

УДК 616.831-009.11/616-08/576.3
doi: 10.22494/cot.v8i1.107

Трансплантація стовбурових клітин при лікуванні хворих на дитячий церебральний параліч



Петрів Т. І.^{1,2,3}, Татарчук М. М.¹, Цимбалюк Я. В.¹, Цимбалюк Ю. В.¹, Цимбалюк В. І.⁴

¹Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. академіка А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України», відділення відновлювальної нейрохірургії з рентгеноопераційною, Київ, Україна

²ТОВ «Медичний центр «Гемафонд», Київ, Україна

³QR Health Solutions, Київ, Україна

⁴Національна академія медичних наук України, Київ, Україна

e-mail: petrivtaras@gmail.com

АНОТАЦІЯ

Дитячий церебральний параліч (ДЦП) залишається на сьогодні значною проблемою, незважаючи на науково-технічний прогрес. Високий ступінь інвалідності та незадовільна якість життя пацієнтів цієї категорії обумовлює необхідність пошуку та впровадження новітніх методів лікування, одним з яких є трансплантація стовбурових клітин. Застосування регенеративних клітинних технологій у лікуванні хворих на ДЦП є надзвичайно перспективним напрямком. Численні експериментальні дослідження із застосуванням стовбурових клітин з різних джерел значно розширили не лише розуміння механізмів їх впливу при ДЦП, а й показали безпечність і ефективність клінічного застосування та гостру потребу у продовженні досліджень у цій галузі.

Цей огляд присвячений використанню регенеративних клітинних технологій у лікуванні ДЦП, сучасному стану та перспективним підходам до лікування ДЦП стовбуровими клітинами.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стовбурові клітини; клітинна терапія; дитячий церебральний параліч

Незважаючи на досягнення перинатальної медицини, ускладнення під час вагітності та пологів залишаються суттєвою проблемою на сьогодні. Передчасні пологи та асфіксія новонароджених – найпоширеніші ускладнення, які призводять до ураження центральної нервової системи (ЦНС) та проявляються групою захворювань, що поєднані під назвою «дитячий церебральний параліч» (ДЦП).

ДЦП – це група захворювань нервової системи, проявом яких є порушення руху, рівноваги та положення тіла. Це відбувається внаслідок вад розвитку мозку або пошкодження його частин, що контролюють м'язовий тонус і рухову активність. Більшість рухових розладів супроводжується розумовою відсталістю, судомою, дихальною недостатністю, розладами травлення, сечового міхура та кишківника, труднощами з харчуванням, деформаціями скелета, проблемами слуху та зору, що в майбутньому призводить до порушення поведінки та труднощів з навчанням [1].

Церебральний параліч є однією з найпоширеніших причин дитячої інвалідності: даний показник в Європі становить від 2 до 4, а в Україні – 2,56 на 1000 живонароджених. Серед недоношених дітей з екстремально низькою масою тіла кількість випадків ДЦП коливається від 40 до 100 на 1000 живих немовлят [1, 2]. ДЦП належить до групи багаточинних захворювань. Основними етіологічними факторами є перинатальна та інтранатальна гіпоксія, асфіксія, внутрішньоутробна інфекція, генетичні порушення, імунopatологічні зміни ЦНС, багатоплідна вагітність [3, 4].

Важливим патогенетичним механізмом при ДЦП, який визначає ступінь внутрішньоутробного ураження головного мозку, є аутоімунний процес. Внаслідок впливу низки вказаних вище етіологічних факторів перинатального періоду, які спричиняють внутрішньоутробне ураження плода, відбувається руйнування мозкових структур. Продукти руйнування можуть потрапляти в систему кровообігу як чужорідні речовини – антигени мозку та викликати утворення антитіл. Таким чином, відбувається аутоімунний процес із ураженням тканини головного мозку [5].

Лікування церебрального паралічу є складною проблемою, оскільки на даний момент не існує єдиного підходу до корекції рухового дефіциту та когнітивних порушень. Запропоновано багато різних методів лікування – як хірургічних, так і консервативних, але кожен із цих методів має свої недоліки [6, 7]. Цей факт пояснює зростаючий інтерес дослідників до використання імунomodуючих та нейропротекторних властивостей стовбурових клітин (СК) [8, 9].

ВИБІР ДЖЕРЕЛА СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Завдяки численным дослідженням була показана ефективність та розроблено алгоритм нейрохірургічного лікування хворих на ДЦП, із використанням ембріональних стовбурових клітин, з урахуванням їх віку та особливостей захворювання. Доведено більш швидке відновлення рухового апарату, запобігання розвитку незворотних змін у м'язових та суглобових структурах [10-15].

Ембріональні стовбурові клітини (ЕСК), які мають необмежений потенціал для самовідтворення та диференціації, надзвичайно перспективні, але, з іншого боку, саме ці властивості роблять їх небезпечними з точки зору онкогенності [16]. Крім того, виділення ЕСК з ембріона передбачає його загибель і порушує морально-етичні аспекти.

Інший тип СК, подібних за властивостями до ембріональних – це індуквані плюрипотентні стовбурові клітини (іPSC). Суть їх отримання полягає у виділенні клітин дорослого організму (як правило, фібробластів шкіри) та поверненні їх в зародковий стан завдяки дії факторів транскрипції (спеціальних білків або мікроРНК). У 2008 році японський біолог Яманака С. вперше довів, що для цього потрібні лише 4 фактори транскрипції OCT4, c-MYC, SOX2, KLF4 [17], за що він отримав Нобелівську премію в 2012 році. Пізніше було встановлено, що іPSC, як і ЕСК, мають онкогенні властивості і властива їм епігенетична пам'ять, що робить ефект від їх використання непередбачуваним [18]. Тому ні ESC, ні іPSC не є оптимальними кандидатами для широкого клінічного застосування.

Пуповинна кров є багатим джерелом стовбурових клітин і може бути зібрана при народженні, з можливістю зберігання у державних або приватних банках та її використання за необхідності в майбутньому. Пуповинна кров містить значну кількість гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК), мезенхімальних стовбурових/стромальних клітин (МСК) та попередників ендотелію [19]. Отримання СК пуповинної крові – проста швидка процедура з відсутністю будь-яких морально-етичних обмежень. Крім того, завдяки низькій імуногенності, вони не відторгаються при неповній сумісності донора та реципієнта за системою лейкоцитарних антигенів людини HLA (Human Leukocyte Antigens) [20]. Причиною цього є незріла імунна система плода. З терапевтичною метою використовується мононуклеарна фракція пуповинної крові, яка містить, крім перерахованих вище типів СК, імунорегуляторні Т-лімфоцити. На сьогодні алогенна пуповинна кров рутинно використовується для лікування гематологічних та імунологічних захворювань [21], а добре розвинена мережа банків пуповинної крові у всьому світі дозволяє її неродинне використання.

Мезенхімальні стовбурові/стромальні клітини (МСК) – гетерогенна популяція мультипотентних клітин, які можуть диференціюватися в адипогенний, остеогенний та хондрогенний напрямки. Вперше МСК були виявлені в кістковому мозку [22], як частина мононуклеарної фракції, що підтримує гемопоетичні стовбурові клітини. На сьогодні вони виділені з багатьох тканин, таких як: жирова тканина, плацента, пуповина (Вартонові драгли), м'язова тканина [23]. Міжнародне товариство з клітинної та генної терапії визначило мінімальні критерії для МСК [14]:

- адгезія до пластику в умовах культивування;
- високий рівень експресії поверхневих специфічних маркерів CD105, CD90, CD73 ($\geq 95\%$) та низький рівень експресії маркерів CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45, CD79a та HLA-DR ($\leq 2\%$);
- здатність диференціюватися в адипоцити, хондроцити та остеобласти *in vitro*.

Перспектива застосування МСК для лікування різних захворювань, зокрема патології нервової системи, а також обнадійливі результати експериментальних доклінічних досліджень [24–27], викликають зростаючий інтерес щодо їх впровадження в клінічну практику.

Нервові стовбурові клітини здатні до самовідтворення або диференціювання в клітини нейрональних або гліальних ліній. В експериментальній роботі [28] було показано, що мультипотентні СК, попередники астроцитів із субвентрикулярної зони мишей, мігрують у кору головного мозку та в зону ішемії перивентрикулярної зони після внутрішньомозкової трансплантації та набувають імунофенотип астроцитів. Однак складність виділення у людини (локалізація у субвентрикулярній зоні мозку) і незначна кількість унеможлиблює їх широке застосування у клінічній практиці.

Мультипотентні стовбурові клітини, отримані з нервового гребеня (МСК-НГ), які можна виділити з волоссяного фолікула, пульпи

зубів, твердого піднебіння, є надзвичайно перспективними при лікуванні наслідків перинатального ураження ЦНС [29]. Стовбурові клітини нервового гребеня дають початок нейронам і глії чутливих вузлів, гангліям вегетативної нервової системи, шваннівським клітинам периферичних нервів. Дослідження морфологічних характеристик *in vitro* показали, що МСК-НГ мають високий проліферативний потенціал і експресують антигени, характерні для клітин нервового гребеня (Sox10, p75/CD271), нейральних стовбурових клітин (Sox2 і нестин), мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (CD44, CD73, CD90 та інші) [30].

ВИДИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ТА МЕХАНІЗМИ ЇХ ДІЇ ПРИ ДЦП

Позитивний ефект від використання СК у клініці значною мірою пов'язаний не тільки з їх диференціюванням у клітини пошкодженої тканини, але і з секрецією трофічних факторів [31], які мають виражені проангіогенні, нейротрофічні, антиапоптотичні, протизапальні та імуномодулюючі ефекти [32]. СК з різних джерел відрізняються секретомом [33]. Найбільш виражені прорегенеративні властивості притаманні МСК перинатальних тканин: пуповини, плаценти та пуповинної крові [34]. Крім того, процедура їх отримання виключає необхідність додаткових хірургічних втручань, на відміну від отримання МСК з кісткового мозку або жирової тканини. Низька експресія молекул класу I основного комплексу гістосумісності (МНС-I) за відсутності експресії молекул МНС класу II [35] робить можливим алогенну трансплантацію МСК, що є надзвичайно важливим з клінічної точки зору.

Відповідно до позиції Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (US Food and Drug Administration, FDA), процес вилучення клітин або тканин з організму реципієнта, біотехнологічні маніпуляції з ними (виращування) та введення в той самий організм слід вважати трансплантацією [36]. Отже, юридично аутологічна та алогенна трансплантація МСК абсолютні ідентичні, незважаючи на те, що алогенна трансплантація має безумовні переваги в клініці. При захворюваннях, які впливають на імунну систему та призводять до мутацій геному, використання аутологічних СК не є виправданим через наявність у них однакових порушень, тому ефективність їх застосування буде низькою [37].

Механізми позитивної дії СК при ДЦП включають відновлення трофіки нервової тканини, поліпшення метаболізму в ній завдяки дії трофічних факторів, а також стимулювання міграції, проліферації та диференціації ендогенних клітин-попередників та стимуляцію ангіогенезу [38, 39].

Протизапальні та імуномодулюючі ефекти у відповідь на пошкодження мозкової тканини забезпечують пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ), вільних радикалів та вироблення протизапальних цитокінів (IL-10 та IL-4). Мононуклеарні клітини пуповинної крові можуть зменшувати запальну реакцію в перинатальній ішемічній моделі мозку шурів та мати імунорегуляторні ефекти. Регулюючи Т-лімфоцити (T-reg) та моноцити присутні в нормальному організмі в значній кількості, а деякі специфічні підгрупи T-reg пригнічують проліферацію Т-клітин. Т-хелпери 2-го типу (Th2) та T-reg, що продукують IL-4, часто зустрічались як в мозку, так і в периферичних тканинах після трансплантації стовбурових клітин. СК позитивно впливають на координацію імуномодулюючої реакції макрофагів, зменшують активацію мікроглії та захищають від пошкодження тканин [40].

Після введення стовбурові клітини мігрують до тканин, де відбуваються дегенеративні та запальні процеси. У випадку церебрального паралічу – це тканина ЦНС. Одним із сигнальних шляхів для спрямованої міграції (хомінгу) є механізм, опосередкований стромальним фактором SDF-1 (Stromal cell-derived factor-1) та хемокіновим рецептором CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4). МСК експресують CXCR4, а після гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС значно зростає експресія SDF-1. В експерименті трансплантовані СК пуповинної

крові, які експресують рецептори SDF-1, мігрують до уражених тканин протягом 24 годин після введення.

МСК реалізують свій позитивний ефект, секретуючи екзосоми, везикули, що містять сигнальні білки, мікроРНК та трофічні фактори. Цікаво, що самі по собі екзосоми можуть покращити трофіку тканин і мати терапевтичний ефект. Розчинні молекули, що виділяються стовбуровими клітинами через їх взаємодію з мембранними рецепторами клітин-реципієнтів, є ще одним механізмом дії СК. Такими молекулами є гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF), продукований мозком нейротрофічний фактор (BDNF), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF). За наявності BDNF, МСК пуповинної крові можуть набути нейрональний фенотип [40-42].

Важливим фактором появи МСК в нервовій тканині є стимуляція нейропластичності та індукція ендogenous нейрогенезу. Введення МСК покращує роботу мозку, запобігає не тільки розвитку запалення мозку та дегенерації, пов'язаної із запаленням, а й проліферації астроцитів. Структурні та функціональні порушення мієліну в тканині головного мозку можна покращити за допомогою ін'єкції МСК. Підвищена експресія синаптичних білків після трансплантації МСК в експерименті свідчить про утворення нових синаптичних контактів [41]. В іншому дослідженні було встановлено факт пригнічення утворення мікроглії та стимуляцію нейрогенезу [42].

Важливе місце у здійсненні позитивного впливу СК на ЦНС належить стимуляції ангиогенезу. Порівняльне дослідження впливу ембріональної нервової тканини та аутологічної трансплантації кісткового мозку на ангиогенез при ішемічному ураженні мозку в експерименті [43] показало, що трансплантація кісткового мозку є більш ефективною для стимуляції ангиогенезу в зоні ішемічного ураження головного мозку, ніж трансплантація ембріональної нервової тканини, і сприяє збільшенню кількості судин в зоні напівтіні (penumbra) на 215 % порівняно з підгрупою експериментальних тварин з трансплантацією ембріональної нервової тканини (170 %) та контрольною групою (150 %) за період від 7 до 28 днів спостереження. Трансплантація кісткового мозку, на відміну від ембріональної нервової тканини, викликає зменшення ступеня ішемічного ураження в тканинах мозку в динаміці з 7 до 14-денного спостереження, на що вказують показники об'ємних ділянок інфаркту мозку експериментальних тварини: $24,6 \pm 1,9$ % при пересадці тканини кісткового мозку, $31,7 \pm 4,4$ % – у контрольній підгрупі через 14 днів спостереження.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПРИ ДЦП

На базі Державної установи «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України» було проведено фундаментальне клінічне дослідження впливу ембріональних нейрогенних клітин у лікуванні ДЦП [15]. До початку лікування були проведені клінічні, електрофізіологічні та імунологічні дослідження 145 пацієнтам із спастичними формами ДЦП у віці від 2 до 15 років, яким трансплантували ембріональні нейрогенні клітини людини 8-9 тижня гестації в паренхіму кори головного мозку з обох боків. Встановлено, що нейротрансплантація є ефективним методом корекції рухових розладів у хворих на ДЦП. Позитивна динаміка формування стато-кінетичних функцій після нейротрансплантації спостерігалась у 63 % пацієнтів із спастичним тетрапарезом, у 50 % – зі спастичною диплегією, у 59 % – із геміпаретичною формою захворювання. Нейротрансплантація також позитивно впливає на перебіг епілептичного синдрому у 70 % пацієнтів із спастичним церебральним паралічем – зникає поліморфний характер судом, зменшується їх частота і кількість, а тривалість клінічної ремісії збільшується. З розвитком нових технологій акцент з використання ЕСК почав зміщатися у бік iPSC через морально-етичні аспекти. Однак обидва типи клітин мають зазначені вище недоліки.

Гу та співавт. у подвійному сліпому рандомізованому контрольному клінічному дослідженні [44] показали, що використання МСК пуповини покращило моторну та когнітивну функцію у дітей

з церебральним паралічем. За даними ПЕТ/КТ, у 3 із 8 пацієнтів, які отримували МСК пуповини, рівень метаболізму глюкози в мозку зріс на 50 %. Автори вказують на безпеку процедури (у 2 з 14 пацієнтів спостерігалось підвищення температури тіла до 38,5 °C, яка нормалізувалась протягом 24 годин після трансплантації), відсутність серйозних побічних ефектів, наявність пікового клінічного ефекту після 6 місяців та його збереження через 12 місяців після введення. Імуносупресія не проводилась через імуномодулюючу здатність МСК, що пояснює їх ефективність у лікуванні хвороби «трансплантат проти хазяїна» [45]. Це ж дослідження виявило значне зниження рівня прозапальних медіаторів IL-1a, IL-6, TNF- β у крові пацієнтів після трансплантації МСК пуповини. Найбільш виражений клінічний ефект від процедури спостерігався протягом 6 місяців і тривав до 12 місяців після лікування з поступовим незначним зниженням ефективності, однак, показники не повернулись до вихідного рівня.

За результатами мета-аналізу Хіе та співавт. [46], за допомогою вимірювання загальної моторної функції (GMFM) продемонстровано, що трансплантація МСК значно покращує рухову функцію у пацієнтів з ДЦП. Крім того, Wang та співавт. виявили, що спадковий фактор є важливим для регресу рухових розладів, оскільки 8 пар близнюків з ДЦП, які лікувались МСК пуповини, продемонстрували статистично значуще поліпшення, яке корелювало між двійнятами від однієї пари і не корелювало між парами [47]. Fu та співавт. повідомляли про поліпшення рухової функції у пацієнтів з ДЦП через 6 місяців після трансплантації МСК пуповини в дозі $4\text{-}8 \cdot 10^7$, яка не залежала від віку (у дослідженні брали участь пацієнти віком від 1 місяця до 12 років) [48]. Автори повідомляли про побічні реакції: у 4 з 57 пацієнтів було запаморочення та головний біль, у двох пацієнтів – підвищення температури тіла до 38,5 °C, яка знизилася до норми протягом 24 годин без специфічного лікування.

Також Sun та ін. наголошують на необхідності використання достатньої дози стовбурових клітин та вказують на доцільність введення принаймні $2 \cdot 10^7$ мононуклеарних клітин пуповинної крові на кілограм ваги пацієнта. Це ж дослідження показує, що дозу клітин можна збільшити до $6 \cdot 10^8$ клітин/кг без негативних наслідків та виникнення значимих побічних ефектів [49].

Chen та співавт. спостерігали поліпшення рухової функції у пацієнтів з ДЦП, які отримували аутологічні МСК кісткового мозку. Показано покращення рухової функції за шкалою GMFM без покращення мови [50]. У 2013 році Min та ін. провели дослідження щодо ефективності та безпеки трансплантації стовбурових клітин аlogenної пуповинної крові дітям з церебральним паралічем [51]. У дослідженні порівнювали три групи: 1) стовбурові клітини пуповинної крові + еритропоетин; 2) плацебо + еритропоетин; 3) подвійне плацебо. Пацієнти першої групи мали статистично достовірне покращення як за шкалою Gross Motor Performance Measure (GMPM), так і за шкалою розвитку немовлят Бейлі (BSID-II), за якими оцінювали рухи та когнітивні властивості через 6 місяців після трансплантації. Частота серйозних побічних реакцій не відрізнялася між групами. Результати були підтверджені за допомогою ПЕТ/КТ, де були виявлені різні прояви активації/деактивації в ЦНС. У 2015 р. Miao та співавт. досліджували ефективність інтракельного введення МСК пуповини при неврологічних захворюваннях, включаючи ДЦП [52]. Через рік після лікування у 47 % пацієнтів спостерігався регрес неврологічного дефіциту. Побічні ефекти у вигляді головного болю, лихоманки, болю у попереку та нижніх кінцівках зникли після симптоматичного лікування протягом 48 годин. Автори дійшли висновку, що внутрішньовенне введення МСК пуповини є безпечним способом лікування пацієнтів з порушеним неврологічним профілем.

Новак та ін. провели мета-аналіз 4 рандомізованих та 1 нерандомізованого клінічних випробувань щодо ефективності стовбурових клітин різного походження для 328 дітей та молодих людей (< 32 років) з церебральним паралічем [53]. Загальний ризик серйозних побічних реакцій у групі пацієнтів, яким була проведена трансплантація стовбурових клітин, становив 3 % порівняно з 2 % у контрольній групі, яка отримувала лікування без використання клітинної технології.

Еггенбергер та ін. провели мета-аналіз 5 досліджень, в яких брали участь 282 пацієнти віком від 6 місяців до 35 років [54]. Автори відзначають статистично значуще поліпшення рухової функції в групі пацієнтів, які отримували стовбурові клітини, порівняно з контрольною групою, яка отримувала стандартне лікування. Досить висока гетерогенність пацієнтів ($I^2 = 90,1\%$), може негативно впливати на надійність результатів мета-аналізу. У дослідженнях доза клітин відрізнялася, але покращення рухової функції у пацієнтів корелювало з високою дозою клітин. Окрім поліпшення рухової активності, автори проаналізували безпеку клітинної терапії. Лише в 2-х дослідженнях повідомлялося про серйозні побічні реакції. Був один випадок крововиливу у лобну долю мозку після внутрішньошлуночкового введення клітинного препарату, який автори дослідження пояснили інвазивністю процедури та не пов'язують із ефектом стовбурових клітин. Інші випадки серйозних побічних реакцій включали лихоманку та інфекцію, які, однак, були вирішені після симптоматичного лікування протягом 1-7 днів

після введення. Автори не відзначали випадків збільшення частоти серйозних побічних реакцій, які могли б корелювати із збільшенням дози клітин. Навіть при застосуванні стовбурових клітин у кількості $5,97 \cdot 10^8$ на 1 кг маси тіла пацієнта побічних реакцій не зафіксовано. Короткотермінові результати вказують на безпеку трансплантації МСК у пацієнтів з ДЦП, але довгострокові результати потрібно ще надалі вивчати.

Вогусцковські та ін. [6] повідомили про поліпшення якості життя у 49 пацієнтів з 54, яким була проведена трансплантація МСК пуповини. У 21 пацієнта покращилась здатність до самообслуговування. У дослідження були включені пацієнти різних вікових груп (від 1 року 5 місяців до 17 років) та ваги (від 7 до 75 кг). Крім того, пацієнти отримували різні дози та кратність введення МСК (від 1 до 5), і кращий клінічний ефект спостерігався у пацієнтів, які отримували МСК принаймні двічі по $89 \cdot 10^6$ /кг. Серйозних побічних ефектів не спостерігалось, у 3 пацієнтів спостерігалася температура та легкий головний біль, який пройшов без лікування.

ВИСНОВКИ

Застосування регенеративних клітинних технологій у лікуванні хворих на ДЦП є надзвичайно перспективним. Численні експериментальні дослідження значно розширили розуміння механізмів дії стовбурових клітин при лікуванні ДЦП. Клінічне застосування стовбурових клітин різного походження підтверджує безпеку методу. Однак, як і будь-який новий метод лікування, він вимагає подальших досліджень з поглибленим аналізом впливу стовбурових клітин на ДЦП та визначення довгострокових результатів лікування.

СПИСОК ЦИТОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Наказ МОЗ № 286 від 09.04.2013 р. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при органічних ураженнях головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0286282-13#Text>.
2. Кабацій М. С., Гошко В. Ю., Секер Т. М., Мельник М. В., Мороз Д. М., Дулевич І. А. Лікування спастичних форм дитячого церебрального паралічу в дітей на етапах оперативного втручання. Травма. 2016. **17**, № 3. Р. 166-168. doi:10.22141/1608-1706.3.17.2016.75803
3. Gulati S., Sondhi V. Cerebral Palsy: An Overview. Indian J Pediatr. 2018. **85**, № 11. Р. 1006-1016. doi:10.1007/s12098-017-2475-1.
4. Lee F. K., Lin Y. L., Wang P. H. Mesenchymal stem cells and cerebral palsy. J Chin Med Assoc. 2020. **83**, № 4. Р. 323-324. doi:10.1097/JCMA.000000000000263.
5. Fu X., Hua R., Wang X., et al. Synergistic Improvement in Children with Cerebral Palsy Who Underwent Double-Course Human Wharton's Jelly Stem Cell Transplantation. Stem Cells Int. 2019. 2019. Р. 7481069. doi:10.1155/2019/7481069.
6. Boruczkowski D., Zdołńska-Malinowska I. Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cell Administration Improves Quality of Life and Self-Sufficiency in Children with Cerebral Palsy: Results from a Retrospective Study. Stem Cells Int. 2019. **2019**. Р. 7402151. doi:10.1155/2019/7402151.
7. Nitkin C. R., Rajasingh J., Pisano C., Besner G. E., Thébaud B., Sampath V. Stem cell therapy for preventing neonatal diseases in the 21st century: Current understanding and challenges. Pediatr Res. 2020. **87**, № 2. Р. 265-276. doi:10.1038/s41390-019-0425-5.
8. Chang Y. S., Ahn S. Y., Sung S., Park W. S. Stem Cell Therapy for Neonatal Disorders: Prospects and Challenges. Yonsei Med J. 2017. **58**, № 2. Р. 266-271. doi:10.3349/ymj.2017.58.2.266.
9. Domenighetti A. A., Mathewson M. A., Pichika R., et al. Loss of myogenic potential and fusion capacity of muscle stem cells isolated from contracted muscle in children with cerebral palsy. Am J Physiol Cell Physiol. 2018. **315**, № 2. Р. 247-257. doi:10.1152/ajpcell.00351.2017.
10. Zakrzewski W., Dobrzyński M., Szymonowicz M., Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. Stem Cell Res Ther. 2019. **10**, № 1. Р. 68. doi:10.1186/s13287-019-1165-5.
11. Suman S., Domingues A., Ratajczak J., Ratajczak M. Z. Potential Clinical Applications of Stem Cells in Regenerative Medicine. Adv Exp Med Biol. 2019. **1201**. Р. 1-22. doi:10.1007/978-3-030-31206-0_1.
12. Laplane L., Solary E. Towards a classification of stem cells. Elife. 2019. **8**. Р. e46563. doi:10.7554/eLife.46563.
13. Rameshwar P., Moore C. A., Shah N. N., Smith C. P. An Update on the Therapeutic Potential of Stem Cells. Methods Mol Biol. 2018. **1842**. Р. 3-27. doi:10.1007/978-1-4939-8697-2_1.
14. Viswanathan S., Shi Y., Galipeau J., et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. Cytotherapy. 2019. **21**, № 10. Р. 1019-1024. doi:10.1016/j.jcyt.2019.08.002.
15. Лічкур Л. Д. Нейрохірургічне лікування хворих на дитячий церебральний параліч: дис. д-ра мед. наук: 14.01.05; АМН України, ДУ «Ін-т нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова АМН України». Київ, 2009. 333 арк. 2009.
16. Ben-David U., Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells. Nat Rev Cancer. 2011. **11**, № 4. Р. 268-277. doi:10.1038/nrc3034.
17. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell. 2007. **131**, № 5. Р. 861-872. doi:10.1016/j.cell.2007.11.019.
18. Godini R., Lafta H. Y., Fallahi H. Epigenetic modifications in the embryonic and induced pluripotent stem cells. Gene Expr Patterns. 2018. **29**. Р. 1-9. doi:10.1016/j.gep.2018.04.001.

19. Berglund S., Magalhaes I., Gaballa A., Vanherberghen B., Uhlin M. Advances in umbilical cord blood cell therapy: the present and the future. *Expert Opin Biol Ther.* 2017. **17**, № 6. P. 691-699. doi:10.1080/14712598.2017.1316713.
20. Ruggeri A., Paviglianiti A., Gluckman E., Rocha V. Impact of HLA in cord blood transplantation outcomes. *HLA.* 2016. **87**, № 6. P. 413-421. doi:10.1111/tan.12792.
21. Cavusoglu T., Kilic K. D., Yigiturk G., Tomruk C., Turgut M., Uyanikgil Y. Clinical Use and Patentability of Cord Blood. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2017. **11**, № 1. P. 13-21. doi:10.2174/1872214812666180314121241.
22. Polymeri A., Giannobile W. V., Kaigler D. Bone Marrow Stromal Stem Cells in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Horm Metab Res.* 2016. **48**, № 11. P. 700-713. doi:10.1055/s-0042-118458.
23. Lagarkova M. A. Such Various Stem Cells. *Biochemistry (Mosc).* 2019. **84**, № 3. P. 187-189. doi:10.1134/S0006297919030015.
24. Galipeau J., Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell.* 2018. **22**, № 6. P. 824-833. doi:10.1016/j.stem.2018.05.004.
25. Fu X., Liu G., Halim A., Ju Y., Luo Q., Song A. G. Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. *Cells.* 2019. **8**, № 8. P. 784. doi:10.3390/cells8080784.
26. Guadix J. A., Zugaza J. L., Gálvez-Martín P. Characteristics, applications and prospects of mesenchymal stem cells in cell therapy. Características, aplicaciones y perspectivas de las células madre mesenquimales en terapia celular. *Med Clin (Barc).* 2017. **148**, № 9. P. 408-414. doi:10.1016/j.medcli.2016.11.033.
27. Marofi F., Vahedi G., Hasanzadeh A., et al. Mesenchymal stem cells as the game-changing tools in the treatment of various organs disorders: Mirage or reality? *J Cell Physiol.* 2019. **234**, № 2. P. 1268-1288. doi:10.1002/jcp.27152.
28. Shigemoto-Mogami Y., Hoshikawa K., Goldman J.E., Sekino Y., Sato K. Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone. *J Neurosci.* 2014. **34**, № 6. P. 2231-2243. doi:10.1523/JNEUROSCI.1619-13.2014.
29. Liu J. A., Cheung M. Neural crest stem cells and their potential therapeutic applications. *Dev Biol.* 2016. **419**, № 2. P. 199-216. doi:10.1016/j.ydbio.2016.09.006.
30. Kosykh A., Beilin A., Sukhinich K., Vorotelyak E. Postnatal neural crest stem cells from hair follicle interact with nerve tissue *in vitro* and *in vivo*. *Tissue Cell.* 2018. **54**. P. 94-104. doi:10.1016/j.tice.2018.08.005.
31. Hofer H. R., Tuan R. S. Secreted trophic factors of mesenchymal stem cells support neurovascular and musculoskeletal therapies. *Stem Cell Res Ther.* 2016. **7**, № 1. P. 131. doi:10.1186/s13287-016-0394-0.
32. Wang S., Zhu R., Li H., Li J., Han Q., Zhao R. C. Mesenchymal stem cells and immune disorders: from basic science to clinical transition. *Front Med.* 2019. **13**, № 2. P. 138-151. doi:10.1007/s11684-018-0627-y.
33. Fu Y., Karbaat L., Wu L., Leijten J., Both S. K., Karperien M. Trophic Effects of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2017. **23**, № 6. P. 515-528. doi:10.1089/ten.TEB.2016.0365.
34. Abbaspanah B., Momeni M., Ebrahimi M., Mousavi S. H. Advances in perinatal stem cells research: a precious cell source for clinical applications. *Regen Med.* 2018. **13**, № 5. P. 595-610. doi:10.2217/rme-2018-0019.
35. Ma T., Wang X., Jiang D. Immune Tolerance of Mesenchymal Stem Cells and Induction of Skin Allograft Tolerance. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2017. **12**, № 5. P. 409-415. doi:10.2174/1574888X12666170301122744.
36. Chirba M. A., Sweetapple B., Hannon C. P., Anderson J. A. FDA regulation of adult stem cell therapies as used in sports medicine. *J Knee Surg.* 2015. **28**, № 1. P. 55-62. doi:10.1055/s-0034-1398470.
37. Wang Y., Tian M., Wang F., et al. Understanding the Immunological Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells in Allogeneic Transplantation: From the Aspect of Major Histocompatibility Complex Class I. *Stem Cells Dev.* 2019. **28**, № 17. P. 1141-1150. doi:10.1089/scd.2018.0256.
38. Li N., Hua J. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cell Mol Life Sci.* 2017. **74**, № 13. P. 2345-2360. doi:10.1007/s00018-017-2473-5.
39. Kiaie N., Aghdam R. M., Tafti S. H. A., Gorabi A. M. Stem Cell-Mediated Angiogenesis in Tissue Engineering Constructs. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2019. **14**, № 3. P. 249-258. doi:10.2174/1574888X13666181105145144.
40. Munir H., Ward L. S. C., McGettrick H. M. Mesenchymal Stem Cells as Endogenous Regulators of Inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2018. **1060**. P. 73-98. doi:10.1007/978-3-319-78127-3_5.
41. Ko H. R., Ahn S. Y., Chang Y. S., et al. Human UCB-MSCs treatment upon intraventricular hemorrhage contributes to attenuate hippocampal neuron loss and circuit damage through BDNF-CREB signaling. *Stem Cell Res Ther.* 2018. **9**, № 1. P. 326. doi:10.1186/s13287-018-1052-5.
42. Gobshtis N., Tfilin M., Wolfson M., Fraifeld V. E., Turgeman G. Transplantation of mesenchymal stem cells reverses behavioural deficits and impaired neurogenesis caused by prenatal exposure to valproic acid. *Oncotarget.* 2017. **8**, № 11. P. 17443-17452. doi:10.18632/oncotarget.15245.
43. Ярмолюк Є. С. Вплив тканинної трансплантації на ангиогенез в ділянці ішемічного ушкодження головного мозку в експерименті: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05; НАМН України, Ін-т нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова. Київ, 2016. 26 с.
44. Gu J., Huang L., Zhang C., et al. Therapeutic evidence of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for cerebral palsy: a randomized, controlled trial. *Stem Cell Res Ther.* 2020. **11**, № 1. P. 43. doi:10.1186/s13287-019-1545-x.
45. Elgaz S., Kuçi Z., Kuçi S., Bönig H., Bader P. Clinical Use of Mesenchymal Stromal Cells in the Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. *Transfus Med Hemother.* 2019. **46**, № 1. P. 27-34. doi:10.1159/000496809.
46. Xie B., Chen M., Hu R., Han W., Ding S. Therapeutic Evidence of Human Mesenchymal Stem Cell Transplantation for Cerebral Palsy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stem Cells Int.* 2020. **2020**. P. 5701920. doi:10.1155/2020/5701920.
47. Wang X., Hu H., Hua R., et al. Effect of umbilical cord mesenchymal stromal cells on motor functions of identical twins with cerebral palsy: pilot study on the correlation of efficacy and hereditary factors. *Cytherapy.* 2015. **17**, № 2. P. 224-231. doi:10.1016/j.jcyt.2014.09.010/.
48. Fu X., Hua R., Wang X., et al. Synergistic Improvement in Children with Cerebral Palsy Who Underwent Double-Course Human Wharton's Jelly Stem Cell Transplantation. *Stem Cells Int.* 2019. **2019**. P. 7481069. doi:10.1155/2019/7481069.
49. Sun J. M., Song A. W., Case L. E., et al. Effect of Autologous Cord Blood Infusion on Motor Function and Brain Connectivity in Young Children with Cerebral Palsy: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2017. **6**, № 12. P. 2071-2078. doi:10.1002/sctm.17-0102/.
50. Chen G., Wang Y., Xu Z., et al. Neural stem cell-like cells derived from autologous bone mesenchymal stem cells for the treatment of patients with cerebral palsy. *J Transl Med.* 2013; 11:21. Published 2013 Jan 26. doi:10.1186/1479-5876-11-21/
51. Min K., Song J., Kang J. Y., et al. Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Stem Cells.* 2013; **31**(3):581-591. doi:10.1002/stem.1304/

52. *Miao X., Wu X., Shi W.* Umbilical cord mesenchymal stem cells in neurological disorders: A clinical study. *Indian J Biochem Biophys.* 2015. **52**, № 2. P. 140-146.
53. *Novak I., Walker K., Hunt R. W., Wallace E. M., Fahey M., Badawi N.* Concise review: Stem cell interventions for people with cerebral palsy: systematic review with meta-analysis. *Stem Cells Transl Med.* 2016. **5**, № 8. P. 1014-1025. doi:10.5966/sctm.2015-0372.
54. *Eggenberger S., Boucard C., Schoeberlein A., et al.* Stem cell treatment and cerebral palsy: Systemic review and meta-analysis. *World J Stem Cells.* 2019. **11**, № 10. P. 891-903. doi:10.4252/wjsc.v11.i10.891.



**СТАТЬЯ НА САЙТЕ
TRANSPLANTOLOGY.ORG**

Автори заявили про відсутність потенційного конфлікту інтересів щодо дослідження, авторства та/або публікації даної статті.