

Ukr Neurosurg J. 2023;29(4):3-12  
doi: 10.25305/unj.288785

## Травма периферичного нерва: молекулярна патофізіологія та перспективи відновного лікування засобами клітинної трансплантації (огляд літератури)

З.К. Меліков, В.В. Медведєв

Кафедра нейрохірургії,  
Національний медичний  
університет імені О.О. Богомольця,  
Київ, Україна

Надійшла до редакції 09.10.2023  
Прийнята до публікації 10.11.2023

### Адреса для листування:

Меліков Зія Камілі огли, Кафедра  
нейрохірургії, Національний  
медичний університет імені  
О.О. Богомольця, вул. Платона  
Майбороди, 32, Київ, 04050,  
Україна, e-mail: melikov\_ziya@ukr.  
net

Травма периферичних нервів (ТПН) є поширеною патологією: на її частку припадає 1–5% від усіх травм мирного часу та 12% від усіх бойових травм. Ця травма призводить до інвалідизації, розвитку хронічних больових синдромів й істотного погіршення якості життя постраждалих. Нині у випадку найчастішого виду бойової травми — ураження кінцівок — лікування ТПН здебільшого відбувається в останню чергу («за залишковим принципом»). Сучасні засоби хірургічного і консервативного лікування ТПН не забезпечують повного відновлення втрачених функцій, тому відновне лікування ТПН є актуальною біомедичною проблемою. Висвітлено відомі нині молекулярні механізми різних стадій ТПН, а також пластичності центральних відділів нервової системи на тлі цієї травми. Описано основні причини обмеження автогенного відновлення функцій після перенесеної ТПН: відсутність релевантної просторової організації відновного росту аксонів у ділянці ТПН, післятравматична загибель нейронів спинномозкових вузлів і центральних відділів нервової системи, неспроможність до пластичної перебудови нейронних мереж головного і спинного мозку, незворотність атрофії денервованих м'язів. З огляду на це, констатовано, що засоби відновного лікування ТПН слід застосовувати не лише до епіцентру ТПН, а й і до центральних відділів нервової системи і денервованих м'язів. Мезенхімальні стовбурові клітини є відомим засобом позитивного впливу на регенераційний процес у вогнищі ТПН, а також джерелом підтримувального впливу й ампліфікатором пластичності нейронних мереж мозку, що робить ці клітини перспективним елементом біоінженерного лікування ТПН. Найменш вивченим залишається вплив мезенхімальних стовбурових клітин на центральні відділи нервової системи при ТПН. Дані літератури свідчать, що такий вплив може забезпечити підтримку вторинно постраждалих нейронів і стимулювати пластичну перебудову мереж мозку, тобто в цілому значно поліпшити результати відновного лікування ТПН.

**Ключові слова:** травма периферичного нерва; аксонотомія; апоптоз; регенерація нерва; пластичність нейронних мереж; мезенхімальні стовбурові клітини

### Епідеміологія травми периферичних нервів

Травма периферичного нерва (ТПН) залишається поширеною патологією, яка є однією з важливих причин тривалої чи пожиттєвої втрати працездатності й погіршення якості життя в багатьох постраждалих. На цей вид ушкоджень припадає 1–5% від усіх травм мирного часу [1–3, 4, 6], а показник річної захворюваності становить 13–23 випадків на 100 тис. населення [7, 13].

У зв'язку з характерною симптоматикою дефіциту рухової функції, а також через високу ймовірність розвитку хронічного больового синдрому, ТПН асоціюється зі значними фінансовими витратами [3, 5, 8, 14], які щорічно збільшуються [8, 10]. Це зумовлено, окрім іншого, віком і статтю постраждалих. Так, пацієнти із ТПН у США — це особи віком близько 38 років [10, 13], співвідношення чоловіків і жінок серед постраждалих — 3:1 [10, 13].

На ураження нервів верхньої кінцівки припадає 81–90% від усіх випадків ТПН [10, 14, 15]. Найчастішими є ураження дистальних нервів верхніх кінцівок [13–15]. Лише 10–19% випадків травми периферичної нервової системи припадає на нерви нижньої кінцівки [15–17].

На початку 2000-х років в Україні діагностували щонайменше 2,5–3,0 тис. випадків ТПН щороку, середній вік пацієнтів становив 18–44 роки. У 60–75% постраждалих установлювали інвалідність [18]. За нашими підрахунками з урахуванням світових епідеміологічних даних, вітчизняних епідеміологічних і демографічних показників кумульована кількість інвалідизованих пацієнтів після перенесеної ТПН у довоєнний період в Україні мала становити близько 270 тис. осіб [19].

У структурі бойової травми на ТПН припадає близько 12% випадків [20], причому низка чинників



(травматична хвороба, гнійно-септичні ускладнення, відсутність диференційного підходу до надання медичної допомоги) істотно погіршують результати лікування таких пацієнтів [21, 22].

#### **Проблеми сучасних засобів хірургічного лікування травми периферичних нервів**

Незважаючи на досягнення в розробці ефективних хірургічних засобів лікування ТПН [12, 13, 20, 24–28], результати (з різних причин) далекі до задовільних [19, 20, 23], тому вдосконалення існуючих або створення нових засобів є актуальним завданням.

Досі основним технічним засобом відновлення цілісності периферичного нерва був шов нерва (нейрорафія) [12, 20], при значному дефекті — його пластика [29] чи невротизація [30]. Найбільшими недоліками є значна тривалість таких втручань, їхня залежність від додаткового устаткування та досвіду хірурга, додаткове травмування нерва під час нейрорафії, негативний вплив шовного матеріалу на процес регенерації, значна ймовірність місцевих запальних ускладнень та неспроможності шва, недостатня герметизація торців нерва, що призводить до аберантного росту нервових волокон з утворенням невроми [23–25, 31]. У зв'язку з цим активно розробляються засоби безшовного з'єднання кінців перетнутого нерва (хімічного, фотохімічного, лазерного зварювання, електрозварювання тощо) [23, 31, 33–39], а також мікроструктуровані та наноструктуровані біоінженерні з'єднувачі, що містять клітини, які сприятимуть швидкому проростанню ділянки травми судинним і нервовим компонентами [24, 40–42].

#### **Патофізіологія травми периферичних нервів**

Очевидно, що подальше вдосконалення відновного лікування ТПН неможливе без урахування інтимних механізмів патофізіології цього виду травми.

Реакції, які ініціюються ТПН, зачіпають не лише вогнища травми, а й віддалені, але пов'язані з ушкодженням нервом ділянки нервової системи — чуливого та вегетативних вузлів, сірої речовини спинного мозку, стовбурових, підкіркових і кіркових відділів головного мозку, а також денервованих м'язів та інших органів [45–49].

Основними процесами, що відбуваються у вогнищі травми, є руйнування дистальної частини і ділянки проксимальної частини перетнутого нерва, відоме як волерівська дегенерація [19, 43, 44]. Уже протягом перших 30 хв після перетину формується найбільший сегмент дегенерації проксимальної частки нерва, протягом 8–24 год — відбуваються дегенеративні зміни дистальної частини [19, 43], а весь процес триває близько 1–2 тиж [19, 43].

Волерівська дегенерація ініціюється швидким збільшенням концентрації іонів кальцію поблизу розриву аксональної мембрани, зокрема завдяки відкриттю катіонних каналів аксолеми [45] і вивільненню йонів кальцію з ендоплазматичних депо [45–49]. Хвиля збільшення концентрації іонів кальцію поширюється до тіла клітини, спричиняє експорт з ядра гістондеацетилази 5 (histone deacetylase 5

(HDAC5)), яка, ацетилюючи молекули гістону H3, уможливорює транскрипцію певних генів [46–48] (**Рис. 1**).

Друга, повільніша сигнальна хвиля (**Рис. 2**) залежить від зворотного транспорту синтезованих в аксоплазмі поблизу травми білків імпорину-β1 і віментину, які разом з імпортином-α, NLS-вмісними факторами транскрипції (NLS — nuclear localization sequence) і фосфорильованою протеїнкіназою ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) формують ретроградний сигнальний комплекс, асоційований із динеїном [45]. Після надходження в сому компоненти цього комплексу активують фактор транскрипції Elk-1 (ETS (E26 transformation-specific/erythroblast transformation specific) like-1) і також впливають на експресію генів [45]. Інший комплекс, що формується після аксонотомії, містить фактор транскрипції STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), імпорин-α, протеїнкінази DLK (dual leucine zipper kinase), JNK (c-Jun N-terminal kinase) та фактор JIP3 (JNK-interacting protein) і динеїн-залежним чином транспортується в тіло нейрона, де активує субодinicю фактора транскрипції AP-1 (activator protein 1) c-Jun і фактор транскрипції ATF3 (activating transcription factor 3) [45–49].

Зазначені фактори транскрипції ініціюють транскрипційну відповідь нейрона на ушкодження [45–50]. У деяких випадках описаний ланцюг реакцій на тлі тригерованої аксонотомією кальпаїнзалежної та убіквітинзалежної дегенерації аксоскелета [19, 43] може трансформуватися в апоптотичну загибель клітини [19, 48].

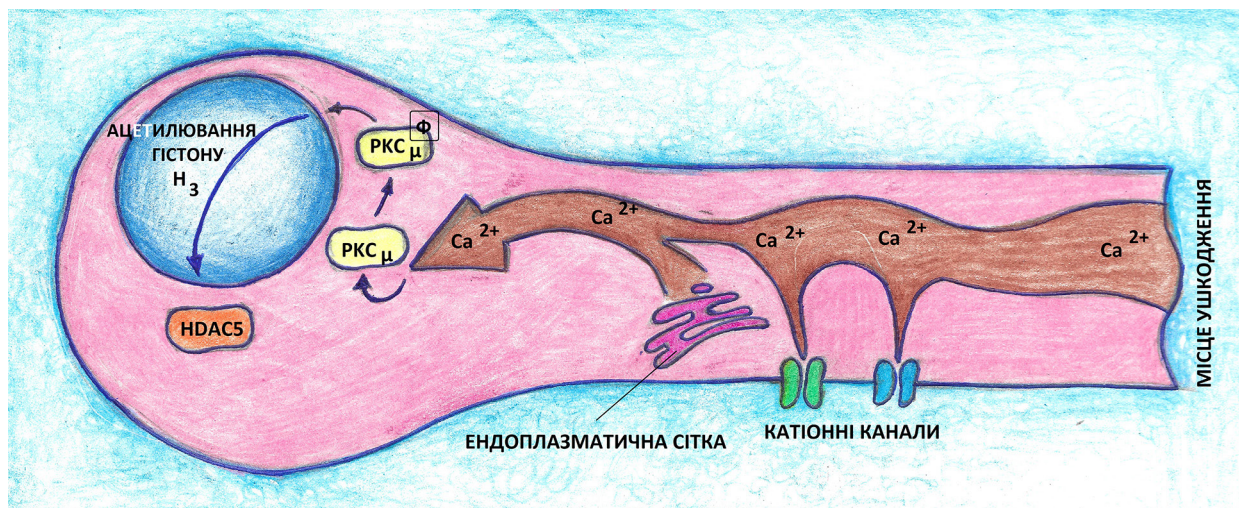
Паралельно впродовж перших хвилин після аксонотомії активована нейролігінами аксолеми рецепторна тирозинкіназа ErbB2 (erythroblastosis oncogene B receptor tyrosine kinase 2) нейролемоцитів ініціює MAPK-каскад (mitogen-activated protein kinase) і до кінця 2-ї доби формування мієліну припиняється [19, 43].

Завдяки факторам LIF (leukemia inhibitory factor) і MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), які експресуються активованими нейролемоцитами, а також завдяки антитілам до мієліну, фактору C5 комплексу й колагену VI типу в місці травми залучаються макрофаги [19, 43, 51–53], не лише резидентні, а й з 4-ї доби периферичні [19, 43, 51, 52]. Загалом у дегенерації периферійної частини травмованого нерва та розвитку локального запального процесу беруть участь макрофаги фракції M1, тоді як макрофаги фракції M2 володіють протизапальними властивостями й беруть участь у процесі регенерації аксонів [19, 52], зокрема в залученні та промітотичній стимуляції попередників шванівських клітин [53]. Інша важлива роль макрофагів на тлі ТПН — локальна стимуляція ангіогенезу [53].

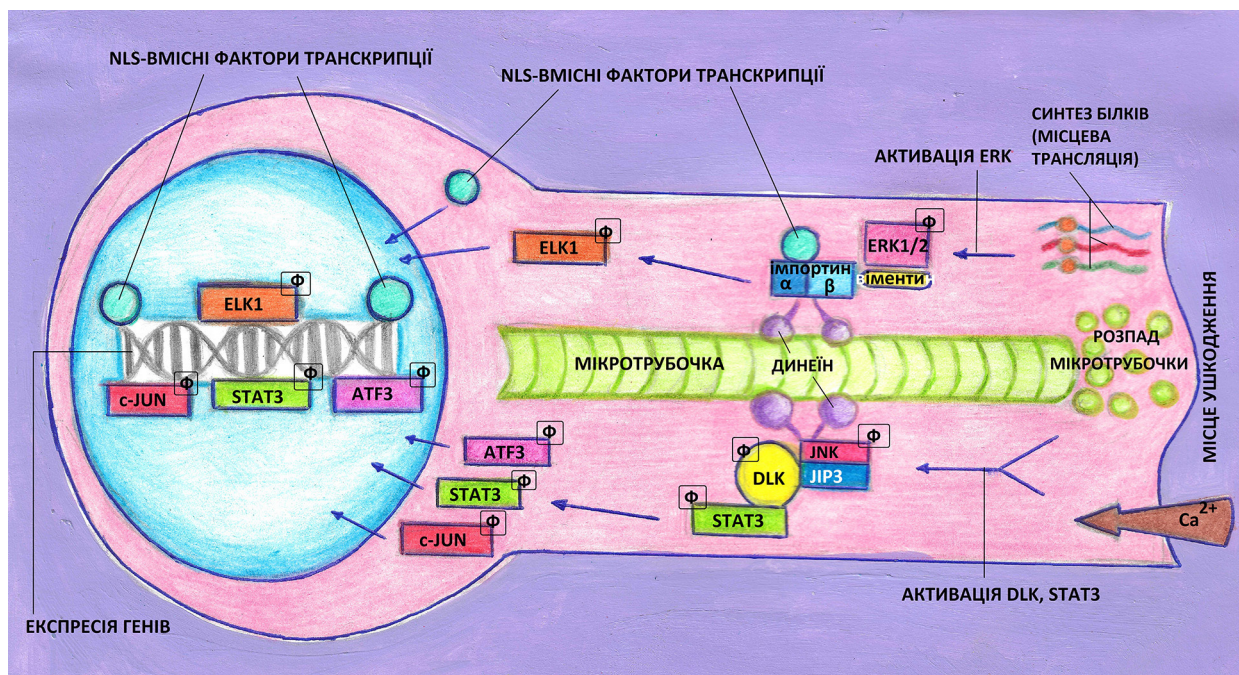
Зазначені фактори транскрипції активують також програму регенерації нейрона [45, 48, 54]. Відновний ріст аксона залежить від численних позаклітинних чинників, зокрема від поверхневих білків шванівських клітин, перичитів, ендотеліоцитів і фібробластів, а також від білків новоутвореної міжклітинної речовини [19, 48, 55, 59, 60].

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтинках сірого, в електронній — у кольорі.





**Рис. 1.** Перша хвиля доцентрової сигналізації після аксонотомії: збільшення концентрації іонів кальцію поблизу розриву аксональної мембрани, активація PKCμ (protein kinase Cμ), яка забезпечує ядерний експорт гістондеацетилази (HDAC5), що і спричиняє ацетилювання гістону H3 і експресію численних регуляторів відповіді клітини на аксонотомію



**Рис. 2.** Друга хвиля доцентрової білкової сигналізації після аксонотомії (пояснення в тексті)

Втрата просторового контакту з аксонами, що дегенерують, є важливим проміжним чинником щодо нейронеїтизму, який реалізується багатьма внутрішньоклітинними і позаклітинними чинниками [56, 57], зокрема залежним від нейрегіуліну-1 каскадом [51, 56–58]. Завдяки існуванню залишків ендоневрію незрілі нейронеїти формиють так звані бунгнерівські стрічки, які спрямовують ріст аксонів низкою чинників адгезії, наприклад, ламініном і нінджуріном-1 (p115) [19, 43, 48, 54]. Описано також експресію активованими нейронеїтами, макрофагами та фібробластами дистальної частини травмованого нерва інших регуляторів росту аксона [43, 48, 54, 55].

**Нейропластичність і апоптоз у центральних відділах нервової системи на тлі травми периферичних нервів**

Стан премоторних нейронів кори головного мозку і мотонейронів спинного мозку має важливе значення для успіху відновного процесу при травмі рухових нервів [61–64]. Припускають, що ТПН зумовлює вибіркоче ремоделювання кіркових синапсів, пов'язане з висхідною дегенерацією відростків чутливих і рухових нейронів та їх спорадичною загибеллю [65–70]. Як наслідок — ділянки кори, позбавлені звичайної аферентації, охоплюються мережевими впливами нейронних мереж сусідніх ділянок [70]. Можливим механізмом такого

ремоделювання є колатеральний ріст і формування синапсів відростками нейронів сусідніх ділянок кори, розкриття так званих прихованих міжнейронних зв'язків у межах ділянки, позбавленої звичної аферентації [63, 69, 71].

Унаслідок аксонотомії збільшується об'єм тіла нейрона, ядро зміщується до периферії на тлі хроматолізу [65, 66], що пов'язують з активним синтезом білків, які беруть участь у ремоделюванні зв'язків нейрона й аксоногенезі [72, 73]. Швидке ініціювання нейропластичного процесу після ТПН у дорослої людини спостерігають у спинному мозку, ростровентральній частині довгастого мозку, locus coeruleus, ядрах дорзальних стовпів і шва, навколотової сірій речовині, таламусі та сенсомоторній корі [67, 69, 70, 74].

У деяких випадках аксонотомія провокує апоптоз мотонейронів спинного мозку шляхом збільшення експресії APAF-1 (apoptotic protease activating factor 1), Вах (B-cell lymphoma 2 associated X protein), каспази-3 і каспази-9 [75–77]. За цих же умов спостерігають некротичні зміни в сірій речовині спинного мозку на тлі збільшення тканинної концентрації глутамату та зменшення вмісту цАМФ [77]. Наслідками поширеної загибелі нейронів спинного мозку є реактивний гліоз [62, 77–80] і перебудова нейронної мережі рухової системи.

Загалом перебудова нейронних мереж мозку на тлі ТПН є найімовірнішим механізмом зміни їхньої функціональної топології [79, 81–83]. Отже, успіх регенераційного процесу при ТПН значною мірою залежить від якості цього пластичного процесу.

#### **Обмеження регенерації при травмі периферичних нервів і шляхи їх усунення**

Незважаючи на високий авторегенераційний потенціал периферичної нервової системи, ТПН є частою причиною глибоких парезів, невропатичних больових синдромів та інвалідизації [13, 26, 31, 64]. Можна стверджувати, що попри використання сучасних методів діагностики та лікування, в більшості випадків відновлення втрачених функцій травмованого нерва обмежене [19, 23, 65–70]. Це зумовлено принаймні 4 причинами:

- 1) утрудненням і відсутністю правильної простої організації росту аксонів у ділянці ТПН [37, 38];
- 2) постаксонотомічною і вторинною загибеллю нейронів спинномозкових вузлів, спинного і головного мозку [65–71, 78];
- 3) обмеженістю пластичної перебудови нейронних мереж головного і спинного мозку після ТПН [69, 74, 84];
- 4) незворотною атрофією денервованих м'язів [20, 79, 85, 86].

Отже, поліпшити результати відновного процесу на тлі ТПН можуть три типи втручань:

- 1) поліпшення умов для проростання аксонів у зоні ТПН [24, 40–42, 86–89];
- 2) запобігання постаксонотомічній та вторинній загибелі нейронів і стимулювання пластичності нейронних мереж [90–93];
- 3) запобігання загибелі м'язових волокон і підтримання їхньої пластичності [85, 86].

Розробку засобів першого типу пов'язують із удосконаленням технологій з'єднання частин травмованого нерва [23, 31, 33–36, 37–39] і створенням

тунельованих біоінженерних імплантатів, часто у поєднанні з різними видами недиференційованих клітин і факторами росту [24, 40–42, 86–89, 94].

Засоби другого типу мають забезпечити убіквіторний вплив на нейронні мережі головного і спинного мозку, наприклад факторами, які продукують стовбурові клітини [90–92] або на тлі фізичних нейрореабілітаційних програм [93] тощо.

Засобами третього типу слід вважати внутрішньом'язову трансплантацію стовбурових клітин чи їхніх нащадків [87], фізичні нейрореабілітаційні впливи [95] тощо.

#### **Мезенхімальні стовбурові клітини при лікуванні травми периферичних нервів**

Найбільш досліджуваним біоінженерним інструментом підтримувального впливу на нейрони мозку та ймовірним продуцентом факторів, що стимулюють пластичність нейронних мереж, є мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) — своєрідні стромальні клітини, які можуть дати початок не лише подібним клітинам, а і прогеніторам, здатним до диференціації у фібробласти, остеоцити, хондроцити, адипоцити тощо [90–92]. Найчастішими джерелами МСК є жирова тканина, кістковий мозок, тканини плаценти, пуповинного канатика, пуповинна кров і пульпа зуба [92, 96].

Багатогранний позитивний ефект МСК пов'язують із патотропним хомінгом [97], явищем нейрогенного трансдиференціювання [90, 97–99], зокрема в нейролемоцити [100–102], здатністю до злиття з клітинами реципієнта [103], мікровезикулярним [104–108], факторним [97, 100–102] чи контактним [97, 105] впливом. Крім того, трансплантовані МСК мають імуносупресивну і, ймовірно, локальну протизапальну дію [109–112].

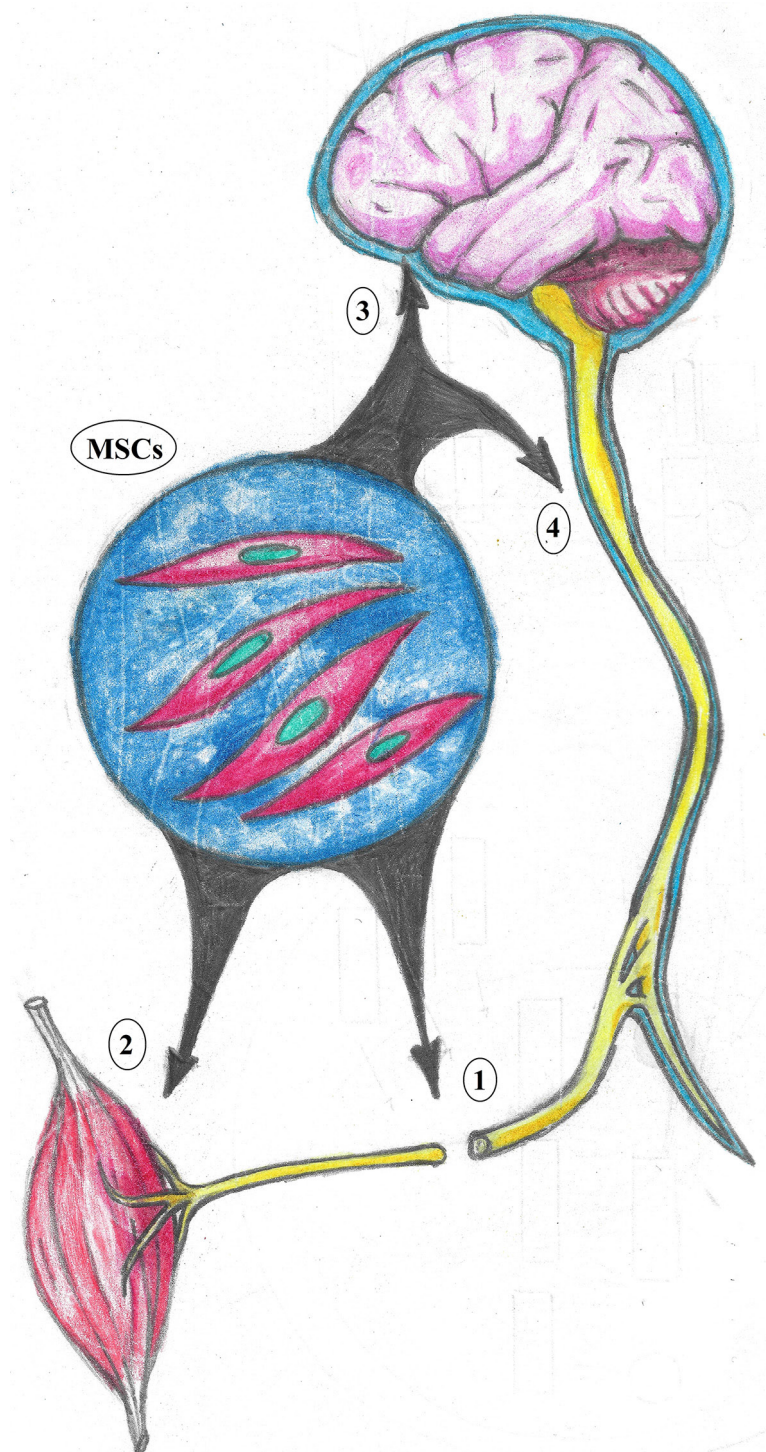
При ТПН МСК чи їхні похідні найчастіше використовують у комплексі з біоінженерними матриксами [24, 40–42, 88–89, 94]. Наприклад, імплантація силіконової трубки, вивпненої суспензією МСК, у зону дефекту сідничного нерва щура поліпшує функціонально-анатомічні та морфологічні показники відновлення рухової функції паретичної кінцівки [94, 113, 114]. Мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з вісцеральної жирової клітковини й асоційовані з фібриновим матриксом, поліпшують регенерацію травмованого нерва і відновлення рухової функції [89], сприяючи, окрім іншого, виживанню чутливих нейронів спинномозкових вузлів [88, 89]. Такі ефекти МСК пов'язують із диференціюванням цих клітин у нейролемоцити і продукуванням ними факторів росту, зокрема BDNF (brain derived neurotrophic factor), CNTF (ciliary neurotrophic factor) та FGF-2 (fibroblast growth factor 2) [100–102].

Мезенхімальні стовбурові клітини є одним із традиційних об'єктів при розробці лікувальних засобів впливу на структури ЦНС, наприклад, при хронічних запальних і дегенеративних захворюваннях [115, 116]. При хворобі Альцгеймера та ішемічному інсульті трансплантація МСК або кондиційованого цими клітинами середовища супроводжується антиапоптотичним ефектом, модулює запальний процес, стимулює ріст аксонів і нейрогенез [117–120], у цілому поліпшуючи неврологічний статус пацієнтів. Крім того, інтратекальне введення МСК чи



кондиційованого середовища поліпшує відновлення рухових функцій на тлі експериментальної травми спинного мозку, імовірно, завдяки потенціюванню нейропластичного процесу [108, 121]. З урахуванням наведеного інтраекальну трансплантацію МСК

на тлі ТПН можна розглядати як один із засобів підтримувального і пронеуропластичного впливу на нейронні мережі мозку, тобто як перспективний засіб відновного лікування наслідків ТПН (**Рис. 3**).



**Рис. 3.** Можливі ділянки використання властивостей МСК для посилення відновного процесу на тлі ТПН: 1 – епіцентр травми периферичного нерва (ТПН); 2 – денервований м'яз; 3 – головний мозок; 4 – спинний мозок

### Висновки

Травма периферичного нерва є однією з важливих причин інвалідизації та пов'язаних із нею економічних витрат. Причина такої ситуації — неповне відновлення функції травмованого нерва внаслідок неповноцінного росту аксонів у місці травми, загибелі нейронів центральних і периферичних відділів нервової системи й атрофії денервованих м'язів. Поліпшення результатів відновного лікування ТПН значною мірою залежить не лише від удосконалення засобів впливу на регенераційний процес в епіцентрі травми, а й від розробки засобів позитивного впливу на нейронні мережі мозку та денервовані м'язи. Оскільки МСК є найдоступнішим і найширше апробованим біоінженерним інструментом факторного впливу на нейронні мережі [100–102, 115, 116, 121], їх інтрастекальна трансплантація на тлі ТПН може мати істотний позитивний ефект. Для з'ясування цього слід провести дослідження.

### Розкриття інформації

#### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці статті.

#### Етичні норми

Ця стаття не містить жодних досліджень за участю людей або тварин.

#### Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки

### Список літератури

- Lavorato A, Aruta G, De Marco R, Zeppa P, Titolo P, Colonna MR, Galeano M, Costa AL, Vincitorio F, Garbossa D, Battiston B. Traumatic peripheral nerve injuries: a classification proposal. *J Orthop Traumatol*. 2023 May 10;24(1):20. doi: 10.1186/s10195-023-00695-6
- Kamble N, Shukla D, Bhat D. Peripheral Nerve Injuries: Electrophysiology for the Neurosurgeon. *Neurol India*. 2019 Nov-Dec;67(6):1419-1422. doi: 10.4103/0028-3886.273626
- Merchant S, Yeoh S, Mahan MA, Hsu EW. Simultaneous Quantification of Anisotropic Microcirculation and Microstructure in Peripheral Nerve. *J Clin Med*. 2022 May 27;11(11):3036. doi: 10.3390/jcm11113036
- Garozzo D. Peripheral nerve injuries and their surgical treatment: New perspectives on a changing scenario. *Neurol India*. 2019 Jan-Feb;67(Supplement):S20-S22. doi: 10.4103/0028-3886.250715
- Yang H, Dong Y, Wang Z, Lai J, Yao C, Zhou H, Alhaskawi A, Hasan Abdullah Ezzi S, Kota VG, Hasan Abdulla Hasan Abdulla M, Lu H. Traumatic neuromas of peripheral nerves: Diagnosis, management and future perspectives. *Front Neurol*. 2023 Jan 11;13:1039529. doi: 10.3389/fneur.2022.1039529
- Mushtaq S, Hina S, Maqbool H, Ahmed A, Nazim M, Hussain E, Mussab RM, Kumar B. Frequency of Peripheral Nerve Injury in Trauma in Emergency Settings. *Cureus*. 2021 Mar 30;13(3):e14195. doi: 10.7759/cureus.14195
- Dong S, Feng S, Chen Y, Chen M, Yang Y, Zhang J, Li H, Li X, Ji L, Yang X, Hao Y, Chen J, Wo Y. Nerve Suture Combined With ADSCs Injection Under Real-Time and Dynamic NIR-II Fluorescence Imaging in Peripheral Nerve Regeneration in vivo. *Front Chem*. 2021 Jul 14;9:676928. doi: 10.3389/fchem.2021.676928
- Lopez S, Bittner GD, Treviño RC. Rapid and effective fusion repair of severed digital nerves using neurorrhaphy and bioengineered solutions including polyethylene glycol: A case report. *Front Cell Neurosci*. 2023 Jan 19;16:1087961. doi: 10.3389/fncel.2022.1087961
- Khalifeh JM, Dibble CF, Dy CJ, Ray WZ. Cost-Effectiveness Analysis of Combined Dual Motor Nerve Transfers versus Alternative Surgical and Nonsurgical Management Strategies to Restore Shoulder Function Following Upper Brachial Plexus Injury. *Neurosurgery*. 2019 Feb 1;84(2):362-377. doi: 10.1093/neuros/nyy015
- Karsy M, Wilde H, Rolston JD. In Reply: Evaluating the Landscape of Clinical Research in Neurosurgery. *Neurosurgery*. 2019 Oct 1;85(4):E795. doi: 10.1093/neuros/nyz296
- Raizman NM, Endress RD, Styron JF, Emont SL, Cao Z, Park LI, Greenberg JA. Procedure Costs of Peripheral Nerve Graft Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023 Apr 10;11(4):e4908. doi: 10.1097/GOX.0000000000004908
- Kubiak CA, Kung TA, Brown DL, Cederna PS, Kemp SWP. State-of-the-Art Techniques in Treating Peripheral Nerve Injury. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Mar;141(3):702-710. doi: 10.1097/PRS.00000000000004121
- Kim SJ, Kwon YM, Ahn SM, Lee JH, Lee CH. Epidemiology of upper extremity peripheral nerve injury in South Korea, 2008 to 2018. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 2;101(48):e31655. doi: 10.1097/MD.00000000000031655
- Murphy RNA, de Schoulepnikoff C, Chen JHC, Columb MO, Bedford J, Wong JK, Reid AJ. The incidence and management of peripheral nerve injury in England (2005-2020). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2023 May;80:75-85. doi: 10.1016/j.bjps.2023.02.017
- Padovano WM, Dengler J, Patterson MM, Yee A, Snyder-Warwick AK, Wood MD, Moore AM, Mackinnon SE. Incidence of Nerve Injury After Extremity Trauma in the United States. *Hand (N Y)*. 2022 Jul;17(4):615-623. doi: 10.1177/1558944720963895
- Rasulić L, Puzović V, Rotim K, Jovanović M, Samardžić M, Živković B, Savić A. The epidemiology of forearm nerve injuries--a retrospective study. *Acta Clin Croat*. 2015 Mar;54(1):19-24.
- Dalamagkas K, Tsintou M, Seifalian A. Advances in peripheral nervous system regenerative therapeutic strategies: A biomaterials approach. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016 Aug 1;65:425-32. doi: 10.1016/j.msec.2016.04.048
- Цимбалюк ВІ, Чеботарьова ЛЛ, Дубина ГІ. Електрофізіологічна діагностика закритого травматичного ураження плечового сплетення, поєданого з черепно-мозковою травмою. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2004;(4):65-8. <https://theunj.org/article/view/145018>
- Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Іванчов ПВ, Молотковець ВЮ, Чайковський ЮБ, Корсак АВ. Електроварна технологія у відновленні цілісності травмованого периферичного нерва: огляд літератури і власних експериментальних даних. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2020;26(2):24-33. doi: 10.25305/unj.199507
- Цимбалюк ВІ, Страфун СС, Гайко ОГ, Гайович ВВ. Концепція відновлення функції кінцівки при травматичному ушкодженні периферичних нервів. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2016;(3):48-54. doi: 10.25305/unj.78784
- Швець АВ, Горішна ОВ, Депутат ЮМ, Ричка ОВ, Жалдак АЮ, Кіх АЮ. Прогностична оцінка потреби у медичній реабілітації військовослужбовців Збройних Сил України на основі даних структури їх бойової травми. *Український журнал військової медицини*. 2022;3(3):110-7. doi: 10.46847/ujmm.2022.3(3)-110
- Цимбалюк ВІ, Лузан БМ, Цимбалюк ЯВ. Діагностика й лікування хворих із травматичними ушкодженнями периферичних нервів в умовах бойових дій. *Травма*. 2015;16(3):13-8. doi: 10.22141/1608-1706.3.16.2015.80206
- Molotkovets VY, Medvediev VV, Korsak AV, Chaikovskiy

- YB, Marynsky GS, Tsymbaliuk VI. Restoration of the integrity of a transected peripheral nerve with the use of an electric welding technology. *Neurophysiology*. 2020 Jan;52(1):31-42. doi: 10.1007/s11062-020-09848-3
24. Pereira CT, Hill EE, Stasyuk A, Parikh N, Dhillon J, Wang A, Li A. Molecular Basis of Surgical Coaptation Techniques in Peripheral Nerve Injuries. *J Clin Med*. 2023 Feb 16;12(4):1555. doi: 10.3390/jcm12041555
  25. Gordon T. Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 17;21(22):8652. doi: 10.3390/ijms21228652
  26. Eleftheriadou D, Berg M, Phillips JB, Shipley RJ. A combined experimental and computational framework to evaluate the behavior of therapeutic cells for peripheral nerve regeneration. *Biotechnol Bioeng*. 2022 Jul;119(7):1980-1996. doi: 10.1002/bit.28105
  27. Chaudhry S, Ipaktchi KR, Ignatiuk A. Updates on and Controversies Related to Management of Radial Nerve Injuries. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Mar 15;27(6):e280-e284. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00325
  28. Narayan SK, Arumugam M, Chittoria R. Outcome of human peripheral nerve repair interventions using conduits: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2019 Jan 15;396:18-24. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.012
  29. Han GH, Peng J, Liu P, Ding X, Wei S, Lu S, Wang Y. Therapeutic strategies for peripheral nerve injury: decellularized nerve conduits and Schwann cell transplantation. *Neural Regen Res*. 2019 Aug;14(8):1343-1351. doi: 10.4103/1673-5374.253511
  30. Hill JR, Lanier ST, Rolf L, James AS, Brogan DM, Dy CJ. Trends in Brachial Plexus Surgery: Characterizing Contemporary Practices for Exploration of Supraclavicular Plexus. *Hand (N Y)*. 2023 Jan;18(1\_suppl):14S-21S. doi: 10.1177/15589447211014613
  31. Eren A, Atalar H, Seymen CM, Alpaslan Pinarlı F, Take Kaplanoglu G, Turanlı S. Sutureless approach with vein grafts and mesenchymal stem cells in primary nerve repair: Functional and immunohistological results. *Microsurgery*. 2018 Oct;38(7):780-789. doi: 10.1002/micr.30315
  32. Hejazian LB, Akbarnejad Z, Moghani Ghoroghi F, Esmaeilzade B, Chaibakhsh S. Augmenting Peripheral Nerve Regeneration Using Hair Follicle Stem Cells in Rats. *Basic Clin Neurosci*. 2022 Jan-Feb;13(1):57-70. doi: 10.32598/bcn.2021.2240.1
  33. Ren T, Faust A, van der Merwe Y, Xiao B, Johnson S, Kandakatla A, Gorantla VS, Badylak SF, Washington KM, Steketee MB. Fetal extracellular matrix nerve wraps locally improve peripheral nerve remodeling after complete transection and direct repair in rat. *Sci Rep*. 2018 Mar 14;8(1):4474. doi: 10.1038/s41598-018-22628-8
  34. Scott BB, Wu RC, Nietlispach V, Randolph MA, Redmond RW. A Photosealed Cap Prevents Disorganized Axonal Regeneration and Neuroma following Nerve Transection in Rats. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Mar 7;10(3):e4168. doi: 10.1097/GOX.00000000000004168
  35. Yan Y, Hunter DA, Schellhardt L, Ee X, Snyder-Warwick AK, Moore AM, Mackinnon SE, Wood MD. Nerve stepping stone has minimal impact in aiding regeneration across long acellular nerve allografts. *Muscle Nerve*. 2018 Feb;57(2):260-267. doi: 10.1002/mus.25659
  36. Wang C, Jia Y, Yang W, Zhang C, Zhang K, Chai Y. Silk fibroin enhances peripheral nerve regeneration by improving vascularization within nerve conduits. *J Biomed Mater Res A*. 2018 Jul;106(7):2070-2077. doi: 10.1002/jbm.a.36390
  37. Goncharuk O, Savosko S, Petriv T, Tatarchuk M, Medvediev V, Tsymbaliuk V. Epineurial sutures, polyethylene glycol hydrogel and fibrin glue in the sciatic nerve repair in rats: functional and morphological assessments in experiment. *Georgian Med News*. 2020 Dec;(309):124-131.
  38. Goncharuk-OO, Savosko-SI, Petriv-TI, Medvediev-VV, Tsymbaliuk-VI. Morphometric Study of Rat Sciatic Nerve Recovery after Three Nerve Repair Techniques: Epineurial Suture, Polyethylene Glycol Hydrogel and Fibrin Sealant. *International Journal of Morphology*. 2021 June;39(3):677-82. doi: 10.4067/S0717-95022021000300677
  39. Soucy JR, Shirzaei Sani E, Portillo Lara R, Diaz D, Dias F, Weiss AS, Koppes AN, Koppes RA, Annabi N. Photocrosslinkable Gelatin/Tropoelastin Hydrogel Adhesives for Peripheral Nerve Repair. *Tissue Eng Part A*. 2018 Sep;24(17-18):1393-1405. doi: 10.1089/ten.TEA.2017.0502
  40. Pinnaratip R, Bhuiyan MSA, Meyers K, Rajachar RM, Lee BP. Multifunctional Biomedical Adhesives. *Adv Healthc Mater*. 2019 Jun;8(11):e1801568. doi: 10.1002/adhm.201801568
  41. Wieringa PA, Gonçalves de Pinho AR, Micera S, van Wezel RJA, Moroni L. Biomimetic Architectures for Peripheral Nerve Repair: A Review of Biofabrication Strategies. *Adv Healthc Mater*. 2018 Apr;7(8):e1701164. doi: 10.1002/adhm.201701164
  42. Riccio M, Marchesini A, Pugliese P, De Francesco F. Nerve repair and regeneration: Biological tubulization limits and future perspectives. *J Cell Physiol*. 2019 Apr;234(4):3362-3375. doi: 10.1002/jcp.27299
  43. Zhao XF, Huffman LD, Hafner H, Athaiya M, Finneran MC, Kalinski AL, Kohen R, Flynn C, Passino R, Johnson CN, Kohrman D, Kawaguchi R, Yang LJS, Twiss JL, Geschwind DH, Corfas G, Giger RJ. The injured sciatic nerve atlas (iSNAT), insights into the cellular and molecular basis of neural tissue degeneration and regeneration. *Elife*. 2022 Dec 14;11:e80881. doi: 10.7554/eLife.80881
  44. Waller A. Experiments on the Section of the Glosso-pharyngeal and Hypoglossal Nerves of the Frog, and Observations of the Alterations Produced Thereby in the Structure of Their Primitive Fibres. *Edinb Med Surg J*. 1851 Oct 1;76(189):369-376.
  45. Akram R, Anwar H, Javed MS, Rasul A, Imran A, Malik SA, Raza C, Khan IU, Sajid F, Iman T, Sun T, Han HS, Hussain G. Axonal Regeneration: Underlying Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Biomedicines*. 2022 Dec 8;10(12):3186. doi: 10.3390/biomedicines10123186
  46. Lin YF, Xie Z, Zhou J, Yin G, Lin HD. Differential gene and protein expression between rat tibial nerve and common peroneal nerve during Wallerian degeneration. *Neural Regen Res*. 2019 Dec;14(12):2183-2191. doi: 10.4103/1673-5374.262602
  47. Geden MJ, Romero SE, Deshmukh M. Apoptosis versus axon pruning: Molecular intersection of two distinct pathways for axon degeneration. *Neurosci Res*. 2019 Feb;139:3-8. doi: 10.1016/j.neures.2018.11.007
  48. Girouard MP, Bueno M, Julian V, Drake S, Byrne AB, Fournier AE. The Molecular Interplay between Axon Degeneration and Regeneration. *Dev Neurobiol*. 2018 Oct;78(10):978-990. doi: 10.1002/dneu.22627
  49. Sasaki Y. Metabolic aspects of neuronal degeneration: From a NAD+ point of view. *Neurosci Res*. 2019 Feb;139:9-20. doi: 10.1016/j.neures.2018.07.001
  50. Doron-Mandel E, Fainzilber M, Terenzio M. Growth control mechanisms in neuronal regeneration. *FEBS Lett*. 2015 Jun 22;589(14):1669-77. doi: 10.1016/j.febslet.2015.04.046
  51. Zigmund RE, Echevarria FD. Macrophage biology in the peripheral nervous system after injury. *Prog Neurobiol*. 2019 Feb;173:102-121. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.001
  52. Xu J, Wen J, Fu L, Liao L, Zou Y, Zhang J, Deng J, Zhang H, Liu J, Wang X, Zuo D, Guo J. Macrophage-specific RhoA knockout delays Wallerian degeneration after peripheral nerve injury in mice. *J Neuroinflammation*. 2021 Oct 15;18(1):234. doi: 10.1186/s12974-021-



- 02292-y
53. Liu P, Peng J, Han GH, Ding X, Wei S, Gao G, Huang K, Chang F, Wang Y. Role of macrophages in peripheral nerve injury and repair. *Neural Regen Res.* 2019 Aug;14(8):1335-1342. doi: 10.4103/1673-5374.253510
  54. Behl T, Makkar R, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Zengin G, Bungau S, Andronie-Cioara FL, Munteanu MA, Brisc MC, Uivarosan D, Brisc C. Current Trends in Neurodegeneration: Cross Talks between Oxidative Stress, Cell Death, and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 11;22(14):7432. doi: 10.3390/ijms22147432
  55. Wang X, Yang C, Wang X, Miao J, Chen W, Zhou Y, Xu Y, An Y, Cheng A, Ye W, Chen M, Song D, Yuan X, Wang J, Qian P, Wu AR, Zhang ZY, Liu K. Driving axon regeneration by orchestrating neuronal and non-neuronal innate immune responses via the IFN $\gamma$ -cGAS-STING axis. *Neuron.* 2023 Jan 18;111(2):236-255.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2022.10.028
  56. Pellegatta M, Taveggia C. The Complex Work of Proteases and Secretases in Wallerian Degeneration: Beyond Neuregulin-1. *Front Cell Neurosci.* 2019 Mar 20;13:93. doi: 10.3389/fncel.2019.00093
  57. Jessen KR, Mirsky R. The Success and Failure of the Schwann Cell Response to Nerve Injury. *Front Cell Neurosci.* 2019 Feb 11;13:33. doi: 10.3389/fncel.2019.00033
  58. Klymenko A, Lutz D. Melatonin signalling in Schwann cells during neuroregeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Oct 10;10:999322. doi: 10.3389/fcell.2022.999322
  59. Fawcett JW, Verhaagen J. Intrinsic Determinants of Axon Regeneration. *Dev Neurobiol.* 2018 Oct;78(10):890-897. doi: 10.1002/dneu.22637
  60. Petrova V, Eva R. The Virtuous Cycle of Axon Growth: Axonal Transport of Growth-Promoting Machinery as an Intrinsic Determinant of Axon Regeneration. *Dev Neurobiol.* 2018 Oct;78(10):898-925. doi: 10.1002/dneu.22608
  61. Wang Z, Zhang D, Yi XZ, Zhao Y, Yu A. Effects of regenerative peripheral nerve interface on dorsal root ganglia neurons following peripheral axotomy. *Front Neurosci.* 2022 Sep 7;16:914344. doi: 10.3389/fnins.2022.914344
  62. Korsak A, Likhodiievskiy V, Sokurenko L, Chaikovskiy Y. New Method of Injured Nerve Repair. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2018 Jul;79(4):291-295. doi: 10.1055/s-0037-1603633
  63. Zhang H, Li Y, Yang Q, Liu XG, Dougherty PM. Morphological and Physiological Plasticity of Spinal Lamina II GABA Neurons Is Induced by Sciatic Nerve Chronic Constriction Injury in Mice. *Front Cell Neurosci.* 2018 May 24;12:143. doi: 10.3389/fncel.2018.00143
  64. Rasulić L, Đjurašković S, Lakićević N, Lepić M, Savić A, Grujić J, Mičić A, Radojević S, Córdoba-Mosqueda ME, Visani J, Puzović V, Kovačević V, Vitošević F, Mandić-Rajčević S, Knezević S. Etiological and epidemiological characteristics of surgically treated radial nerve lesions: A 20-year single-center experience. *Front Surg.* 2022 Sep 20;9:942755. doi: 10.3389/fsurg.2022.942755
  65. Pravoverov K, Whiting K, Thapa S, Bushong T, Trang K, Lein PJ, Chandrasekaran V. MicroRNAs are Necessary for BMP-7-induced Dendritic Growth in Cultured Rat Sympathetic Neurons. *Cell Mol Neurobiol.* 2019 Oct;39(7):917-934. doi: 10.1007/s10571-019-00688-2
  66. Figueiredo GSL, Fernandes M, Atti VN, Valente SG, Roth F, Nakachima LR, Santos JBGD, Fernandes CH. Use of aerobic treadmill exercises on nerve regeneration after sciatic nerve injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta Cir Bras.* 2022 Oct 28;37(8):e370804. doi: 10.1590/acb370804
  67. Labrakakis C. The Role of the Insular Cortex in Pain. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 17;24(6):5736. doi: 10.3390/ijms24065736
  68. Ge X, Wang L, Pan L, Ye H, Zhu X, Fan S, Feng Q, Du Q, Yu W, Ding Z. Alteration of the cortical morphology in classical trigeminal neuralgia: voxel-, deformation-, and surface-based analysis. *J Headache Pain.* 2023 Feb 21;24(1):17. doi: 10.1186/s10194-023-01544-x
  69. Li C, Liu SY, Pi W, Zhang PX. Cortical plasticity and nerve regeneration after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res.* 2021 Aug;16(8):1518-1523. doi: 10.4103/1673-5374.303008
  70. Chao TH, Chen JH, Yen CT. Plasticity changes in forebrain activity and functional connectivity during neuropathic pain development in rats with sciatic spared nerve injury. *Mol Brain.* 2018 Oct 1;11(1):55. doi: 10.1186/s13041-018-0398-z
  71. Han JJ, Noh TS, Suh MW, Kim SH, Kim DH, Kim SJ, Oh SH. Synaptic Remodeling of the Auditory Cortex Following Bilateral Blindness: Evidence of Cross-modal Plasticity. *Exp Neurobiol.* 2022 Oct 31;31(5):299-306. doi: 10.5607/en22020
  72. Fenrich K, Gordon T. Canadian Association of Neuroscience review: axonal regeneration in the peripheral and central nervous systems--current issues and advances. *Can J Neurol Sci.* 2004 May;31(2):142-56. doi: 10.1017/s0317167100053798
  73. Purves D, Hadley RD, Voyvodic JT. Dynamic changes in the dendritic geometry of individual neurons visualized over periods of up to three months in the superior cervical ganglion of living mice. *J Neurosci.* 1986 Apr;6(4):1051-60. doi: 10.1523/JNEUROSCI.06-04-01051.1986
  74. Yuan YS, Xu HL, Liu ZD, Kou YH, Jin B, Zhang PX. Brain functional remodeling caused by sciatic nerve transection repair in rats identified by multiple-model resting-state blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging analysis. *Neural Regen Res.* 2022 Feb;17(2):418-426. doi: 10.4103/1673-5374.317991
  75. Refaaq FM, Chen X, Pang SW. Effects of topographical guidance cues on osteoblast cell migration. *Sci Rep.* 2020 Nov 17;10(1):20003. doi: 10.1038/s41598-020-77103-0
  76. Madl CM, Heilshorn SC. Engineering Hydrogel Microenvironments to Recapitulate the Stem Cell Niche. *Annu Rev Biomed Eng.* 2018 Jun 4;20:21-47. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-120954
  77. Rashidani-Rashidabadi A, Heidari MH, Sajadi E, Hejazi F, Fathabady FF, Sadeghi Y, Aliaghaei A, Raoofi A, Abdollahifar MA, Farahni RM. Sciatic nerve injury alters the spatial arrangement of neurons and glial cells in the anterior horn of the spinal cord. *Neural Regen Res.* 2019 Oct;14(10):1833-1840. doi: 10.4103/1673-5374.257539
  78. Campos RMP, Barbosa-Silva MC, Ribeiro-Resende VT. Comparison of effect of crush or transection peripheral nerve lesion on lumbar spinal cord synaptic plasticity and microglial dynamics. *IBRO Neurosci Rep.* 2021 May 16;10:225-235. doi: 10.1016/j.ibneur.2021.05.002
  79. Yuan YS, Niu SP, Yu YL, Zhang PX, Yin XF, Han N, Zhang YJ, Zhang DY, Xu HL, Kou YH, Jiang BG. Reinnervation of spinal cord anterior horn cells after median nerve repair using transection with other nerves. *Neural Regen Res.* 2019 Apr;14(4):699-705. doi: 10.4103/1673-5374.247474
  80. Pickersgill JW, Turco CV, Ramdeo K, Rehsi RS, Foglia SD, Nelson AJ. The Combined Influences of Exercise, Diet and Sleep on Neuroplasticity. *Front Psychol.* 2022 Apr 26;13:831819. doi: 10.3389/fpsyg.2022.831819
  81. Alvarez FJ, Rotterman TM, Akhter ET, Lane AR, English AW, Cope TC. Synaptic Plasticity on Motoneurons After Axotomy: A Necessary Change in Paradigm. *Front Mol Neurosci.* 2020 Apr 30;13:68. doi: 10.3389/fnmol.2020.00068
  82. De Luca C, Virtuoso A, Korai SA, Cirillo R, Gargano F, Papa M, Cirillo G. Altered Spinal Homeostasis and Maladaptive Plasticity in GFAP Null Mice Following



- Peripheral Nerve Injury. *Cells*. 2022 Apr 5;11(7):1224. doi: 10.3390/cells11071224
83. Kroth A, Mackedanz V, Matté C, Wyse ATS, Ribeiro MFM, Partata WA. Effect of Sciatic Nerve Transection on acetylcholinesterase activity in spinal cord and skeletal muscles of the bullfrog *Lithobates catesbeianus*. *Braz J Biol*. 2018 May;78(2):217-223. doi: 10.1590/1519-6984.03016
  84. Xing XX, Hua XY, Zheng MX, Ma ZZ, Huo BB, Wu JJ, Ma SJ, Ma J, Xu JG. Intra and inter: Alterations in functional brain resting-state networks after peripheral nerve injury. *Brain Behav*. 2020 Sep;10(9):e01747. doi: 10.1002/brb3.1747
  85. Goncharuk O, Savosko S, Tykhomyrov A, Guzyk M, Medvediev V, Tymbaliuk V, Chaikovskiy Y. Matrix Metalloproteinase-9 is Involved in the Fibrotic Process in Denervated Muscles after Sciatic Nerve Trauma and Recovery. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2023 Mar;84(2):116-122. doi: 10.1055/s-0041-1731750
  86. Goncharuk O, Savosko S, Petriv T, Medvediev V, Tymbaliuk V. Quantitative histological assessment of skeletal muscle hypotrophy after neurotomy and sciatic nerve repair in rats. *Georgian Med News*. 2021 Apr;(313):169-172.
  87. Петрів ТІ, Цимбалюк ЮВ, Потапов ОО, Квасницький МВ, Гончарук ОО, Татарчук ММ. Клітинні технології у відновленні периферичних нервів. Східноукраїнський медичний журнал. 2020;8(2):210-29. doi: 10.21272/eumj.2020;8(2):210-229
  88. Rhode SC, Beier JP, Ruhl T. Adipose tissue stem cells in peripheral nerve regeneration-In vitro and in vivo. *J Neurosci Res*. 2021 Feb;99(2):545-560. doi: 10.1002/jnr.24738
  89. Supra R, Agrawal DK. Peripheral Nerve Regeneration: Opportunities and Challenges. *J Spine Res Surg*. 2023;5(1):10-18. doi: 10.26502/fjsrs0052
  90. Цымбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Нейрогенные стволовые клетки. Киев: Коваль, 2005. 596 с.
  91. Voccazi M, Raffaele S, Zanettin T, Abbraccio MP, Fumagalli M. Altered Purinergic Signaling in Neurodevelopmental Disorders: Focus on P2 Receptors. *Biomolecules*. 2023 May 18;13(5):856. doi: 10.3390/biom13050856
  92. Vasanthan J, Gurusamy N, Rajasingh S, Sigamani V, Kirankumar S, Thomas EL, Rajasingh J. Role of Human Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Therapy. *Cells*. 2020 Dec 31;10(1):54. doi: 10.3390/cells10010054
  93. Tashiro S, Nakamura M, Okano H. Regenerative Rehabilitation and Stem Cell Therapy Targeting Chronic Spinal Cord Injury: A Review of Preclinical Studies. *Cells*. 2022 Feb 16;11(4):685. doi: 10.3390/cells11040685
  94. Цимбалюк ВІ, Петрів ТІ, Медведєв ВВ, Цимбалюк ЮВ, Клименко ПП, Васильев РГ, Татарчук ММ. Ранні результати відновлення морфологічної структури сідничного нерва з використанням засобів тканинної інженерії після його повного перетину в експерименті. *Травма*. 2018;19(2):5-12. doi: 10.22141/1608-1706.2.19.2018.130645
  95. Kong Y, Kuss M, Shi Y, Fang F, Xue W, Shi W, Liu Y, Zhang C, Zhong P, Duan B. Exercise facilitates regeneration after severe nerve transection and further modulates neural plasticity. *Brain Behav Immun Health*. 2022 Nov 12;26:100556. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100556
  96. Yu F, Wang Y, Huang CQ, Lin SJ, Gao RX, Wu RY. Neuroprotective effect of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on optic nerve injury in chronic ocular hypertension. *Neural Regen Res*. 2023 Oct;18(10):2301-2306. doi: 10.4103/1673-5374.369121
  97. Qin C, Guo Y, Yang DG, Yang ML, Du LJ, Li JJ. Induced Pluripotent Stem Cell Transplantation Improves Locomotor Recovery in Rat Models of Spinal Cord Injury: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(5):1835-1852. doi: 10.1159/000491064
  98. Sadatpoor SO, Salehi Z, Rahban D, Salimi A. Manipulated Mesenchymal Stem Cells Applications in Neurodegenerative Diseases. *Int J Stem Cells*. 2020 Mar 30;13(1):24-45. doi: 10.15283/ijsc19031
  99. Yu Z, Ling Z, Lu L, Zhao J, Chen X, Xu P, Zou X. Regulatory Roles of Bone in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2020 Dec 21;12:610581. doi: 10.3389/fnagi.2020.610581
  100. Alakpa EV, Bahrd A, Wiklund K, Andersson M, Novikov LN, Ljungberg C, Kelk P. Bioprinted Schwann and Mesenchymal Stem Cell Co-Cultures for Enhanced Spatial Control of Neurite Outgrowth. *Gels*. 2023 Feb 22;9(3):172. doi: 10.3390/gels9030172
  101. Li Y, Ma Z, Ren Y, Lu D, Li T, Li W, Wang J, Ma H, Zhao J. Tissue Engineering Strategies for Peripheral Nerve Regeneration. *Front Neurol*. 2021 Nov 16;12:768267. doi: 10.3389/fneur.2021.768267
  102. Liu Y, Zhang X, Xiao C, Liu B. Engineered hydrogels for peripheral nerve repair. *Mater Today Bio*. 2023 May 19;20:100668. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100668
  103. Zeng Z, Xu L, Xu Y, Ruan Y, Liu D, Li J, Niu C, Zheng S, Zhou P, Xiao Z. Normothermic Ex Vivo Heart Perfusion with Mesenchymal Stem Cell-Derived Conditioned Medium Improves Myocardial Tissue Protection in Rat Donation after Circulatory Death Hearts. *Stem Cells Int*. 2022 Nov 17;2022:8513812. doi: 10.1155/2022/8513812
  104. Qiu G, Zheng G, Ge M, Wang J, Huang R, Shu Q, Xu J. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles affect disease outcomes via transfer of microRNAs. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Nov 21;9(1):320. doi: 10.1186/s13287-018-1069-9
  105. Gude NA, Sussman MA. Cardiac regenerative therapy: Many paths to repair. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Aug;30(6):338-343. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.009
  106. Rohde E, Pachler K, Gimona M. Manufacturing and characterization of extracellular vesicles from umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for clinical testing. *Cytotherapy*. 2019 Jun;21(6):581-592. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.12.006
  107. Yin K, Wang S, Zhao RC. Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. *Biomark Res*. 2019 Apr 4;7:8. doi: 10.1186/s40364-019-0159-x
  108. Cizkova D, Murgoci AN, Cubinkova V, Humenik F, Mojzisoava Z, Maloveska M, Cizek M, Fournier I, Salzet M. Spinal Cord Injury: Animal Models, Imaging Tools and the Treatment Strategies. *Neurochem Res*. 2020 Jan;45(1):134-143. doi: 10.1007/s11064-019-02800-w
  109. Hendriks SH, Heidt S, Schulz AR, de Fijter JW, Reinders MEJ, Koning F, van Kooten C. Peripheral Blood Immune Cell Composition After Autologous MSC Infusion in Kidney Transplantation Recipients. *Transpl Int*. 2023 Jun 23;36:11329. doi: 10.3389/ti.2023.11329
  1010. Лісяний МІ. Мезенхімальні стовбурові клітини та їх імунні властивості. *Фізіологічний журнал*. 2013;59(3):126-34. doi: 10.15407/fz59.03.126
  111. Semenova V, Tymbalyuk V, Liubich L, Egorova D, Staino L, Shevchuk O, Vaslovich V, Verbovska S, Deryabina O, Shuvalova N, Pichkur L. Structural changes in the brain of rats with experimental allergic encephalomyelitis after cryopreserved mesenchymal stem cells impact. *World of Medicine and Biology*. 2020; 74:199-204. doi: 10.26724/2079-8334-2020-4-74-199-204
  112. Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells*. 2019 Aug 13;8(8):886. doi: 10.3390/cells8080886
  113. Zhang Z, Zhang M, Sun Y, Li M, Chang C, Liu W, Zhu X, Wei L, Wen F, Liu Y. Effects of adipose derived stem cells pretreated with resveratrol on sciatic nerve regeneration in rats. *Sci Rep*. 2023 Apr 10;13(1):5812. doi: 10.1038/s41598-023-32906-9

114. Yi S, Zhang Y, Gu X, Huang L, Zhang K, Qian T, Gu X. Application of stem cells in peripheral nerve regeneration. *Burns Trauma*. 2020 Feb 27;8:tkaa002. doi: 10.1093/burnst/tkaa002
115. Donders R, Bogie JFJ, Ravanidis S, Gervois P, Vanheusden M, Marée R, Schrynemackers M, Smeets HJM, Pinxteren J, Gijbels K, Walbers S, Mays RW, Deans R, Van Den Bosch L, Stinissen P, Lambrichts I, Gyselaers W, Hellings N. Human Wharton's Jelly-Derived Stem Cells Display a Distinct Immunomodulatory and Proregenerative Transcriptional Signature Compared to Bone Marrow-Derived Stem Cells. *Stem Cells Dev*. 2018 Jan 15;27(2):65-84. doi: 10.1089/scd.2017.0029
116. Reza-Zaldivar EE, Hernández-Sapiéns MA, Minjarez B, Gutiérrez-Mercado YK, Márquez-Aguirre AL, Canales-Aguirre AA. Potential Effects of MSC-Derived Exosomes in Neuroplasticity in Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci*. 2018 Sep 24;12:317. doi: 10.3389/fncel.2018.00317
117. Li J, Li H, Cai S, Bai S, Cai H, Zhang X. CD157 in bone marrow mesenchymal stem cells mediates mitochondrial production and transfer to improve neuronal apoptosis and functional recovery after spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther*. 2021 May 17;12(1):289. doi: 10.1186/s13287-021-02305-w
118. Ma T, Wu J, Mu J, Gao J. Biomaterials reinforced MSCs transplantation for spinal cord injury repair. *Asian J Pharm Sci*. 2022 Jan;17(1):4-19. doi: 10.1016/j.ajps.2021.03.003
119. Harris VK, Stark J, Vyshkina T, Blackshear L, Joo G, Stefanova V, Sara G, Sadiq SA. Phase I Trial of Intrathecal Mesenchymal Stem Cell-derived Neural Progenitors in Progressive Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*. 2018 Mar;29:23-30. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.02.002
120. Wang F, Tang H, Zhu J, Zhang JH. Transplanting Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Ischemic Stroke. *Cell Transplant*. 2018 Dec;27(12):1825-1834. doi: 10.1177/0963689718795424
121. Cizkova D, Cubinkova V, Smolek T, Murgoci AN, Danko J, Vdoviakova K, Humenik F, Cizek M, Quanicco J, Fournier I, Salzet M. Localized Intrathecal Delivery of Mesenchymal Stromal Cells Conditioned Medium Improves Functional Recovery in a Rat Model of Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 15;19(3):870. doi: 10.3390/ijms19030870