеаз, особливо металопротеази-9, та екстрацелюлярного матриксу прокладають шлях до зони пошкодження, а також якимось чином стимулюють міграцію (приваблюють) власні СК гіпокампа та субвентрикулярної ділянки по слідах трансплантованих СК у зону пошкодження. Трансплантовані СК завдяки своїй біологічній активності «торують» шлях для власних СК і створюють «біоміст». Протягом 1 міс у пограничному районі біля зони пошкодження перебувають як трансплантовані, так і власні СК, а через 3 міс після трансплантації в зоні ушкодження виявляють лише власні СК, кількість яких у рази більша, ніж без трансплантації СК. Це свідчить про те, що трансплантовані СК стимулюють міграцію та проліферацію власних СК у зоні пошкодження. Доказів на користь цього механізму дії СК небагато, але в цьому дослідженні використано мезенхімальні клітини людини, отримані із кісткового мозку, що могло бути причиною їх відторгнення у відділені строки. Отже, ксеногенні МСК можуть не лише накопичуватися в зоні пошкодження, а і стимулювати проліферацію власних СК та прокладати їм шлях до зони пошкодження за рахунок екстраклітинного матриксу і металопротеаз СК, які виконують регенеративні та відновні функції в зоні пошкодження. Напряму дії цих активованих власних СК потребує подальшого дослідження.

Можна сподіватися, що будуть відкриті й інші механізми дії СК. Причому початкова гіпотеза про диференціювання СК у регіональні типи нервових клітин і заміна ними пошкоджених нейронів залишається найпривабливішою, незважаючи на те, що тривале їх приживання незначне. Можливо, в майбутньому нові технології дадуть змогу досягти тривалого приживання СК, а також замінити ними пошкоджені нервові клітини, що сприятиме відновленню рухових і когнітивних функцій особливо в разі виникнення вегетативних завдань після ЧМТ. Для вирішення цього складного завдання необхідне всебічне дослідження СК, вивчення патогенезу ЧМТ та управління процесами імунного запалення, астрогліозу в зоні пошкодження, які гальмують взаємодію СК із пошкодженими нейронами.

Аналіз великої кількості даних щодо використання клітинної терапії при ЧМТ свідчить, що більшість невирішених питань можна звести до двох основних стратегічних завдань. Перше – створення умов для проліферації, міграції, спрямованої диференціації ендогенних, власних СК нервової системи або СК інших органів і тканин. Вирішенню цього завдання

заважає відсутність повного уявлення про міграцію та диференціацію власних НСК, управління процесами трансформації СК у гліальні клітини, які разом зі зрілими гліальними та сполучнотканинними клітинами створюють гліальний рубець, який відмежовує пошкоджену зону від неушкодженої паренхіми. Ми не знаємо, добре це чи погано для трансплантованих клітин і чи всі нейрони в зоні травми незворотно пошкоджені.

Відомо, що у дорослому мозку нейрогенез можливий лише в певних ділянках ЦНС – субвентрикулярній та субгранулярній зона зубчастої звивини гіпокампа мозку, де локалізовані стовбурові нервові клітини дорослого мозку (СНКДМ). Активність їх регулюється великою кількістю молекул, сигналів від оточуючих клітин, найважливішими з яких є епідермальний, фібробластний та тромбоцитарний фактори росту і деякі нейротрофіни, потрібні також для підтримування ембріональних клітин [65–67]. Особливу роль у такій спрямованій регуляції СНКДМ відводять медіаторам імунної системи.

СНКДМ локалізовані в субвентрикулярній зоні бічних шлуночків та зубчастій звивині гіпокампа і за структурою та молекулярною характеристиками нагадують астроцити [73]. Виділяють декілька типів астроцитарних СНКДМ субвентрикулярної зони: В-1 – клітини, які діляться і підтримують популяцію СНКДМ у нішах, а також можуть починати проліферувати і диференціюватися в так звані клітини С-типу – транзиторні прогенітори, які мігрують. Останні перетворюються на нейробласти (клітини А-типу), які мігрують по растрально міграційному шляху в нюхову цибулину, де перетворюються на інтернейрони [74–76]. Роль новостворених інтернейронів із СНКДМ субвентрикулярної зони остаточно не з'ясовано. Вони містяться в нюховій цибулині та, ймовірно, виконують функції цього органа. Шляхи міграції їх з нюхової цибулини чітко не встановлено.

СНКДМ, локалізовані в гранулярному шарі зубчастої звивини гіпокампа, мають відмінності від СНКДМ, розташованих у субвентрикулярній зоні. Цей тип клітин асиметрично ділиться і утворює клітини D-типу, які є нейрональними прогеніторами [75,77]. D-тип клітин проходить декілька стадій дозрівання (D-1, D-2, D-2n, D-3) і зрештою диференціюється в гранулярні нейрони зубчастої звивини [77,78]. Часто СНКДМ субгранулярної зони зубчастої звивини називають нейрональними прогеніторами замість НСК. Функція цих новостворених нейронів полягає у формуванні пам'яті, навчанні. Ймовірно вони мають відношення до розвитку депресії [73,75,79]. Подальша міграція прогеніторів і новостворених нейронів по мозкових структурах недостатньо вивчено.

Таким чином, як у субвентрикулярній зоні бічних шлуночків, так і в субгранулярній зоні зубчастої звивини, СНКДМ не лише зберігаються, а і мають схильність до диференціювання та міграції за дії певних сигналів, які надходять від мікрооточення мозку.

Управління процесами спрямованого диференціювання СНКДМ у потрібний тип нейронів (рухових, інтернейронів, серотонін-, дофамін-, ацетилхолинергічних тощо) є недосконалим, хоча існує можливість диференціювання на гліальному, олігодендроцитар-

ному, ендотеліально-васкулярному шляхах існує, що дає підставу сподіватися на вирішення цього завдання.

Іншим завданням є визначення ролі мікрооточення та запалення, набряку мозку, які можуть як стимулювати, так і гальмувати активність власних СК. Про можливість такої активації власних СК свідчать дані щодо відновлення рухових і когнітивних функцій після перенесених інсультів і ЧМТ у віддалений період, що пояснюється як пластичною перебудовою нервових клітин, так і стимуляцією регенерації за рахунок власних СК. При різних нейродегенеративних захворюваннях (хвороби Альгеймера і Паркінсона) спостерігається збільшення неврологічного дефіциту, що свідчить про те, що процес відновлення за рахунок власних СК може бути загальмований з певних причин.

Ще одним завданням є подальше вивчення біології екзогенних НСК або СК ненейронального походження для поліпшення їх властивостей. Для СК характерним є низьке виживання після трансплантації (близько 2–4% клітин виживають протягом 2 міс), повільна міграція в зону пошкодження, неконтрольоване диференціювання і накопичення зайвих аксонів, які не можуть інтегруватися з нервовими клітинами реципієнта, що суттєво обмежує ефективність клітинної терапії.

Існують також інші проблеми клітинної терапії ЧМТ. Лише експериментальне їх вирішення дасть підставу сподіватися на широке клінічне використання цього методу лікування при ЧМТ.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Ця стаття являє собою огляд літератури, тому схвалення етичного комітету не було потрібно.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

References

1. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, Bragge P, Brazinova A, Büki A, Chesnut RM, Citerio G, Coburn M, Cooper DJ, Crowder AT, Czeiter E, Czosnyka M, Diaz-Arrastia R, Dreier JP, Duhaime AC, Ercole A. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017 Dec;16(12):987-1048. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X. PMID: 29122524.
2. Zhou Y, Shao A, Xu W, Wu H, Deng Y. Advance of Stem Cell Treatment for Traumatic Brain Injury. *Front Cell Neurosci.* 2019 Aug; 13:301. doi: 10.3389/fncel.2019.00301. PMID: 31456663; PMCID: PMC6700304.
3. Chayka AV, Zabenko YY, Labunets IF, Pivneva TA. Traumatic injury: pathogenesis, experimental models, prospects of cell therapy. *Cell and Organ Transplantation.* 2017;5(2):209-215. doi: 10.22494/cot.v5i2.78.
4. Jain KK. Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug Discov Today.* 2008 Dec;13(23-24):1082-9. doi: 10.1016/j.drudis.2008.09.006. PMID: 18848641.
5. Umile EM, Sandel ME, Alavi A, Terry CM, Plotkin RC. Dynamic imaging in mild traumatic brain injury: support for the theory of medial temporal vulnerability. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002 Nov;83(11):1506-13. doi: 10.1053/apmr.2002.35092. PMID: 12422317.
6. Kelley BJ, Lifshitz J, Povlishock JT. Neuroinflammatory responses after experimental diffuse traumatic brain injury.

- J Neuropathol Exp Neurol. 2007 Nov;66(11):989-1001. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181588245. PMID: 17984681.
7. Algattas H, Huang JH. Traumatic Brain Injury pathophysiology and treatments: early, intermediate, and late phases post-injury. *Int J Mol Sci*. 2013 Dec;15(1):309-41. doi: 10.3390/ijms15010309. PMID: 24381049; PMCID: PMC3907812.
 8. Kotapka MJ, Graham DI, Adams JH, Gennarelli TA. Hippocampal pathology in fatal human head injury without high intracranial pressure. *J Neurotrauma*. 1994 Jun;11(3):317-24. doi: 10.1089/neu.1994.11.317. PMID: 7996585.
 9. Ugoya SO, Tu J. Bench to bedside of neural stem cell in traumatic brain injury. *Stem Cells Int*. 2012;2012:141624. doi: 10.1155/2012/141624. PMID: 23028389; PMCID: PMC3458287.
 10. Bedi SS, Walker PA, Shah SK, Jimenez F, Thomas CP, Smith P, Hetz RA, Xue H, Pati S, Dash PK, Cox CS Jr. Autologous bone marrow mononuclear cells therapy attenuates activated microglial/macrophage response and improves spatial learning after traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Sep;75(3):410-6. doi: 10.1097/TA.0b013e31829617c6. PMID: 23928737; PMCID: PMC4086922.
 11. Richardson RM, Singh A, Sun D, Fillmore HL, Dietrich DW 3rd, Bullock MR. Stem cell biology in traumatic brain injury: effects of injury and strategies for repair. *J Neurosurg*. 2010 May;112(5):1125-38. doi: 10.3171/2009.4.JNS081087. PMID: 19499984.
 12. Molcanyi M, Riess P, Bentz K, Maegele M, Hescheler J, Schäfer B, Trapp T, Neugebauer E, Klug N, Schäfer U. Trauma-associated inflammatory response impairs embryonic stem cell survival and integration after implantation into injured rat brain. *J Neurotrauma*. 2007 Apr;24(4):625-37. doi: 10.1089/neu.2006.0180. PMID: 17439346.
 13. Cox CS Jr. Cellular therapy for traumatic neurological injury. *Pediatr Res*. 2018 Jan;83(1-2):325-332. doi: 10.1038/pr.2017.253. PMID: 28985200.
 14. Riess P, Zhang C, Saatman KE, Laurer HL, Longhi LG, Raghupathi R, Lenzlinger PM, Lifshitz J, Boockvar J, Neugebauer E, Snyder EY, McIntosh TK. Transplanted neural stem cells survive, differentiate, and improve neurological motor function after experimental traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2002 Oct;51(4):1043-52; discussion 1052-4. doi: 10.1097/00006123-200210000-00035. PMID: 12234415.
 15. Phillips MF, Mattiasson G, Wieloch T, Björklund A, Johansson BB, Tomasevic G, Martínez-Serrano A, Lenzlinger PM, Sinson G, Grady MS, McIntosh TK. Neuroprotective and behavioral efficacy of nerve growth factor-transfected hippocampal progenitor cell transplants after experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2001 May;94(5):765-74. doi: 10.3171/jns.2001.94.5.0765. PMID: 11354408.
 16. 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.
 17. Elias PZ, Spector M. Implantation of a collagen scaffold seeded with adult rat hippocampal progenitors in a rat model of penetrating brain injury. *J Neurosci Methods*. 2012 Jul;209(1):199-211. doi: 10.1016/j.jneumeth.2012.06.003. PMID: 22698665.
 18. Hagan M, Wennersten A, Meijer X, Holmin S, Wahlberg L, Mathiesen T. Neuroprotection by human neural progenitor cells after experimental contusion in rats. *Neurosci Lett*. 2003 Nov 20;351(3):149-52. doi: 10.1016/j.neulet.2003.07.021. PMID: 14623128.
 19. Skardelly M, Gaber K, Burdack S, Scheidt F, Hilbig H, Boltze J, Förtschler A, Schwarz S, Schwarz J, Meixensberger J, Schuhmann MU. Long-term benefit of human fetal neuronal progenitor cell transplantation in a clinically adapted model after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2011 Mar;28(3):401-14. doi: 10.1089/neu.2010.1526. PMID: 21083415.
 20. Wallenquist U, Brännvall K, Clausen F, Lewén A, Hillered L, Forsberg-Nilsson K. Grafted neural progenitors migrate and form neurons after experimental traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 2009;27(4):323-34. doi: 10.3233/RNN-2009-0481. PMID: 19738325.
 21. Wennersten A, Meier X, Holmin S, Wahlberg L, Mathiesen T. Proliferation, migration, and differentiation of human neural stem/progenitor cells after transplantation into a rat model of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2004 Jan;100(1):88-96. doi: 10.3171/jns.2004.100.1.0088. PMID: 14743917.
 22. Zhang C, Saatman KE, Royo NC, Soltesz KM, Millard M, Schouten JW, Motta M, Hoover RC, McMillan A, Watson DJ, Lee VM, Trojanowski JQ, McIntosh TK. Delayed transplantation of human neurons following brain injury in rats: a long-term graft survival and behavior study. *J Neurotrauma*. 2005 Dec;22(12):1456-74. doi: 10.1089/neu.2005.22.1456. PMID: 16379583.
 23. Harting MT, Sloan LE, Jimenez F, Baumgartner J, Cox CS Jr. Subacute neural stem cell therapy for traumatic brain injury. *J Surg Res*. 2009 May 15;153(2):188-94. doi: 10.1016/j.jss.2008.03.037. PMID: 18694578; PMCID: PMC2874889.
 24. Ma H, Yu B, Kong L, Zhang Y, Shi Y. Transplantation of neural stem cells enhances expression of synaptic protein and promotes functional recovery in a rat model of traumatic brain injury. *Mol Med Rep*. 2011 Sep-Oct;4(5):849-56. doi: 10.3892/mmr.2011.510. PMID: 21687946.
 25. Dunkerson J, Moritz KE, Young J, Pionk T, Fink K, Rossignol J, Dunbar G, Smith JS. Combining enriched environment and induced pluripotent stem cell therapy results in improved cognitive and motor function following traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(5):675-87. doi: 10.3233/RNN-140408. PMID: 25079980.
 26. Wennersten A, Holmin S, Al Nimer F, Meijer X, Wahlberg LU, Mathiesen T. Sustained survival of xenografted human neural stem/progenitor cells in experimental brain trauma despite discontinuation of immunosuppression. *Exp Neurol*. 2006 Jun;199(2):339-47. doi: 10.1016/j.expneurol.2005.12.035. PMID: 16490195.
 27. Bakshi A, Shimizu S, Keck CA, Cho S, LeBold DG, Morales D, Arenas E, Snyder EY, Watson DJ, McIntosh TK. Neural progenitor cells engineered to secrete GDNF show enhanced survival, neuronal differentiation and improve cognitive function following traumatic brain injury. *Eur J Neurosci*. 2006 Apr;23(8):2119-34. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04743.x. PMID: 16630059.
 28. Trojanowski JQ, Kleppner SR, Hartley RS, Miyazono M, Fraser NW, Kesari S, Lee VM. Transfectable and transplantable postmitotic human neurons: a potential «platform» for gene therapy of nervous system diseases. *Exp Neurol*. 1997 Mar;144(1):92-7. doi: 10.1006/exnr.1996.6393. PMID: 9126157.
 29. Tate CC, Shear DA, Tate MC, Archer DR, Stein DG, LaPlaca MC. Laminin and fibronectin scaffolds enhance neural stem cell transplantation into the injured brain. *J Tissue Eng Regen Med*. 2009 Mar;3(3):208-17. doi: 10.1002/term.154. PMID: 19229887.
 30. Ikeda R, Kurokawa MS, Chiba S, Yoshikawa H, Ide M, Tadokoro M, Nito S, Nakatsuji N, Kondoh Y, Nagata K, Hashimoto T, Suzuki N. Transplantation of neural cells derived from retinoic acid-treated cynomolgus monkey embryonic stem cells successfully improved motor function of hemiplegic mice with experimental brain injury. *Neurobiol Dis*. 2005 Oct;20(1):38-48. doi: 10.1016/j.nbd.2005.01.031. PMID: 16137565.
 31. Chiba S, Iwasaki Y, Sekino H, Suzuki N. Transplantation of motoneuron-enriched neural cells derived from mouse embryonic stem cells improves motor function of hemiplegic mice. *Cell Transplant*. 2003;12(5):457-68. doi: 10.3727/000000003108747019. PMID: 12953919.
 32. Chiba S, Ikeda R, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Takeno M, Nagafuchi H, Tadokoro M, Sekino H, Hashimoto T, Suzuki N. Anatomical and functional recovery by embryonic stem cell-derived neural tissue of a mouse model of brain damage. *J Neurol Sci*. 2004 Apr 15;219(1-2):107-17. doi: 10.1016/j.jns.2004.01.006. PMID: 15050446.
 33. 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.
 34. Mahmood A, Lu D, Wang L, Li Y, Lu M, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury in female rats with intravenous

- administration of bone marrow stromal cells. *Neurosurgery*. 2001 Nov;49(5):1196-203; discussion 1203-4. PMID: 11846913.
35. Castro RF, Jackson KA, Goodell MA, Robertson CS, Liu H, Shine HD. Failure of bone marrow cells to transdifferentiate into neural cells in vivo. *Science*. 2002 Aug 23;297(5585):1299. doi: 10.1126/science.297.5585.1299. PMID: 12193778.
 36. Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, Hazzi C, Stedeford T, Willing A, Freeman TB, Saporta S, Janssen W, Patel N, Cooper DR, Sanberg PR. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol*. 2000 Aug;164(2):247-56. doi: 10.1006/exnr.2000.7389. PMID: 10915564.
 37. Qu K, Ortoleva P. Understanding stem cell differentiation through self-organization theory. *J Theor Biol*. 2008 Feb 21;250(4):606-20. doi: 10.1016/j.jtbi.2007.10.019. PMID: 18076908.
 38. Walker PA, Shah SK, Harting MT, Cox CS Jr. Progenitor cell therapies for traumatic brain injury: barriers and opportunities in translation. *Dis Model Mech*. 2009 Jan-Feb;2(1-2):23-38. doi: 10.1242/dmm.001198. PMID: 19132123; PMCID: PMC2615170.
 39. 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.
 40. Chen XH, Iwata A, Nonaka M, Browne KD, Smith DH. Neurogenesis and glial proliferation persist for at least one year in the subventricular zone following brain trauma in rats. *J Neurotrauma*. 2003 Jul;20(7):623-31. doi: 10.1089/089771503322144545. PMID: 12908924.
 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. Liu Y, Yi XC, Guo G, Long QF, Wang XA, Zhong J, Liu WP, Fei Z, Wang DM, Liu J. Basic fibroblast growth factor increases the transplantation-mediated therapeutic effect of bone mesenchymal stem cells following traumatic brain injury. *Mol Med Rep*. 2014 Jan;9(1):333-9. doi: 10.3892/mmr.2013.1803. PMID: 24248266.
 43. Wang S, Kan Q, Sun Y, Han R, Zhang G, Peng T, Jia Y. Caveolin-1 regulates neural differentiation of rat bone mesenchymal stem cells into neurons by modulating Notch signaling. *Int J Dev Neurosci*. 2013 Feb;31(1):30-5. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2012.09.004. PMID: 23031836.
 44. Huang SH, Wang L, Chi F, Wu CH, Cao H, Zhang A, Jong A. Circulating brain microvascular endothelial cells (cBMECs) as potential biomarkers of the blood-brain barrier disorders caused by microbial and non-microbial factors. *PLoS One*. 2013;8(4):e62164. doi: 10.1371/journal.pone.0062164. PMID: 23637435.
 45. Zhang R, Liu Y, Yan K, Chen L, Chen XR, Li P, Chen FF, Jiang XD. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2013 Aug 23;10:106. doi: 10.1186/1742-2094-10-106. PMID: 23971414; PMCID: PMC3765323.
 46. Guo XB, Deng X, Wei Y. Homing of Cultured Endothelial Progenitor Cells and Their Effect on Traumatic Brain Injury in Rat Model. *Sci Rep*. 2017 Jun 23;7(1):4164. doi: 10.1038/s41598-017-04153-2. PMID: 28646184; PMCID: PMC5482798.
 47. 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.
 48. Guan J, Zhu Z, Zhao RC, Xiao Z, Wu C, Han Q, Chen L, Tong W, Zhang J, Han Q, Gao J, Feng M, Bao X, Dai J, Wang R. Transplantation of human mesenchymal stem cells loaded on collagen scaffolds for the treatment of traumatic brain injury in rats. *Biomaterials*. 2013 Aug;34(24):5937-46. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.04.047. PMID: 23664090.
 49. Mahmood A, Lu D, Chopp M. Intravenous administration of marrow stromal cells (MSCs) increases the expression of growth factors in rat brain after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2004 Jan;21(1):33-9. doi: 10.1089/089771504772695922. PMID: 14987463.
 50. Walker PA, Aroom KR, Jimenez F, Shah SK, Harting MT, Gill BS, Cox CS Jr. Advances in progenitor cell therapy using scaffolding constructs for central nervous system injury. *Stem Cell Rev Rep*. 2009 Sep;5(3):283-300. doi: 10.1007/s12015-009-9081-1. PMID: 19644777; PMCID: PMC2874887.
 51. Lu D, Mahmood A, Wang L, Li Y, Lu M, Chopp M. Adult bone marrow stromal cells administered intravenously to rats after traumatic brain injury migrate into brain and improve neurological outcome. *Neuroreport*. 2001 Mar 5;12(3):559-63. doi: 10.1097/00001756-200103050-00025. PMID: 11234763.
 52. Mahmood A, Lu D, Lu M, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury in adult rats with intravenous administration of human bone marrow stromal cells. *Neurosurgery*. 2003 Sep;53(3):697-702; discussion 702-3. doi: 10.1227/01.neu.0000079333.61863.aa. PMID: 12943585.
 53. Chang CP, Chio CC, Cheong CU, Chao CM, Cheng BC, Lin MT. Hypoxic preconditioning enhances the therapeutic potential of the secretome from cultured human mesenchymal stem cells in experimental traumatic brain injury. *Clin Sci (Lond)*. 2013 Feb;124(3):165-76. doi: 10.1042/CS20120226. PMID: 22876972.
 54. Barteneva NS, Maltsev N, Vorobjev IA. Microvesicles and intercellular communication in the context of parasitism. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013 Sep 6;3:49. doi: 10.3389/fcimb.2013.00049. PMID: 24032108; PMCID: PMC3764926.
 55. Escudero CA, Herlitz K, Troncoso F, Acurio J, Aguayo C, Roberts JM, Truong G, Duncombe G, Rice G, Salomon C. Role of Extracellular Vesicles and microRNAs on Dysfunctional Angiogenesis during Preeclamptic Pregnancies. *Front Physiol*. 2016 Mar 18;7:98. doi: 10.3389/fphys.2016.00098. PMID: 27047385; PMCID: PMC4796029.
 56. Zhang Y, Chopp M, Meng Y, Katakowski M, Xin H, Mahmood A, Xiong Y. Effect of exosomes derived from multipotential mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2015 Apr;122(4):856-67. doi: 10.3171/2014.11.JNS14770. PMID: 25594326; PMCID: PMC4382456.
 57. Mahmood A, Lu D, Chopp M. Marrow stromal cell transplantation after traumatic brain injury promotes cellular proliferation within the brain. *Neurosurgery*. 2004 Nov;55(5):1185-93. doi: 10.1227/01.neu.0000141042.14476.3c. PMID: 15509325.
 58. Park BN, Shim W, Lee G, Bang OY, An YS, Yoon JK, Ahn YH. Early distribution of intravenously injected mesenchymal stem cells in rats with acute brain trauma evaluated by (99m)Tc-HMPAO labeling. *Nucl Med Biol*. 2011 Nov;38(8):1175-82. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2011.05.009. PMID: 21831649.
 59. Li L, Jiang Q, Qu CS, Ding GL, Li QJ, Wang SY, Lee JH, Lu M, Mahmood A, Chopp M. Transplantation of marrow stromal cells restores cerebral blood flow and reduces cerebral atrophy in rats with traumatic brain injury: in vivo MRI study. *J Neurotrauma*. 2011 Apr;28(4):535-45. doi: 10.1089/neu.2010.1619. PMID: 21275806; PMCID: PMC3070142.
 60. Zanier ER, Montinaro M, Viganò M, Villa P, Fumagalli S, Pischiutta F, Longhi L, Leoni ML, Rebulli P, Stocchetti N, Lazzari L, De Simoni MG. Human umbilical cord blood mesenchymal stem cells protect mice brain after trauma. *Crit Care Med*. 2011 Nov;39(11):2501-10. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822629ba. PMID: 21725237.
 61. Wang Z, Yao W, Deng X, Zhang X, Zhang J. Protective effects of BDNF overexpression bone marrow stromal cell transplantation in rat models of traumatic brain injury. *J Mol Neurosci*. 2013 Feb;49(2):409-16. doi: 10.1007/s12031-012-9908-0. PMID: 23143881.
 62. Bedi SS, Hetz R, Thomas C, Smith P, Olsen AB, Williams S, Xue H, Aroom K, Uray K, Hamilton J, Mays RW, Cox CS Jr. Intravenous multipotent adult progenitor cell therapy attenuates activated microglial/macrophage response and improves spatial learning after traumatic brain injury. *Stem Cells Transl Med*. 2013 Dec;2(12):953-60. doi: 10.5966/sctm.2013-0100. PMID: 24191266; PMCID: PMC3841090.
 63. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop DJ, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal

- stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-7. doi: 10.1080/14653240600855905. PMID: 16923606.
64. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002 Jul 4;418(6893):41-9. doi: 10.1038/nature00870. PMID: 12077603.
 65. Walker PA, Shah SK, Jimenez F, Gerber MH, Xue H, Cutrone R, Hamilton JA, Mays RW, Deans R, Pati S, Dash PK, Cox CS Jr. Intravenous multipotent adult progenitor cell therapy for traumatic brain injury: preserving the blood brain barrier via an interaction with splenocytes. *Exp Neurol*. 2010 Oct;225(2):341-52. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.07.005. PMID: 20637752; PMCID: PMC3774549.
 66. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006 Aug 25;126(4):663-76. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024. PMID: 16904174.
 67. Kobayashi Y, Okada Y, Itakura G, Iwai H, Nishimura S, Yasuda A, Nori S, Hikishima K, Konomi T, Fujiyoshi K, Tsuji O, Toyama Y, Yamanaka S, Nakamura M, Okano H. Pre-evaluated safe human iPSC-derived neural stem cells promote functional recovery after spinal cord injury in common marmoset without tumorigenicity. *PLoS One*. 2012;7(12):e52787. doi: 10.1371/journal.pone.0052787. PMID: 23300777; PMCID: PMC3531369.
 68. Gao X, Wang X, Xiong W, Chen J. In vivo reprogramming reactive glia into iPSCs to produce new neurons in the cortex following traumatic brain injury. *Sci Rep*. 2016 Mar 9;6:22490. doi: 10.1038/srep22490. PMID: 26957147; PMCID: PMC4783661.
 69. Lyu Q, Zhang ZB, Fu SJ, Xiong LL, Liu J, Wang TH. Microarray Expression Profile of lncRNAs and mRNAs in Rats with Traumatic Brain Injury after A2B5+ Cell Transplantation. *Cell Transplant*. 2017 Oct;26(10):1622-1635. doi: 10.1177/0963689717723014. PMID: 29251113; PMCID: PMC5753980.
 70. 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.
 71. Spees JL, Olson SD, Ylostalo J, Lynch PJ, Smith J, Perry A, Peister A, Wang MY, Prockop DJ. Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during ex vivo repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Mar 4;100(5):2397-402. doi: 10.1073/pnas.0437997100. Epub 2003 Feb 26. PMID: 12606728; PMCID: PMC151352.
 72. Tajiri N, Kaneko Y, Shinozuka K, Ishikawa H, Yankee E, McGrogan M, Case C, Borlongan CV. Stem cell recruitment of newly formed host cells via a successful seduction? Filling the gap between neurogenic niche and injured brain site. *PLoS One*. 2013 Sep 4;8(9):e74857. doi: 10.1371/journal.pone.0074857. PMID: 24023965; PMCID: PMC3762783.
 73. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci*. 2002 Feb 1;22(3):629-34. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-03-00629.2002. PMID: 11826091; PMCID: PMC6758521.
 74. Gonzalez-Perez O, Romero-Rodriguez R, Soriano-Navarro M, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Epidermal growth factor induces the progeny of subventricular zone type B cells to migrate and differentiate into oligodendrocytes. *Stem Cells*. 2009 Aug;27(8):2032-43. doi: 10.1002/stem.119. PMID: 19544429; PMCID: PMC3346259.
 75. Liu XS, Zhang ZG, Zhang RL, Gregg SR, Wang L, Yier T, Chopp M. Chemokine ligand 2 (CCL2) induces migration and differentiation of subventricular zone cells after stroke. *J Neurosci Res*. 2007 Aug 1;85(10):2120-5. doi: 10.1002/jnr.21359. PMID: 17510981.
 76. Lois C, Alvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Mar 1;90(5):2074-7. doi: 10.1073/pnas.90.5.2074. PMID: 8446631; PMCID: PMC46023.
 77. Seri B, Garcia-Verdugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci*. 2001 Sep 15;21(18):7153-60. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-18-07153.2001. PMID: 11549726; PMCID: PMC6762987.
 78. Seri B, Garcia-Verdugo JM, Collado-Morente L, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. *J Comp Neurol*. 2004 Oct 25;478(4):359-78. doi: 10.1002/cne.20288. PMID: 15384070.
 79. So K, Moriya T, Nishitani S, Takahashi H, Shinohara K. The olfactory conditioning in the early postnatal period stimulated neural stem/progenitor cells in the subventricular zone and increased neurogenesis in the olfactory bulb of rats. *Neuroscience*. 2008 Jan 2;151(1):120-8. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.07.051. PMID: 18093744.