

Т.І. Саврун, Н.М. Бедрій, О.М. Музичук

Потенціал стовбурових клітин у лікуванні гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 3(147): 87-96; doi 10.15574/SP.2025.3(147).8796

For citation: Savrun TI, Bedrii NM, Muzychuk OM. (2025). The potential of stem cells in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(147): 87-96. doi: 10.15574/SP.2025.3(147).8796.**Мета** – дослідити потенціал стовбурових клітин у лікуванні енцефалопатії новонароджених, орієнтуючись на систематичний аналіз сучасних наукових джерел.

Проведено огляд статей, опублікованих у 2010–2024 рр., які висвітлюють ефективність і безпечність мезенхімальних, індукованих плюрипотентних і нейральних стовбурових клітин у лікуванні гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Методологія PRISMA забезпечила прозорість і реплікабельність аналізу. Результати підтверджують високу ефективність мезенхімальних стовбурових клітин, які демонструють проти-запальні, імуномодуючі властивості та сприяють нейрогенезу. Індуковані плюрипотентні клітини є перспективними через свою здатність до багатолінійної диференціації, хоча їх застосування обмежене етичними аспектами. Вибір способу введення клітин значно впливає на результати: внутрішньовенне введення є безпечним, але менш точним, інтрацеребровентрикулярне забезпечує максимальну ефективність, тоді як інтраназальний метод стає популярним через можливість уникнення системних ускладнень.

Стовбурова терапія в поєднанні з гіпотермією показала синергічний ефект, що відкриває нові перспективи для лікування нейродегенеративних захворювань.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджені; енцефалопатія; нейрогенез; мезенхімальні клітини; стовбурові клітини; нейропротекція.

The potential of stem cells in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

T.I. Savrun, N.M. Bedrii, O.M. Muzychuk

Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

Aim – to investigate the potential of stem cells in the treatment of neonatal encephalopathy, focusing on a systematic review of current scientific sources. The review included articles published from 2010 to 2024, which highlight the effectiveness and safety of mesenchymal, induced pluripotent and neural stem cells in the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy. The PRISMA methodology ensured transparency and replicability of the analysis. The results confirm the high effectiveness of mesenchymal stem cells, which demonstrate anti-inflammatory, immunomodulatory properties and promote neurogenesis. Induced pluripotent cells are promising due to their ability to multilineage differentiation, although their use is limited by ethical aspects. The choice of the method of cell administration significantly affects the results: intravenous administration is safe but less precise, intracerebroventricular provides maximum effectiveness, while the intranasal method is becoming popular due to the possibility of avoiding systemic complications.

Stem cell therapy combined with hypothermia has shown a synergistic effect, opening new prospects for the treatment of neurodegenerative diseases.

The authors declare the absence of a conflict of interest.

Keywords: infants; encephalopathy; neurogenesis; stem cells, neuroprotection, mesenchymal cells.

Вступ

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) є серйозним порушенням мозкової діяльності, яке виникає внаслідок недостатнього постачання кисню та крові до мозку, що призводить до пошкодження нейронів і порушення функції центральної нервової системи, зокрема, у новонароджених [38]. У розвинених країнах частота ГІЕ становить 1–8 випадків на 1000 живонароджених, тоді як у країнах, що розвиваються, цей показник сягає 26 на 1000. Близько 20–30% немовлят із тяжкою ГІЕ помирають у неонатальному періоді. Серед тих, хто вижив, 33–50% мають стійкі неврологічні порушення, такі як дитячий церебральний параліч, когнітивні розлади та знижений IQ [37]. До 60% постраждалих немовлят або помирають, або страждають на серйозні розлади,

у т.ч. дитячий церебральний параліч, епілепсію та інтелектуальну недостатність до 2 років [11].

Традиційне лікування ГІЕ спрямоване на підтримання основних життєвих функцій і запобігання подальшому ушкодженню тканин, однак ефективність цього підходу обмежена, що викликає потребу в нових методах терапії [43]. Останнім часом особливу увагу звертають на можливості застосування стовбурових клітин у лікуванні цієї патології, зокрема, мезенхімальних, нейральних і індукованих плюрипотентних.

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) мають значний потенціал для застосування в нейрореабілітації завдяки здатності зменшувати запалення, стимулювати нейрогенез і сприяти відновленню тканин, пошкоджених унаслідок гіпоксії [36]. Водночас, незважаючи на обнадійливі результати експериментів, не всі питання

щодо ефективності й безпечності цих клітин залишаються вирішеними, зокрема, у контексті тривалих наслідків застосування МСК [29]. У цьому контексті є потреба в поглибленому дослідженні механізмів їхньої дії, а також у вивченні нових підходів до введення стовбурових клітин для поліпшення результатів лікування.

Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (іПСК), які мають здатність диференціюватися в нейральні клітини, є ще одним перспективним напрямом дослідження в лікуванні ГПЕ [4]. Однак їхнє застосування пов'язане з певними ризиками, зокрема, утворенням тератом, що потребує ретельного вивчення і розроблення методів контролю за безпечністю їхнього застосування. Ризики, пов'язані з іПСК, залишаються однією з основних перешкод для їхнього широкого клінічного застосування.

Нейральні стовбурові клітини (НСК) є ще одним важливим кроком у лікуванні ГПЕ, оскільки вони здатні не лише до нейрогенезу, але й до поліпшення нейропластичності. Введення НСК може значно поліпшувати моторні функції, зокрема, у новонароджених тварин, що відкриває нові можливості для терапії рухових порушень, пов'язаних із ГПЕ [31].

Аналіз існуючих досліджень свідчить, що багато робіт вже охоплюють різні аспекти застосування стовбурових клітин для лікування ГПЕ. Так, дослідження Li та співавт. [23] вказують на позитивний вплив МСК на зменшення запальних процесів у мозку після гіпоксії, тоді як інші автори, такі як Volarevic та ін. [45], акцентують увагу на безпечності застосування іПСК, зокрема, в аспекті ризиків розвитку тератом. Однак, попри численні дослідження, багато аспектів застосування стовбурових клітин у лікуванні ГПЕ залишаються недостатньо вивченими. Зокрема, слід провести додаткові дослідження для оцінювання найефективніших шляхів введення стовбурових клітин і визначити оптимальні умови для їхнього застосування в клінічній практиці.

Попри значний прогрес у вивченні терапевтичного потенціалу стовбурових клітин, на сьогодні існує низка нерозв'язаних проблем, що обумовлює потребу проведення подальших досліджень. Однією з основних проблем є оптимізація методів введення стовбурових клітин, що забезпечує їхню максимальну ефективність при мінімальних ризиках. Крім того, питання безпечності, зокрема, утворення тератом, потребує додаткового дослідження, щоб уникнути небажаних наслідків.

Дослідження спрямоване на вирішення актуальних проблем, пов'язаних із застосуванням стовбурових клітин для лікування ГПЕ, зокрема, оцінювання ефективності й безпечності різних типів стовбурових клітин і шляхів їхнього введення, а також визначення механізмів їхньої дії в контексті нейрорегенерації та зменшення запалення в мозку новонароджених.

Мета дослідження – оцінити ефективність стовбурових клітин (мезенхімальних, індукованих плюрипотентних і нейральних) для лікування ГПЕ новонароджених; визначити оптимальні методи трансплантації; вивчити механізми їхнього впливу на нейрорегенерацію і відновлення функцій головного мозку.

Завдання:

1. Оцінювання терапевтичного потенціалу МСК у лікуванні ГПЕ та визначення їхнього впливу на зменшення запалення і поліпшення нейрорегенерації.
2. Дослідження можливості застосування іПСК для відновлення функцій мозку новонароджених після ГПЕ, а також вивчення пов'язаних із цим ризиків, зокрема, утворення тератом.
3. Оцінювання ефективності НСК у поліпшенні моторних функцій новонароджених щурів після ГПЕ і механізмів їхнього впливу на нейропластичність.
4. Визначення оптимальних шляхів введення стовбурових клітин (внутрішньовенне, інтрацеребровентрикулярне, інтраназальне) і вивчення їхнього впливу на ефективність терапії ГПЕ новонароджених.

Огляд зосереджено на детальному описі процесу пошуку, відбору, аналізу і синтезу наукових статей, що стосуються лікування енцефалопатії новонароджених за допомогою стовбурових клітин. Основним стандартом, на який спиралися під час виконання роботи, є методологія PRISMA [13], що дає змогу забезпечити систематичність і прозорість у проведенні оглядів літератури.

Для пошуку відповідних джерел використано кілька великих міжнародних баз даних: Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE та Global Health. У кожній із цих баз проведено пошук наукових статей, опублікованих у період 2010–2024 рр., що відповідають тематиці дослідження. Пошукові запити сформовано за допомогою ключових слів і фраз. Для уточнення результатів застосовано оператори Boolean,

зокрема, AND для комбінування понять, OR для розширення пошуку синонімічними термінами та NOT для виключення нерелевантних тем. Додатково використано фільтри для вилучення нерезцензованих джерел і обмеження вибірки лише статтями, написаними англійською мовою.

Процес відбору джерел проведено поетапно. Спершу виконано скринінг за назвами і анотаціями, у ході якого з 424 знайдених записів відібрано 126 статей, що відповідають критеріям пошуку. Після детального перегляду повних текстів до остаточної вибірки внесено 50 статей, які повністю відповідають критеріям залучення. Статті, що не відповідають тематиці дослідження, або такі, що мають загальний характер і не торкаються терапії стовбуровими клітинами, вилучено з подальшого розгляду. На другому етапі проаналізовано повні тексти статей, відібраних після первинного скринінгу. У цей момент оцінено релевантність кожного дослідження з огляду на його зміст і методологічну якість. Для цього використано стандартизовані інструменти, зокрема, шкалу CASP, яка дає змогу оцінити надійність досліджень за такими критеріями, як чіткість методології, наявність контрольних груп, опис методів статистичного аналізу тощо. На третьому етапі проведено синтезацію інформації з відібраних джерел із використанням спеціально розроблених таблиць, у яких зазначено ключові характеристики досліджень, зокрема, типи застосованих стовбурових клітин, опис механізмів їхньої дії, результати лікування, а також побічні ефекти або ускладнення.

Критерії залучення джерел до огляду чітко визначено і документовано. До аналізу залучено статті, які містять дані про застосування стовбурових клітин у лікуванні енцефалопатії новонароджених, а також клінічні та експериментальні дослідження, які оцінюють ефективність і безпеку цього підходу. Особливу увагу приділено дослідженням, у яких використано МСК, іПСК і НСК. Також розглянуто статті, що містять детальний опис протоколів трансплантації клітин та їхнього впливу на нейропротекцію, нейрогенез і регенерацію мозкових тканин. Вилучено статті, що не відповідають цим критеріям, наприклад, дослідження з іншими видами клітинної терапії, що не включають стовбурові клітини, або такі, що мають значні методологічні недоліки.

Для аналізу і систематизації отриманих даних створено електронну базу, у якій зафіксовано всі

релевантні статті разом із характеристиками досліджень. У процесі синтезу інформації особливу увагу приділено порівнянню ефективності різних типів стовбурових клітин у лікуванні енцефалопатії, аналізу тривалості терапевтичного ефекту, а також оцінюванню довгострокових наслідків терапії. Усі етапи відбору, у т.ч. деталі пошукової стратегії, оцінювання якості та критерії залучення й вилучення, задокументовано згідно з принципами PRISMA, що дало змогу забезпечити прозорість методології та її реплікабельність.

Стовбурові клітини є унікальним типом клітин із незвичайними властивостями, які дають змогу їм підтримувати гомеостаз організму, відновлювати пошкоджені тканини і брати участь у процесах регенерації. Вони мають здатність до самовідновлення і диференціації, що дає змогу їм ставати різноманітними типами клітин, необхідними для функціонування організму. Стовбурові клітини є важливою частиною тканин і органів, беручи участь в їхньому підтримуванні та оновленні [32]. Оскільки стовбурові клітини можуть безкінечно ділитися, вони є основою для розвитку різних типів клітин у багатьох органах і системах організму, що надає їм критичне значення для регенеративної медицини та клітинної терапії.

Стовбурові клітини розташовані в різних органах, але їхня концентрація варіює. У дорослих вони зберігаються в кістковому мозку, шкірі, кишечнику і мозку, де беруть участь у нейрогенезі. В ембріональному періоді вони наявні майже у всіх тканинах, маючи здатність до необмеженого самовідновлення і диференціації [48]. Гістологічно ці клітини відзначаються морфологічною пластичністю, мають велике ядро і малий обсяг цитоплазми. Поверхневі рецептори забезпечують їм взаємодію із середовищем, що дає змогу підтримувати недиференційований стан або ініціювати спеціалізацію. Вони можуть бути тотипотентними (диференціюватися у всі типи клітин) або плюрипотентними (утворювати майже всі клітини організму) [15].

Фізіологічно стовбурові клітини мають здатність до двох основних процесів: самовідновлення і диференціації. Самовідновлення дає змогу клітині ділитися, утворюючи нові клітини, які зберігають початкові властивості стовбурових клітин, отже, підтримуючи популяцію стовбурових клітин в організмі [8]. Наприклад, у мозку вони диференціюються в нейрони або астроцити, а в кістковому мозку – у клітини крові [44]. Біо-

хімічно активність стовбурових клітин визначається сигнальними шляхами, що контролюють самовідновлення і диференціацію. Транскрипційні фактори Oct4, Sox2, Nanog підтримують плюрипотентність, тоді як Wnt, Notch, Hedgehog регулюють вибір розвитку клітини. Фактори росту (NGF, EGF, FGF) відіграють ключову роль у регулюванні цих процесів [22].

Стовбурові клітини, такі як МСК, іПСК і НСК, є важливими компонентами стовбурової клітинної терапії, зокрема, у контексті відновлення пошкоджених тканин і лікування різноманітних захворювань. Кожен із цих типів клітин має унікальні анатомічні, гістологічні, фізіологічні і біохімічні характеристики, що впливають на їхні можливості для клінічного застосування.

Мезенхімальні стовбурові клітини мають фундаментальні характеристики для відновлення пошкоджених тканин. Вони є багатообіцяючими для терапії таких захворювань, як остеоартрит, травми спинного мозку, кардіологічні патології та інші захворювань, пов'язані з ушкодженнями мезенхімальних тканин, зокрема, кісток, хрящів і жирової тканини. МСК виділяються з різних тканин, у т.ч. кісткового мозку, пуповини, жирових тканин і зубів [18]. Гістологічно МСК зазвичай мають веретеноподібну або округлу форму, з малим співвідношенням цитоплазми до ядра. Біохімічно МСК активують важливі сигнальні шляхи, зокрема, Wnt/ β -катенін, які сприяють їхній здатності до диференціації в клітини кісток, хрящів або жирової тканини. Вони також мають імуномодуляторну активність, що дає змогу застосовувати їх у терапії запальних захворювань або як антимікробних агентів [50].

Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини, зокрема, отримані шляхом перепрограмування соматичних клітин завдяки введенню транскрипційних чинників, є важливим досягненням у галузі клітинної терапії. Перетворення соматичних клітин у плюрипотентні дає змогу отримати клітини, здатні до диференціації в будь-який тип клітин організму. іПСК мають потенціал у лікуванні широкого спектра захворювань, зокрема, нейродегенеративних розладів, серцево-судинних захворювань, онкологічних патологій та інших станів, що потребують заміни пошкоджених клітин [1]. Гістологічно іПСК мають розмір, характерний для плюрипотентних клітин, із великим ядром і низьким співвідношенням цитоплазми до ядра. Клітини зберігають властивості

плюрипотентності протягом тривалого часу, завдяки чому вони здатні утворювати органіди – мініатюрні моделі органів, що дає змогу вивчати їх у лабораторних умовах. Однією з важливих характеристик іПСК є високий рівень транскрипційних факторів, таких як Oct4, Sox2, Klf4 і c-Мус, що регулюють їхню здатність до підтримання плюрипотентності [9].

Нейральні стовбурові клітини є специфічним типом стовбурових клітин, що локалізуються в центральній нервовій системі, зокрема, у субвентрикулярних зонах і гіпокампі. Вони відіграють важливу роль у нейрогенезі – процесі утворення нових нейронів, а також можуть диференціюватися в астроцити та олігодендроцити. НСК здатні до довготривалої проліферації і самовідновлення, що робить їх важливими для регенерації нервової тканини в умовах травм або нейродегенеративних захворювань [25]. Гістологічно НСК характеризуються великою кількістю цитоплазми і відносно великим ядром, що є ознакою їхньої високої проліферативної здатності. Клітини НСК мають поверхневі маркери, такі як Nestin, Sox2, які використовуються для їхньої ідентифікації та відрізнення від інших типів стовбурових клітин. Біохімічно НСК регулюються важливими сигнальними шляхами, такими як Notch, Wnt, FGF, що визначають їхню здатність до проліферації і диференціації. Проте варіативність цих процесів може бути зумовлена зовнішніми умовами, зокрема, середовищем культури, віковими категоріями і типами тканин, у яких НСК локалізуються. Крім того, НСК показують здатність до хеморецепції, що дає змогу направляти їх до вогнищ ушкоджень у тканинах, зокрема, після інсультів або травм спинного мозку [39].

Результати проведеного дослідження підкреслюють значний терапевтичний потенціал стовбурових клітин у лікуванні ГІЄ новонароджених, що пояснюється їхньою здатністю ініціювати регенерацію пошкоджених тканин, регулювати запальні процеси і сприяти відновленню нейрональних функцій. Унікальні властивості стовбурових клітин, зокрема, їхня пластичність, здатність до самовідновлення і секреція біоактивних молекул, роблять їх надзвичайно перспективними для терапії неврологічних розладів [35]. Зокрема, МСК виявляють значну ефективність завдяки здатності до імуномодуляції, зниження рівня прозапальних цитокінів, таких як TNF- α та IL-6, а також стимуляції нейрогенезу через секрецію факторів росту,

зокрема, BDNF (brain-derived neurotrophic factor) і VEGF (vascular endothelial growth factor). Ці механізми сприяють зменшенню обсягу ураження мозкової тканини та відновленню порушених нейрональних зв'язків [47]. МСК, отримані з пуповинної крові та кісткового мозку, є одними з найбільш досліджених типів стовбурових клітин для лікування ГІЄ. В експериментальних моделях показано, що трансплантація МСК знижує рівень апоптозу нейронів і сприяє активації нейропротективних шляхів, зокрема, PI3K/АКТ і MAPK, що забезпечує збереження нейрональної функції навіть після значної ішемії, що демонструють X.L. Fan та співавт. [14].

Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини привертають увагу своєю здатністю до багатолінійної диференціації, що дає змогу отримувати спеціалізовані клітини, такі як нейрони, астроцити й олігодендроцити. Проте їхнє клінічне застосування обмежується ризиками пухлиногенезу, що виникають через неповну диференціацію, а також етичними питаннями, пов'язаними з процесом їхнього отримання. Нещодавні дослідження спрямовані на удосконалення технологій спрямованої диференціації та підвищення безпечності їхнього використання. Наприклад, впровадження CRISPR-Cas9 для генетичної модифікації іПСК для зниження пухлиногенних ризиків відкриває нові горизонти в їхньому застосуванні, що демонструють у своєму дослідженні M. Chehelgerdi та співавт. [5].

Вибір способу введення стовбурових клітин відіграє ключову роль у визначенні терапевтичної ефективності, оскільки впливає на їхню здатність досягати уражених ділянок мозку та взаємодіяти з локальними клітинними і молекулярними процесами. Внутрішньовенний шлях введення залишається найбезпечнішим і технічно нескладним методом, особливо для новонароджених із нестабільним станом, оскільки він мінімізує ризик інвазивних ускладнень. Проте цей метод має обмеження, пов'язані з недостатньою специфічністю доставки клітин до зони ураження, що може бути спричинене розподілом клітин у периферичних органах, таких як печінка і легені. Дослідження F. Siddiqi та співавт. [40] свідчать, що лише незначна кількість введених клітин досягає мозкової тканини через системну циркуляцію, що може знижувати загальну ефективність терапії.

Інтрацеребровентрикулярний шлях введення забезпечує безпосереднє потрапляння стовбуро-

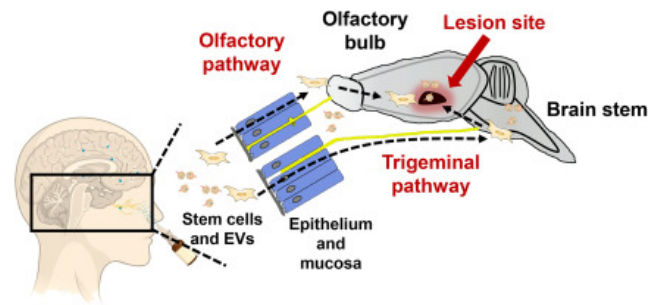


Рис. 1. Інтраназальний метод доставки стовбурових клітин [24]

вих клітин до уражених зон мозку, що дає змогу подолати низький рівень міграції, характерний для внутрішньовенного методу. Цей інвазивний підхід є особливо ефективним у випадках тяжких уражень, оскільки забезпечує високу концентрацію клітин у пошкодженій ділянці, сприяючи активації нейрорегенеративних процесів. Водночас його застосування обмежується через ризик інфекцій і технічну складність процедури, що потребує спеціалізованого обладнання і досвідченого персоналу [27].

Інтраназальний метод доставки клітин (рис. 1) привертає дедалі більше уваги завдяки можливості подолання гематоенцефалічного бар'єру, який традиційно ускладнює транспортування клітин і молекул у центральну нервову систему. Цей метод базується на використанні нюхового епітелію як природного «входу» до мозку. Експериментальні дослідження S. Gänger та співавт. [16] свідчать, що інтраназальна доставка забезпечує не лише високу концентрацію клітин у мозку, але й уникає системних ускладнень, таких як імунна відповідь або затримка клітин у периферичних органах.

Додатковими чинниками, які значно впливають на ефективність нейрорегенерації, є вік новонароджених, ступінь тяжкості пошкодження мозкової тканини, час початку терапії та її поєднання з іншими методами лікування. Доведено, що раннє введення стовбурових клітин, особливо в перші 24–48 годин після гіпоксично-ішемічного інциденту, забезпечує мінімізацію вторинних ушкоджень тканин, таких як оксидативний стрес і запальна реакція. Це пов'язано з активацією механізмів нейропротекції, зокрема, зниженням рівня апоптозу нейронів і стабілізацією клітинних мембран, про що свідчать S.A. Mitsialis та співавт. [28].

Поєднання стовбурової терапії з терапевтичною гіпотермією відкриває нові перспективи в лікуванні ГІЄ. Гіпотермія знижує метаболічну ак-

тивність мозкових клітин, зменшуючи ризик вторинного ушкодження, що створює сприятливе середовище для виживання трансплантованих клітин. Останні клінічні дослідження D. Wang та співавт. [46] показують синергічний ефект цієї комбінації, який проявляється в значному поліпшенні неврологічних результатів, зменшенні об'єму некротизованих тканин і відновленні когнітивних функцій.

Сучасні дослідження з лікування ГІЕ новонароджених зосереджені на МСК через їхній багатогранний терапевтичний потенціал. Отримані з різних джерел МСК проявляють високу проти-запальну, антиоксидантну і нейропротекторну активність, що робить їх перспективними для терапії нейродегенеративних патологій. R. Zhang та співавт. [49] свідчать, що трансплантація МСК у щурів із моделлю ГІЕ значно знижує рівень прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6), запобігаючи порушенню гематоенцефалічного бар'єра. Також відзначено підвищення експресії BDNF, який сприяє виживанню нейронів, росту аксонів і дендритів, а також інтеграції нових клітин у нейронні мережі.

Мезенхімальні стовбурові клітини діють переважно через паракринний механізм, виділяючи фактори росту (VEGF, EGF, IGF-1), цитокіни та інші біоактивні молекули, які стимулюють ендогенну регенерацію. Хоча МСК не обов'язково диференціюються в нейрони, вони активують гліальні клітини та підтримують регенерацію за рахунок зменшення апоптозу і стабілізації мітохондріального метаболізму в ушкоджених клітинах. Це підтверджено дослідженням Y. Maeda та співавт. [26], яке свідчить, що трансплантація МСК, отриманих із черепної кістки щурів, поліпшує рухову функцію та електрофізіологічне відновлення після травми спинного мозку. За 4 тижні після трансплантації спостерігається зменшення коефіцієнта порожнин та придушення експресії прозапальних цитокінів, що свідчить про ефективність МСК у лікуванні травм спинного мозку.

Додаткові дані підтверджують можливість використання МСК для корегування метаболічних та оксидативних порушень. Зокрема, у дослідженнях Q. Guo та співавт. [17] показано, що введення МСК знижує рівень реактивних кисневих радикалів у тканинах мозку, поліпшуючи функцію мітохондрій і забезпечуючи клітини необхідною енергією. Крім того, інше дослідження J. Isaković та співавт. [20] підтверджує, що тран-

сплантація МСК сприяє зниженню ступеня неврологічних порушень, спричинених ішемічним ураженням мозку, і зменшенню площі ураження на МРТ. Це важливо для лікування ГІЕ, де масштаби вторинних пошкоджень визначають тяжкість довгострокових наслідків.

Значний акцент у дослідженнях також робиться на безпечності застосування МСК. У напрацюваннях W. Chen та співавт. [6] доведено, що МСК мають низький ризик імунологічних реакцій завдяки їхній низькій імуногенності. Їхня здатність до самовідновлення і відсутність канцерогенності робить їх привабливими для клінічного застосування.

Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини є перспективним інструментом у відновленні функцій мозку після ГІЕ завдяки їхній унікальній здатності до диференціації в різні типи клітин, у т.ч. нейрони. Основна перевага іПСК полягає в можливості отримання клітин від самого пацієнта, що знижує ризик імунного відторгнення і забезпечує індивідуалізований підхід до терапії. Дослідженням M.J. Chau та співавт. [3] показано, що трансплантація іПСК у щурів після перинатального інсульту сприяє поліпшенню сенсомоторних функцій і відновленню тканин. Зокрема, покращується навчання та пам'ять, що свідчить про високий терапевтичний потенціал іПСК у лікуванні нейродегенеративних станів. Відновлення нейронних зв'язків, на думку авторів, зумовлено не лише здатністю іПСК до нейрональної диференціації, але й їхнім паракринним ефектом, який стимулює ендогенну регенерацію.

Попри значний потенціал, клінічне застосування іПСК пов'язане зі значними викликами, основним з яких є ризик утворення тератом. Це пухлини, що виникають через неконтрольовану диференціацію іПСК і можуть включати різні типи тканин. За даними M.M.El Khatib та співавт. [12], у 90% випадків трансплантація клітин-попередників, отриманих з іПСК, призводить до утворення інвазивних пухлин, що створює серйозну загрозу безпеці пацієнтів. Ризик розвитку тератом, а також генетична нестабільність іПСК, яку підтверджено дослідженням M.D.C. Ortuño-Costela та співавт. [30], обмежують їхнє застосування в клінічній практиці. Генетичні зміни, що виникають під час репрограмування соматичних клітин у іПСК, можуть підвищувати їхній канцерогенний потенціал, ставлячи під сумнів довгострокову безпеку таких клітинних терапій.

Щоб мінімізувати ризики, актуальними напрямами досліджень є удосконалення методів репрограмування клітин, селекції стабільних популяцій іПСК і диференціювання їх у функціональні нейрони перед трансплантацією. Останні досягнення у сфері генетичного редагування, зокрема, застосування CRISPR/Cas9, можуть стати ключем до зниження генетичної нестабільності іПСК і підвищення їхньої безпечності [7]. Крім того, досліджуються альтернативні підходи, такі як трансплантація продуктів секреції іПСК, у т.ч. екзосом (рис. 2) і фактори росту, які забезпечують паракринний ефект без потреби введення самих клітин.

Генетичні аномалії, що виникають у іПСК під час репрограмування та диференціації, створюють серйозні виклики для клінічного застосування. Основні ризики пов'язані з підвищеною ймовірністю мутацій, що можуть призводити до утворення пухлин, таких як тератоми, а також до інших небажаних ефектів, у т.ч. відторгнення клітин або запуск аутоімунних реакцій. Для вирішення цих проблем важливо вдосконалити технології культивування іПСК, забезпечивши стабільність їхнього геному. Одним із перспективних напрямів є впровадження методів глибокого геномного секвенування для моніторингу мутацій у реальному часі, що дає змогу своєчасно виявляти та усувати клітини з потенційними аномаліями. Цей підхід допомагає мінімізувати ризики генетичної нестабільності ще на етапі підготовки клітин до трансплантації [34]. Окрім генетичного моніторингу, важливим є розроблення безпечних протоколів диференціації клітин. Включення специфічних інгібіторів, що запобігають неконтрольованій проліферації клітин, може значно знизити ризик утворення тератом. Для підвищення ефективності трансплантації досліджуються нові біоматеріали та 3D-матриці, які забезпечують більш контрольований ріст і диференціацію іПСК у цільові клітини. Ще одним напрямом є розроблення імунomodуючих стратегій, які дають змогу знизити ризик відторгнення трансплантованих клітин. Зокрема, створення алогенних іПСК-банків, де клітини генетично редагуються для зниження імуногенності, може сприяти безпечнішому застосуванню іПСК у клініці. Застосування CRISPR/Cas9 для корекції мутацій або стабілізації геному клітин перед трансплантацією також є перспективним підходом [21].

Нейральні стовбурові клітини є унікальним терапевтичним ресурсом завдяки їхній здатності до

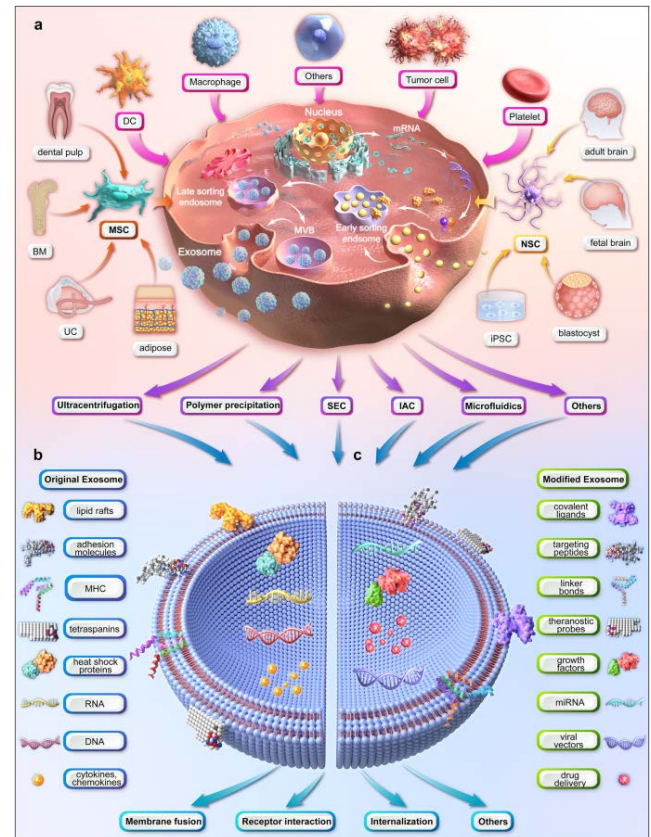


Рис. 2. Схематичне зображення ключових етапів екзосомної терапії: а – процес вироблення та очищення екзосом (на прикладі мультипотентних стовбурових клітин, таких як МСК і НСК); б – склад природних екзосом; в – методи модифікації екзосом [41]

диференціації у всі основні типи клітин центральної нервової системи, у т.ч. нейрони, астроцити та олігодендроцити. Ця властивість робить НСК ключовим інструментом у нейрорегенерації після пошкоджень мозку, спричинених ГПЕ. Їхня трансплантація забезпечує як структурне відновлення, так і функціональну компенсацію нейродегенеративних змін. Дослідження К. Qian та співавт. [33] свідчить, що введення НСК новонародженим щурам із ГПЕ поліпшує моторні функції, зокрема, покращує рухову активність на 0,73 стандартних середніх відмінностей. Автори вказують, що такий ефект пов'язаний зі здатністю НСК інтегруватися в уражену мозкову тканину та підтримувати відновлення нервових зв'язків. Ці процеси стимулюються за рахунок активації механізмів нейропластичності, які сприяють утворенню нових синапсів і посиленню міжнейронної комунікації. Крім заміщення пошкоджених клітин, НСК виділяють біоактивні молекули, такі як нейротрофічні чинники, що сприяють зниженню запалення та оксидативного стресу, які є ключовими патогенетичними

Таблиця

Порівняльна характеристика типів стовбурових клітин для лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії

Тип стовбурових клітин	Переваги	Механізми дії	Недоліки/Ризики	Клінічний потенціал
Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК)	– Протизапальні властивості. – Стимуляція нейротрофічного фактора мозку (BDNF). – Поліпшення когнітивних функцій. – Низька імуногенність	– Виділення факторів росту (VEGF, EGF, IGF-1). – Стабілізація мітохондріального метаболізму. – Паракринний ефект	– Обмежена здатність до диференціації в нейрони	– Поліпшення когнітивних функцій на 60%. – Зменшення площі ураження на MPT
Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (іПСК)	– Універсальна диференціація, включаючи нейрони. – Індивідуалізований підхід (отримання клітин від пацієнта)	– Відновлення нейронних зв'язків. – Паракринний ефект (стимуляція ендогенної регенерації)	– Ризик тератом (5% випадків). – Генетична нестабільність. – Канцерогенний потенціал	– Покращення навчання та пам'яті. – Потреба в удосконаленні методів генетичного редагування
Нейрональні стовбурові клітини (НСК)	– Здатність до диференціації в нейрони, астроцити, олігодендроцити. – Протизапальні властивості	– Заміщення пошкоджених клітин – Стимуляція нейропластичності. – Виділення нейротрофічних чинників	– Обмежений у часі ефект. – Складність інтеграції клітин у мозкову структуру	– Зменшення рухових дефіцитів на 40%. – Зниження рівня TNF-α і IL-6

ми механізмами пошкодження мозкової тканини при ГІЕ. Дослідження X. Du та співавт. [10] показує, що трансплантація НСК у модель травми спинного мозку щурів значно поліпшує моторні функції, зокрема, покращує координацію кінцівок. Автори зазначають, що трансплантація НСК сприяє значному зменшенню рівнів прозапальних цитокінів, таких як TNF- α і IL-6, що підтверджує їхні протизапальні властивості.

Механізми дії НСК включають активацію ендогенних процесів нейропластичності, які відіграють вирішальну роль у відновленні пошкоджених нейрональних мереж. Одним з основних механізмів є стимуляція росту нових нейрональних зв'язків, що відновлюють функціональну інтеграцію між різними структурами мозку. Також НСК сприяють зміцненню синаптичних контактів, забезпечуючи ефективніше передавання сигналів, і активують процеси відновлення нейронних ланцюгів, порушених через ішемічно-гіпоксичні ушкодження. Ці ефекти є ключовими для поліпшення когнітивних функцій і моторної активності, які часто страждають у пацієнтів із ГІЕ. Проте, як зазначено в дослідженні E. Cecerska-Nerys та співавт. [2], терапевтичний ефект НСК є обмеженим у часі. Зокрема, поліпшення функціональних показників зберігається лише протягом перших шести місяців після трансплантації, після чого ефективність починає поступово знижуватися. Цей факт вказує на необхідність розроблення комбінованих терапевтичних стратегій, які дають змогу подовжити і стабілізувати позитивні ефекти.

Вибір оптимального типу стовбурових клітин для лікування ГІЕ (табл.) значною мірою залежить від тривалості терапевтичного ефекту і механізмів дії клітин. Мезенхімальні стовбурові клітини МСК демонструють значну перевагу в контексті тривалості ефективності терапії. Дослідження M.R. Tesiye та співавт. [42] свідчать, що МСК мають значний потенціал у терапії епілепсії, оскільки здатні диференціюватися в різні типи клітин, досягати пошкоджених тканин і вивільняти біологічно активні молекули з протизапальними і регенеративними властивостями. Ці характеристики роблять МСК перспективним інструментом для лікування епілепсії, стійкої до антиконвульсантів, однак потребують подальших досліджень щодо їхньої взаємодії з такими препаратами.

На противагу цьому, трансплантація НСК забезпечує лише короткостроковий ефект. Як зазначають B. Holvoet та співавт. [19], за кілька місяців після трансплантації ефективність НСК поступово зменшується, що може бути зумовлене вичерпанням їхнього регенеративного потенціалу або недостатньою інтеграцією трансплантованих клітин у тканини мозку. Це робить НСК менш ефективними в довготривалій перспективі порівняно з МСК.

Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини мають значний терапевтичний потенціал завдяки здатності диференціюватися у всі типи клітин, проте їхнє клінічне застосування обмежене генетичною нестабільністю. Під час індукції або диференціації можливі мутації, що можуть спричинити пухлинний ріст, зокрема, формування тератом. Це

становить серйозний ризик для пацієнтів із ГІЕ, які вже мають підвищений ризик ускладнень. Генотипна нестабільність іПСК може активувати онкогенні механізми, наприклад, порушення регуляції клітинного циклу або інактивацію супресорів пухлин. Отже, без ретельного моніторингу та контролю генетичної стабільності їхнє клінічне застосування залишається проблематичним.

Розбіжності в результатах підкреслюють необхідність подальших досліджень для детальнішого вивчення механізмів дії стовбурових клітин і для визначення оптимальних умов їхнього клінічного застосування. Додаткові методи, такі як нейротрофічні фактори чи фармакологічні препарати, можуть бути необхідними для підтримання ефекту і досягнення стійкої ремісії.

Висновки

Мезенхімальні стовбурові клітини проявляють здатність зменшувати запальні процеси в мозку, що є ключовим механізмом у лікуванні ГІЕ; сприяють поліпшенню нейрорегенерації, що підтвер-

джує їхню ефективність у відновленні пошкоджених тканин.

Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини є перспективними у відновленні мозкових функцій, однак із ризиком утворення тератом, що потребує подальших досліджень для забезпечення безпечності цього підходу.

Нейральні стовбурові клітини показують виразну ефективність у поліпшенні моторних функцій у новонароджених щурів, виявляючи значне збільшення нейропластичності. Це вказує на потенціал НСК для відновлення не лише функціональних, але й структурних характеристик мозку після ГІЕ.

Оцінювання різних шляхів введення стовбурових клітин (внутрішньовенне, інтрацеребровентрикулярне, інтраназальне) показує найкращі результати в інтрацеребровентрикулярному введенні, що забезпечує максимальну концентрацію клітин у мозку і дає змогу досягти вищої ефективності терапії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aboul-Soud MA, Alzahrani AJ, Mahmoud A. (2021). Induced pluripotent stem cells (iPSCs)-roles in regenerative therapies, disease modelling and drug screening. *Cells*. 10(9): 2319. doi: 10.3390/cells10092319.
2. Cecerska-Heryć E, Pękała M, Serwin N, Gliźniewicz M, Grygorcewicz B, Michalczyk A et al. (2023). The Use of Stem Cells as a Potential Treatment Method for Selected Neurodegenerative Diseases: Review. *Cell Mol Neurobiol*. 43(6): 2643-2673. doi: 10.1007/s10571-023-01344-6.
3. Chau MJ, Deveau TC, Song M, Gu X, Chen D, Wei L. (2014). iPSC Transplantation increases regeneration and functional recovery after ischemic stroke in neonatal rats. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*. 32(12): 3075-3087. doi: 10.1002/stem.1802.
4. Chehelgerdi M, Behdarvand Dehkordi F, Chehelgerdi M, Kabiri H Salehian-Dehkordi H, Abdolvand M et al. (2023). Exploring the promising potential of induced pluripotent stem cells in cancer research and therapy. *Mol Cancer*. 22(1): 189. doi: 10.1186/s12943-023-01873-0.
5. Chehelgerdi M, Chehelgerdi M, Khorramian-Ghahfarokhi M, Shafieizadeh M, Mahmoudi E, Eskandari F et al. (2024). Comprehensive review of CRISPR-based gene editing: mechanisms, challenges, and applications in cancer therapy. *Mol Cancer*. 23(1): 9. doi: 10.1186/s12943-023-01925-5.
6. Chen W, Lv L, Chen N, Cui E. (2023). Immunogenicity of mesenchymal stromal/stem cells. *Scand J Immunol*. 97(6): e13267. doi: 10.1111/sji.13267.
7. Chen X, Du J, Yun S, Xue C, Yao Y, Rao S. (2024). Recent advances in CRISPR-Cas9-based genome insertion technologies. *Mol Ther Nucleic Acids*. 35(1): 102138. doi: 10.1016/j.omtn.2024.102138.
8. Chen Y, Qu B, Zheng K, Liu Y, Lu L, Zhang X. (2024). Global research landscape and trends of cancer stem cells from 1997 to 2023: A bibliometric analysis. *Medicine*. 103(20): e38125. doi: 10.1097/MD.00000000000038125.
9. Déjosez M, Marin A, Hughes GM, Morales AE, Godoy-Parejo C, Gray JL et al. (2023). Bat pluripotent stem cells reveal unusual entanglement between host and viruses. *Cell*. 186(5): 957-974. e28. doi: 10.1016/j.cell.2023.01.011.
10. Du X, Kong D, Guo R, Liu B, He J, Zhang J et al. (2024). Combined transplantation of hiPSC-NSC and hMSC ameliorated neuroinflammation and promoted neuroregeneration in acute spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther*. 15(1): 67. doi: 10.1186/s13287-024-03655-x.
11. Edoigiawerie S, Henry J, Issa N, David H. (2024). A systematic review of EEG and MRI features for predicting long-term neurological outcomes in cooled neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Cureus*. 16(10): e71431. doi: 10.7759/cureus.71431.
12. El Khatib MM, Ohmine S, Jacobus EJ, Tonne JM, Morsy SG, Holditch SJ et al. (2016). Tumor-Free Transplantation of Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Progeny for Customized Islet Regeneration. *Stem Cells Transl Med*. 5(5): 694-702. doi: 10.5966/sctm.2015-0017.
13. Elsmann EB, Baba A, Offringa M, PRISMA-COSMIN Steering Committee. (2024). PRISMA-COSMIN 2024: New guidance aimed to enhance the reporting quality of systematic reviews of outcome measurement instruments. *Int J Nurs Stud*. 160: 104880. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2024.104880.
14. Fan XL, Zhang Y, Li X, Fu QL. (2020). Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Life Sci*. 77(14): 2771-2794. doi: 10.1007/s00018-020-03454-6.
15. Fuchs E, Blau HM. (2020). Tissue stem cells: architects of their niches. *Cell Stem Cell*. 27(4): 532-556. doi: 10.1016/j.stem.2020.09.011.
16. Gänger S, Schindowski K. (2018). Tailoring formulations for intranasal nose-to-brain delivery: a review on architecture, physico-chemical characteristics and mucociliary clearance of the nasal olfactory mucosa. *Pharmaceutics*. 10(3): 116. doi: 10.3390/pharmaceutics10030116.
17. Guo Q, Zhai Q, Ji P. (2024). The Role of Mitochondrial Homeostasis in Mesenchymal Stem Cell Therapy-Potential Implications in the Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Pharmaceutics (Basel)*. 17(10): 1297. doi: 10.3390/ph17101297.
18. Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. (2019). Mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Cells*. 8(8): 886. doi: 10.3390/cells8080886.

REVIEWS

19. Holvoet B, De Waele L, Quattrocchi M, Gheysens O, Sampaolese M, Verfaillie CM et al. (2016). Increased Understanding of Stem Cell Behavior in Neurodegenerative and Neuromuscular Disorders by Use of Noninvasive Cell Imaging. *Stem Cells Int.* 2016: 6235687. doi: 10.1155/2016/6235687.
20. Isaković J, Šerac K, Barišić B, Mitrečić D. (2023). Mesenchymal stem cell therapy for neurological disorders: The light or the dark side of the force?. *Front Bioeng Biotechnol.* 11:1139359. doi: 10.3389/fbioe.2023.1139359.
21. Kharbikar BN, Mohindra P, Desai TA. (2022). Biomaterials to enhance stem cell transplantation. *Cell Stem Cell.* 29(5): 692-721. doi: 10.1016/j.stem.2022.04.002.
22. Kumar V, Vashishta M, Kong L, Wu X, Lu JJ, Guha C, Dwarkanath BS. (2021). The role of Notch, Hedgehog, and Wnt signaling pathways in the resistance of tumors to anticancer therapies. *Front Cell Dev Biol.* 9: 650772. doi: 10.3389/fcell.2021.650772.
23. Li F, Zhang K, Liu H, Yang T, Xiao DJ, Wang YS. (2020). The neuroprotective effect of mesenchymal stem cells is mediated through inhibition of apoptosis in hypoxic ischemic injury. *World J Pediatr.* 16(2):193–200. doi: 10.1007/s12519-019-00310-x.
24. Li Y, Wu H, Jiang X, Dong Y, Zheng J, Gao J. (2022). New idea to promote the clinical applications of stem cells or their extracellular vesicles in central nervous system disorders: combining with intranasal delivery. *Acta Pharm Sin B.* 12(8): 3215-3232. doi: 10.1016/j.apsb.2022.04.001.
25. Llorente V, Velarde P, Desco M, Gómez-Gaviro MV. (2022). Current understanding of the neural stem cell niches. *Cells.* 11(19): 3002. doi: 10.3390/cells11193002.
26. Maeda Y, Otsuka T, Takeda M, Okazaki T, Shimizu K, Kuwabara M et al. (2021). Transplantation of rat cranial bone-derived mesenchymal stem cells promotes functional recovery in rats with spinal cord injury. *Sci Rep.* 11(1): 21907. doi: 10.1038/s41598-021-01490-1.
27. Maric DM, Velickic G, Maric DL, Supic G, Vojvodic D, Petric V et al. (2022). Stem cell homing in intrathecal applications and inspirations for improvement paths. *Int J Mol Sci.* 23(8): 4290. doi: 10.3390/ijms23084290.
28. Mitsialis SA, Kourembanas S. (2016). Stem cell-based therapies for the newborn lung and brain: possibilities and challenges. *Semin Perinatol.* 40(3): 138-151. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.002.
29. Mousaei Ghasroldasht M, Seok J, Park HS, Liakath Ali FB, Al-Hendy A. (2022). Stem cell therapy: From idea to clinical practice. *Int J Mol Sci.* 23(5): 2850. doi: 10.3390/ijms23052850.
30. Ortuño-Costela MDC, Cerrada V, García-López M, Gallardo ME. (2019). The Challenge of Bringing iPSCs to the Patient. *Int J Mol Sci.* 20(24): 6305. doi: 10.3390/ijms20246305.
31. Ottoboni L, von Wunster B, Martino G. (2020). Therapeutic plasticity of neural stem cells. *Front Neurol.* 11: 148. doi: 10.3389/fneur.2020.00148.
32. Picerno A, Stasi A, Franzin R, Curci C, di Bari I, Gesualdo L et al. (2021). Why stem/progenitor cells lose their regenerative potential. *World J Stem Cells.* 13(11): 1714-1732. doi: 10.4252/wjsc.v13.i11.1714.
33. Qian K, Xu TY, Wang X, Ma T, Zhang KX, Yang K et al. (2020). Effects of neural stem cell transplantation on the motor function of rats with contusion spinal cord injuries: a meta-analysis. *Neural Regen Res.* 15(4): 748-758. doi: 10.4103/1673-5374.266915.
34. Qin D. (2019). Next-generation sequencing and its clinical application. *Cancer Biol Med.* 16(1): 4-10. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0055.
35. Rahimi Darehbagh R, Seyedoshohadaei SA, Ramezani R, Rezaei N. (2024). Stem cell therapies for neurological disorders: current progress, challenges, and future perspectives. *Eur J Med Res.* 29(1): 386. doi: 10.1186/s40001-024-01987-1.
36. Shahrar RA, Linares GR, Wang Y, Hsueh SC, Wu CC, Chuang DM et al. (2020). Transplantation of mesenchymal stem cells overexpressing fibroblast growth factor 21 facilitates cognitive recovery and enhances neurogenesis in a mouse model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 37(1): 14-26. doi: 10.1089/neu.2019.6422.
37. Shaligram R, Garud BP, Malwade S, Mane SV, Dua J, Bahal M et al. (2024). Risk factors and predictors of outcomes in hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates. *Cureus.* 16(11): e73407. doi: 10.7759/cureus.73407.
38. She HQ, Sun YF, Chen L, Xiao QX, Luo BY, Zhou HS et al. (2023). Current analysis of hypoxic-ischemic encephalopathy research issues and future treatment modalities. *Front Neurosci.* 17: 1136500. doi: 10.3389/fnins.2023.1136500.
39. Shoemaker LD, Kornblum HI. (2016). Neural stem cells (NSCs) and proteomics. *Mol Cell Proteomics.* 15(2): 344-354. doi: 10.1074/mcp.O115.052704.
40. Siddiqi F, Wolfe JH. (2016). Stem cell therapy for the central nervous system in lysosomal storage diseases. *Hum Gene Ther.* 27(10): 749-757. doi: 10.1089/hum.2016.088.
41. Tan F, Li X, Wang Z, Li J, Shahzad K, Zheng J. (2024). Clinical applications of stem cell-derived exosomes. *Signal Transduct Target Ther.* 9(1): 17. doi: 10.1038/s41392-023-01704-0.
42. Tesiye MR, Gol M, Fadardi MR, Kani SNM, Costa AM, Ghasemi-Kasman M et al. (2022). Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Epilepsy and Their Interaction with Antiepileptic Medications. *Cells.* 11(24): 4129. doi: 10.3390/cells11244129.
43. Tetorou K, Sisa C, Iqbal A, Dhillon K, Hristova M. (2021). Current therapies for neonatal hypoxic-ischaemic and infection-sensitized hypoxic-ischaemic brain damage. *Front Synaptic Neurosci.* 13: 709301. doi: 10.3389/fnsyn.2021.709301.
44. Vining KH, Mooney DJ. (2017). Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 18(12): 728-742. doi: 10.1038/nrm.2017.108.
45. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic A, Jovicic N, Arsenijevic N et al. (2018). Ethical and safety issues of stem cell-based therapy. *Int J Med Sci.* 15(1): 36-45. doi: 10.7150/ijms.21666.
46. Wang D, Zhang J. (2015). Effects of hypothermia combined with neural stem cell transplantation on recovery of neurological function in rats with spinal cord injury. *Mol Med Rep.* 11(3): 1759-1767. doi: 10.3892/mmr.2014.2905.
47. Yari H, Mikhailova MV, Mardasi M, Jafarzadehgharehzaad-din M, Shahrokh S, Thangavelu L et al. (2022). Emerging role of mesenchymal stromal cells (MSCs)-derived exosome in neurodegeneration-associated conditions: a groundbreaking cell-free approach. *Stem Cell Res Ther.* 13(1): 423. doi: 10.1186/s13287-022-03122-5.
48. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 10(1): 68. doi: 10.1186/s13287-019-1165-5.
49. Zhang R, Liu Y, Yan K, Chen L, Chen XR, Li P et al. (2013). Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 10: 106. doi: 10.1186/1742-2094-10-106.
50. Zhang X, Xue M, Liu A, Qiu H, Guo F. (2023). Activation of Wnt/ β -catenin p130/E2F4 promotes the differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into type II alveolar epithelial cells through cell cycle arrest. *Exp Ther Med.* 26(1): 330. doi: 10.3892/etm.2023.12029.

Відомості про авторів:

Саврун Тетяна Ігорівна – к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-7345-3225>.
Бедрий Наталія Миколаївна – PhD, неонатолог, педіатр, дитячий невролог ФРМ ПП «ОРТОПЕДЦЕРВІЦЕНТР». Адреса: м. Вінниця, ??? <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57671199300>. <https://orcid.org/0000-0002-3608-5566>.

Музичук Олексій Михайлович – студент 6-го курсу ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-5491-3484>.
 Стаття надійшла до редакції 18.02.2025 р., прийнята до друку 08.04.2025 р.