

Трансплантация стволовых и прогениторных клеток в перспективе для коррекции последствий гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных

П.Н. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², Н.П. Веропотвелян¹, И.В. Гужевская³, Л.А. Жабицкая³, С.А. Журавлева¹

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

³Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

В данный обзор включены результаты исследований механизма терапевтического действия стволовых клеток при церебральных нарушениях у новорожденных.

В обзоре зарубежных публикаций проанализированы различные аспекты клеточной терапии, начиная от типа стволовых клеток и источников их получения. Изучены компоненты, определяющие положительный эффект применительно к терапии гипоксий/ишемий головного мозга.

Показана высокая терапевтическая эффективность клеточных технологий и перспективность их применения в неонатологии. Однако необходимо дальнейшее изучение данной проблемы, направленное на определение всесторонней характеристики типа клеток и их доз, оптимального времени и метода их введения, для наиболее эффективного применения клеточной терапии.

Ключевые слова: стволовые клетки, новорожденные, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, асфиксия.

Перинатальную гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ) активно изучают в последнее десятилетие, что обусловлено увеличением числа острых повреждений мозга, приводящих к различным тяжелым неврологическим нарушениям, в том числе церебральному параличу. Ряд авторов [6, 21, 64] отмечают, что среди наиболее неблагоприятных исходов со стороны нервной системы выделяют детский церебральный паралич, нейросенсорную слепоту, тугоухость, задержку умственного развития, гидроцефалию и эпилепсию.

Несмотря на своевременную диагностику ГИЭ, методы лечения гипоксических повреждений мозга весьма ограничены. На сегодня лечение разделено на нейропротекторное и усиливающее пластичность головного мозга.

Исследования А. Antonov и соавторов, К. Shea, А. Palanisamy [2, 88] свидетельствуют, что нейропротекторное вмешательство способствует предотвращению быстрых патологических каскадов реакций, приводящих к гибели нейронов и других клеток мозга. Данная группа включает в себя такие методы воздействия, как уже доказавший свою эффективность метод гипотермии в клинической практике и, кроме того, фармакотерапия, например, антиоксидантами или антагонистами глутамата.

Но в то же время, сегодня в практике врача существуют эффективные фармакологические нейропротекторы, разрешенные к клиническому использованию. А также, как сообщает J. Perlman [74], нейропротекция эффективна лишь в случае быстрого реагирования на поражение (в течение пер-

вых 6 ч), но, тем не менее, такое временное окно не всегда клинически реализуемо, поскольку гипоксические повреждения не всегда быстро диагностируются. В связи с этим исследователи [10] предлагают срочно рекомендовать препараты представителей второй группы методов терапии, усиливающие пластичность мозга, которые обладают более широким временным лечебным окном.

Таким ярким примером подобной терапевтической стратегии, которая способна приводить к восстановлению нервной ткани в отдаленный период, является трансплантация стволовых или прогениторных клеток. Именно они способны, как информируют G. Sukhikh и соавторы [90], восстанавливать поврежденные структуры головного мозга за счет интеграции и/или трофического воздействия, в результате которых образуются новые нейроны, синапсы и кровеносные сосуды.

Стволовые клетки в лечении новорожденных

Терапия новорожденных с повреждением структуры головного мозга является очень серьезной и сложной проблемой для практического врача. Поэтому трансплантация стволовых клеток (СК) считается современным способом коррекции.

СК отличаются способностью к асимметричному делению, обеспечивая поддержание двух линий клеток – подобных себе стволовых и более зрелых. СК, как правило, разделяют на взрослые и эмбриональные, но в результате исследований последних лет такое распределение несколько нивелировалось.

В настоящее время СК в зависимости от источника их

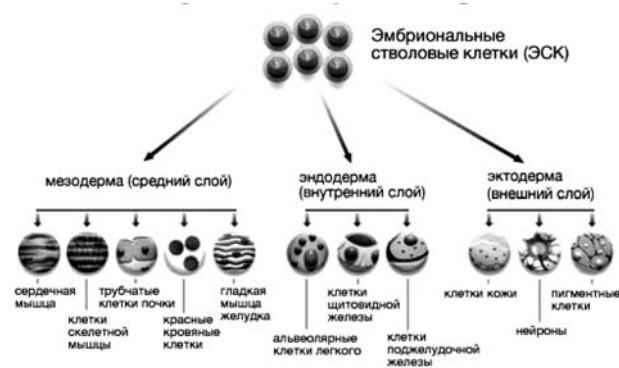


Рис. 1. Дифференцировка ЭСК [37]

Классификация СК человека в соответствии с потенциалом к дифференцировке (Filip et al., 2004) [26]

Типы стволовых клеток человека	Способность к дифференцировке		Стволовые клетки в организме человека
Тотипотентные клетки	Все эмбриональные и экстраэмбриональные ткани		<ul style="list-style-type: none"> • Оплодотворенный ооцит • Бластомеры 2-8-клеточной стадии
Плюрипотентные клетки	Все типы клеток эмбриона		<ul style="list-style-type: none"> • Эмбриональные стволовые клетки • Первичные половые клетки • Клетки эмбриональных карцином
Пролиферирующие клетки дифференцированных тканей взрослого организма	Мультипотентные	Способны дифференцироваться в нескольких направлениях	<ul style="list-style-type: none"> • Гемопоэтические <ul style="list-style-type: none"> • Мышечные • Нервной ткани <ul style="list-style-type: none"> • Кожи • Эндотелия • Кишечника • Миокарда • Мезенхимные стволовые клетки
	Унипотентные	Способны дифференцироваться только в одном направлении	<ul style="list-style-type: none"> • Волосяного фолликула • Семенников • Яичников

получения делят на три группы: эмбриональные (ЭСК), фетальные (ФСК) и постнатальные (ПСК). Приведенные группы клеток в первую очередь различаются между собой дифференцировочным потенциалом, или потенциальностью. Значит, оплодотворенная яйцеклетка и зигота обладают тотипотентными свойствами и дифференцируются в любые клетки эмбриональных и экстраэмбриональных тканей. Кроме того, эмбриональные клетки считаются плюрипотентными и дают начало всем трем зародышевым листкам: эктодерме, мезодерме и энтодерме, то есть ЭСК могут дифференцироваться во все типы клеток организма (рис. 1). Культуру ЭСК человека получают из внутренней клеточной массы бластоцисты, что соответствует 5–6-м суткам после оплодотворения яйцеклетки.

При сроке беременности 9–12 нед из абортного материала получают ФСК. Они являются мультипотентными и могут дифференцироваться только в определенные виды специализированных клеток внутри одной ткани. Фетальная нейрональная стволовая клетка (НСК), например, способна дифференцироваться преимущественно в нейроны, астроглиальные клетки и олигодендроциты. Мультипотентными свойствами обладают также и ПСК, к которым относятся гемопоэтические СК (ГСК), мультипотентные мезенхимальные СК (ММСК) и тканеспецифичные прогениторные клетки.

В отличие от ФСК, СК взрослого организма чаще всего имеют сниженный пролиферативный потенциал и обладают меньшей потенциальностью по сравнению с фетальными [90]. Согласно мнению Q. Wang и соавторов [104], ПСК в процессе онтогенеза претерпевают ряд эпигенетических модификаций, отрицательно влияющих на их свойства.

В литературе довольно часто используется термин «прогениторные» клетки или «клетки-предшественники». Как правило, под этими терминами понимают пролиферирующие клетки, имеющие тенденцию к дифференцировке в конкретный тип клеток и обладающие унипотентностью или олигопотентностью. Исследователи, например, к прогениторным клеткам относят сателлитные клетки мышечной ткани, делящиеся клетки эпителия и некоторые другие. Необходимо отметить, что различие между СК и прогениторными клетками заключается в том, что СК могут делиться бесконечно, тогда как клетки-предшественники могут делиться только ограниченное число раз.

Есть смысл обратить внимание практического врача, что на сегодня еще ведутся дебаты о классификации СК, и универсальной устойчивой терминологии пока не существует

(таблица). Исследователи [90] информируют, что поскольку каждый тип СК обладает уникальными характеристиками, вполне возможно, что они будут по-разному взаимодействовать с ишемизированной тканью и реализовывать различные защитные механизмы. Но в то же время, с другой стороны, некоторые механизмы считаются общими для всех типов СК, особенно относящиеся к индукции регенерации в головном мозге.

Доклинические экспериментальные результаты лечебной эффективности СК

Проведенный доклинический эксперимент J. Rice и соавторов [79] демонстрирует успехи трансплантации различных типов СК при моделировании острого повреждения головного мозга у новорожденных животных. Практически во всех этих исследованиях использовали стандартную модель гипоксически-ишемического повреждения путем лигирования одной сонной артерии с последующим периодом гипоксии.

T. Northington [69] сообщает, что если гипоксия вызвана ишемией, то основной экспериментальной моделью для изучения нейропротекторных стратегий является моделирование ГИЭ у новорожденных крыс или мышей путем унилатеральной перерезки общей сонной артерии с дальнейшей продолжительной гипоксией.

Ряд исследователей [84] иллюстрируют, что такое вмешательство при данной процедуре приводит к повреждению коры головного мозга, подкорковых структур, таких, как стриатум и гиппокамп, и, кроме того, перивентрикулярной лейкомаляции со стороны перерезанной артерии. Практически такой характер повреждений аналогичен тому, который наблюдается у новорожденных младенцев с неонатальной энцефалопатией.

Рассматриваемые в представленном обзоре большинство доклинических исследований были выполнены на данной модели с использованием следующих типов клеток: НСК, ММСК и клеток пуповинной крови (КПК). Все упомянутые выше публикации исследований с использованием различных вариантов терапии мезенхимальными СК касаются гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у новорожденных животных. Интересно, что путь введения не имеет значения: даже при назальном введении клетки могут оставаться жизнеспособными [22, 99].

Нейрональные СК

В исследованиях ряда авторов [28, 75, 92] установлено, что НСК могут быть получены из фетального мозга, и, кро-

ме того, как указывают Т. Palmer и соавторы [71], их пост-мортально выделяют из субвентрикулярной зоны и зубчатой извилины гиппокампа мозга взрослого человека. Другие исследователи [35] сообщают, что аналогичные клетки можно получить из индуцированных плюрипотентных клеток. А также, как информируют исследователи [76], имеются протоколы, позволяющие культивировать эти клетки *in vitro* в виде нейросфер, в состав которых входят собственно НСК, клетки-предшественники и частично дифференцированные клетки. Авторы [76] отмечают, что независимо от источника получения эти клетки способны дифференцироваться в олигодендроциты, астроциты и нейроны, в чем и заключается особое достоинство терапии НСК (рис. 2).

По результатам исследования ряда авторов [41, 70], НСК проиллюстрировали высокую способность мигрировать в ответ на эндогенные хемокины со скоростью 100–125 мкм/день в сторону области повреждения в неонатальном мозге, где они могут выжить, как минимум, в течение 52 нед после проведенной трансплантации. Исследователи [83] указывают, что в условиях умеренной гипоксии НСК активно пролиферируют и дифференцируются в нейроны и олигодендроциты, что может обеспечивать положительные эффекты в случае неонатальной ГИЭ.

Впервые E. Jansen и соавторы [43] в 1997 г. провели экспериментальное исследование с применением трансплантатов фетальной коры: оно оказалось более успешным – у животных после ГИЭ происходило восстановление сенсомоторных функций. M. Daadi и соавторы [19] в этой модели при применении выделенных НСК человека наблюдали активацию прорастания аксонов в контралатеральной области, что сопровождалось восстановлением сенсомоторных функций. Аналогичный механизм был описан учеными ранее, в 2009 г. [93], когда восстановление утраченных функций в результате повреждения определенной области мозга может происходить за счет активации аналогичной области в противоположном полушарии. Также обнаружено, что НСК повышали в клетках головного мозга экспрессию генов, отвечающих за нейрогенез, глиогенез и синтез нейротрофинов [19]. В литературе все больше описываются результаты полоспецифической восприимчивости к заболеваниям [77].

Как сообщают M. Johnston, H. Hagberg [45], мозг новорожденных женского пола менее чувствителен к гипоксическим повреждениям и лучше восстанавливается при терапии таких повреждений. Но в тоже время, исследователи [21] отмечают, что при терапии фетальными НСК пол реципиента не влиял на репарацию мозга после гипоксического повреждения. Следовательно, совпадение пола донора НСК и пола реципиента не является обязательным. Есть смысл проиллюстрировать, что трансплантация НСК считалась эффективной для умеренных повреждений, но была неэффективной при тяжелом поражении [21].

Исследователи [28] отмечают, что принято считать, что не НСК (например производные костного мозга или КПК) продуцируют нейротрофические факторы в зоне гипоксического повреждения, которые не могут, в отличие от НСК, замещать поврежденные клетки. Целесообразно обратить внимание практического врача, что довольно важным параметром является время, прошедшее от повреждения до трансплантации НСК. Так, исследователи A. Comi и соавторы [15] на модели ГИ повреждения мозга мышцы проиллюстрировали, что НСК мышцы, полученные из ЭСК, будучи введенными в стриатум через 2 сут после гипоксии, уменьшали повреждение мозга в большей степени, чем при введении через 7 сут после гипоксии. Ученые данный механизм объясняют эффектом действия цитокинов, которые вырабатываются в первые несколько суток в ответ на гипоксическое повреждение; введенные НСК продуцируют индукторы роста, кото-

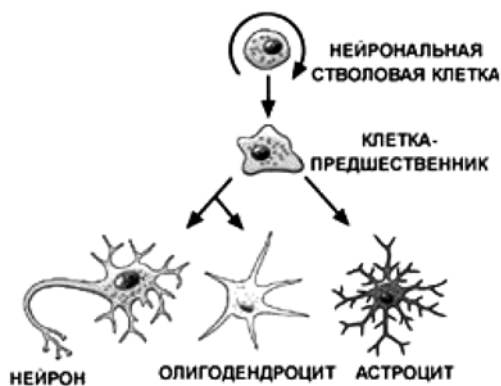


Рис. 2. Схема дифференцировки НСК [38]

рые, в свою очередь, ограничивают дальнейшее распространение ядра ишемии или стимулируют усиленный регенеративный ответ.

Мультипотентные мезенхимальные СК

Среди взрослых СК костного мозга выделяют гемопоэтические предшественники и мезенхимальные клетки. Данные клетки отличаются от гемопоэтических клеток по способности к адгезии по поверхности культуральной посуды. Как промежуточное звено между взрослыми и ЭСК из соматических клеток, в частности, фибробластов кожи, были получены индуцированные плюрипотентные стволовые клетки [94]. Они обладают таким же потенциалом, как ЭСК. Биологическое преимущество этих клеток заключается в высокой мультипотентности относительно типов тканей. ММСК могут дифференцироваться во все виды мезодермальных тканей (рис. 3).

Как информируют R. Hass и соавторы [34], их выделяют из фетальных тканей (крови плода I триместра, печени и костного мозга, пуповинной крови и стромы пуповины, вартонна студия и амниотической жидкости), кроме того – из тканей взрослого человека (костный мозг, жир, пульпа молочного зуба и др.), при этом фетальные ММСК обладают огромным терапевтическим эффектом.

В литературе имеются сообщения, что в последнее время все больше внимания уделяется применению ММСК в лечении патологических состояний головного мозга [65, 111]. Ряд авторов – N. Najjar (2016), R. Zhang и соавторы (2013) [65, 111] – сообщают, что это обусловлено тем, что трансплантация ММСК практически не вызывает иммунного ответа, так как ММСК не экспрессируют антигены главного комплекса гистосовместимости (ТКГС) 2-го класса или костимулирующие белки (такие, как CD40, CD80, CD86). Так,

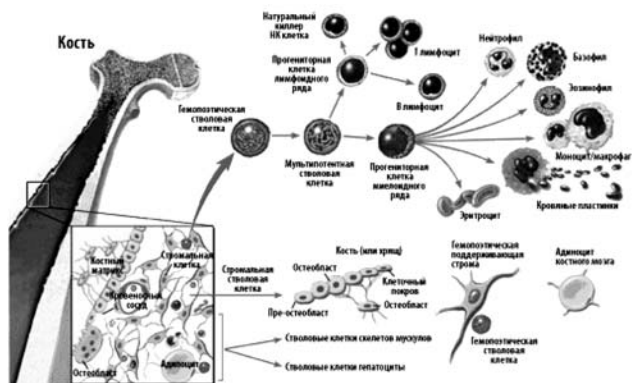


Рис. 3. Схема дифференцировки ММСК [39]

как информируют G. Sukhikh и соавторы [90], ММСК могут быть применены не только для аутологичной трансплантации, но, благодаря своим иммуносупрессорным свойствам, и для аллогенной трансплантации, если по каким-либо причинам аутологичная трансплантация невозможна.

На сегодня уже имеется целый ряд клинических исследований безопасности терапевтического использования аллогенных ММСК [5, 31, 78, 103]. Исследователи [23] в своих наблюдениях в течение 14 мес после терапии указывают, что интраназальное введение костномозговых ММСК мышам линии C57BL/6 с экспериментальной гипоксией не приводит к появлению новообразований в мозге. Авторы отмечают положительный эффект от трансплантации ММСК, приводившей к значительному улучшению сенсорных и когнитивных функций и снижению объема повреждения головного мозга, вызванного гипоксией.

Из самых доступных источников получения аутологичных ММСК для лечения неонатальной ГИЭ являются пуповинная кровь и вартонов студень. При моделировании гипоксии у крысят применение подобных ММСК приводило к восстановлению утраченных сенсорных функций. Более эффективным оказалось внутривенное введение через 24 ч после гипоксии по сравнению с инъекцией через 72 ч, но в обоих случаях существенно уменьшался глиоз в областях гипоксического барьера. Исследователи [110] предполагают, что проведенная ранняя трансплантация ММСК более эффективна в связи с уменьшением вероятности контакта введенных клеток с провоспалительными факторами, максимальную генерацию которых выявляли через 72 ч. А также предполагается, что высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера на ранних сроках после повреждения обеспечивает проникновение большего количества клеток в очаг повреждения.

Многие авторы [4, 9, 102] ранее считали, что системное введение ММСК приводит к замещению поврежденных нейронов при ишемии мозга. Но, в тоже время, это не соответствовало результатам, показывающим, что в паренхиме мозга обнаруживается лишь небольшое количество введенных клеток. Сегодня исследователи [24, 97, 98] считают, что парадигма меняется в сторону того, что положительное действие ММСК опосредуется в основном продукцией растворимых факторов, регулирующих нейрогенез.

G. Constantin и соавторы, K. Rosenkranz и соавторы [16, 82] информируют, что достаточно долго могут существовать в кровотоке введенные клетки и достигать очагов повреждений мозга за счет своих хемокиновых рецепторов. Кроме того, ММСК могут секретировать молекулы адгезии, которые облегчают им доступ к активированному воспалением эндотелию кровеносных сосудов мозга и соответственно проникновение в паренхиму головного мозга.

СК крови пуповины

Клетки пуповины человека могут уменьшить гибель клеток в поврежденном мозге новорожденного путем ослабления реактивного глиоза [106]. Еще одним источником СК, широко применяемых для изучения возможности лечения гипоксии новорожденных, являются стволовые КПК. Кровь пуповины состоит из смеси мононуклеаров и других компонентов крови, в том числе эритроцитов и тромбоцитов. Группа ученых [27, 48, 52, 68] отмечает, что мононуклеарные фракции клеток состоят из белых клеток крови и, кроме того, различных типов СК в количестве, сравнимом или большим, чем в костном мозге, среди которых выделяют: ГСК, которые считаются предшественниками клеток крови, эндотелиальные клетки-предшественники, а также недавно описанные малые эмбриональноподобные СК. Исследователи [66] показали, что последние, как было продемонстрировано

in vitro, дифференцируются во все типы зрелых клеток, включая нейроны.

Доступность крови пуповины является главным приоритетом КПК и соответственно дает возможность проведения трансплантации аутологичных клеток новорожденному. Несмотря на наличие данных, как сообщают исследователи [80], о том, что КПК обладают более низкой иммуногенностью по сравнению с фракцией костного мозга, в случае аллогенной трансплантации имеется вероятность развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Принимая во внимание, что кровь пуповины гетерогенна по составу, необходимо рассмотреть варианты применения цельной крови пуповины, а также мононуклеарной фракции, в состав которой входят все описанные выше типы СК.

Нейропротекторное действие мононуклеарной фракции крови пуповины человека исследователи [30] изучали путем введения клеток в количестве 1×10^7 новорожденным крысам через 24 ч после моделирования гипоксии. После трансплантации КПК через 9 нед у крыс значительно улучшилась обучаемость, долговременная пространственная память и не регистрировали изменений объема повреждения мозга и сенсорных функций. Анализ содержания человеческой ДНК в головном мозге в качестве маркера присутствия трансплантированных клеток показал наличие клеток в обоих полушариях мозга через 30 сут.

Ряд авторов [68, 72] сообщают о влиянии числа трансплантируемых КПК на лечебную эффективность: КПК в количестве 1×10^7 мигрировали в очаг повреждения и уменьшали его размер, но это не приводило к функциональному восстановлению. А при применении большего количества (1×10^8 клеток) регистрировали уменьшение объема повреждения и намного улучшались когнитивные функции. А также использование низкого числа СК (1×10^6 клеток) не было эффективным. Значит, применение большого количества КПК обеспечивает достоверную нейропротекцию и когнитивные улучшения при однократном введении.

Эффективность высоких доз обусловлена тем, что кровь пуповины содержит относительно небольшой процент СК различного происхождения. Так, на долю ГСК приходится лишь 1,5%. Группа ученых [46, 57, 95, 101, 105] утверждает, что каждый тип СК, которые имеются в крови пуповины, имеет свой собственный механизм лечебного действия. Приводят примеры, что КПК обеспечивают выживаемость клеток поврежденной области, активацию эндогенного нейрогенеза и ангиогенеза, иммуномодулирующие эффекты посредством выработки нейротрофических факторов и секреции цитокинов.

Иммунологические аспекты клеточной терапии

Как информировали в 2013 г. J. Ali и соавторы [1], трансплантация чужеродных клеток из аллогенных или ксеногенных источников способна вызвать два типа негативных иммунных реакций: отторжение трансплантата или РТПХ. Авторы сообщают, что эти реакции происходят из-за наличия на внешней стороне клеточной мембраны белков ГКГС и их несоответствия между донорскими и эндогенными клетками. Отторжение трансплантата вызывается циркулирующими В- и Т-клетками, распознающими чужеродные молекулы ГКГС. Практически риск может быть снижен иммунологическим отторжением, либо путем сопоставления типов ГКГС донора и реципиента, что клинически применяется в аллогенной трансплантации ГСК, либо с помощью иммуносупрессивной терапии, либо, как информируют исследователи [36, 87], использованием СК с низкой экспрессией молекул ГКГС-I (то есть с низкой иммуногенностью), как это описано для ММСК или НСК.

Отторжение трансплантата в отличие от отторжения

РТПХ происходит только при пересадке ГКГС-несовпадающих СК, имеющих в своей популяции лейкоциты или клетки с лейкоцитарными функциями, и, кроме того, ГСК, которые могут дать начало лейкоцитам. Во время трансплантации клеток крови пуповины может наблюдаться развитие иммунного ответа в виде РТПХ [40, 67], но, в то же время, в случае неонатальной ГИЭ преимущественно применяют аутологичные клетки, которые исключают РТПХ. Однако, как указывают исследователи [50, 89], из наиболее часто используемых клеток в экспериментальной терапии неонатальной ГИЭ и инсульта являются ММСК, которые проявляют сильные иммуномодулирующие свойства и даже применяются в терапии резистентной к фармакологическим препаратам РТПХ.

S. Ma и соавторы (2014), S. Yoo и соавторы (2013) [58, 109] информируют, что сегодня не до конца изучены механизмы ММСК-индуцированной иммуносупрессии, но, возможно, в них вовлечена экспрессия противовоспалительных медиаторов, таких, как, интерлейкин-10, трофобластический индуктор роста бета и простагландин E_2 , и, кроме того, костимуляторных молекул, таких, как лиганд программируемой гибели клеток-1 и Fas-лиганд. Исследователи [109] считают, что иммуномодуляторные свойства являются одним из важных механизмов терапевтической эффективности ММСК.

Методы трансплантации клеток

Как об этом говорилось ранее, основная цель относительно перспектив терапии СК предполагает их способность заменить погибшие или поврежденные нейроны [11]. Другая гипотеза – о возможном нейропротективном эффекте самих клеток или продуцируемых ими секретов как способе защиты собственных клеток реципиента [100]. Замена клеток, казалось бы, является идеальным механизмом в данной ситуации. Тем не менее, лишь небольшое количество трансплантированных клеток выживает, а большинство из них не дифференцируется в нейроны [60]. Трансплантированные клетки, которые выжили, обычно не образуют отростков нейронов, необходимых для нормального функционирования [112].

G. Sukhikh и соавторы [90] указывают, что анализируя преимущества тех или иных методов трансплантации клеток для трансплантационной медицины, необходимо, с одной стороны, оценивать их с точки зрения удобства клинического применения, заключающегося в минимизации инвазивного вмешательства, а с другой – с точки зрения эффективности их доставки в целевой орган, в рассматриваемом случае – головной мозг. В первом случае, отмечают авторы, наиболее предпочтительным является внутривенное введение, которое может выполнить средний медицинский персонал. При этом в ряде работ [9], в которых исследовали механизмы нейропротекторных свойств СК, несмотря на минимальное присутствие трансплантируемых клеток в головном мозге после внутривенного введения, регистрировали существенный терапевтический эффект.

Исследование D. Silachev и соавторов (2015) [86] свидетельствует, что при доставке СК непосредственно в нервную ткань лечебный эффект был более выраженным. Необходимость доставки в головной мозг особенно выражена для НСК, которые реализуют терапевтический эффект через дифференцировку в нейроны.

В доклинических и экспериментальных исследованиях обычно применяют два основных метода трансплантации СК. Трансплантацию клеток при первом методе осуществляют с помощью стереотаксической техники в головной мозг непосредственно. Учитывая, что гипоксия/ишемия у новорожденных часто приводит к обширным ишемическим повреждениям, не вызывая сомнений, что такой метод достав-

ки сможет обеспечить эффективное приживание трансплантата во всех поврежденных областях.

Еще одной очевидной проблемой является высокая инвазивность внутримозговой трансплантации. Следующим методическим подходом считается внутрисосудистая трансплантация клеток (внутривенные и внутриартериальные инъекции). Недавно был предложен третий метод целенаправленной доставки СК в головной мозг – интраназальная инстиляция [90]. В публикациях описывают целый ряд факторов, которые способны влиять на лечебную эффективность СК при патологиях мозга: тип СК (например фетальное или постнатальное происхождение клеток); количество СК; время введения после повреждения (острый период, подострый, хронический); и, кроме того, ряд других факторов.

Ряд исследователей – S. Ashwal и соавторы (2014), S. Cameron и соавторы (2015), T. Yasuhara и соавторы (2006) [3, 10, 108] – отмечают, что прямая инъекция СК в структуру головного мозга оказывает благоприятное терапевтическое действие на модели ГИЭ новорожденных мышей и крыс.

В литературе описывается не так много экспериментальных исследований, в которых проводилось сравнение различных методов трансплантации клеток внутри одного эксперимента.

K. Jin и соавторы [44] характеризуют различные методы введения НСК, такие, как инъекция в стриатум или желудочки головного мозга или внутривенное введение, и во всех случаях исследователи выявили трансплантированные СК в паренхиме мозга в области повреждения, при этом ишемия усиливала миграцию клеток. В следующем подобном исследовании [107] авторы проводили сравнение терапевтической эффективности КПК человека на модели инсульта при инъекции клеток в стриатум или внутривенном введении. Результаты данной работы иллюстрируют, что внутривенное введение клеток является не менее эффективным, в связи с чем ученые предлагают его применение в клинических целях в качестве менее инвазивной и безопасной замены интракраниальному методу введения.

К отрицательным моментам можно отнести проведение интрапаренхимальной трансплантации СК, так как она вызывает повреждение ткани и соответственно способна привести к задержке миграции клеток к основному месту повреждения. А также прямые инъекции в мозг требуют специализированного оборудования, наличия специалистов нейрохирургического профиля и сопровождаются увеличением сопутствующих хирургических рисков.

R. Guzman и соавторы [33] информируют, что малоинвазивное внутривенное введение имеет наибольший потенциал для практического клинического внедрения и чаще всего применяется в экспериментальных исследованиях, но результаты данного метода трансплантации СК не всегда эффективны.

Исследователи считают, что после внутривенной трансплантации КПК у крысы с ишемией мозга только 1% введенных клеток обнаруживается в головном мозге [33]. В работах ряда авторов [29, 81], анализирующих распределение радиоактивно меченных ММСК, введенных внутривенно крысам, проиллюстрировано, что клетки были локализованы преимущественно в легких и печени.

Безусловно, несмотря на все их положительные результаты, по сравнению с интракраниальным введением метод внутривенного введения трансплантации клеток также имеет недостатки, основным из которых является низкая биодоступность клеток для головного мозга из-за захвата их паренхиматозными органами. Поэтому для решения данной проблемы представляется возможным применение внутриартериальной инъекции СК.

По мнению многих исследователей, внутриартериальная доставка СК в терапии ишемического инсульта имеет достаточно высокий потенциал для клинического применения. Преимущество внутриартериальной трансплантации заключается в том, что имеется возможность направления большого количества клеток к травмированной области мозга с помощью менее инвазивной процедуры, чем интракраниальная инъекция.

V. Misra и соавторы [61] отмечают, что данный подход, в отличие от внутривенного введения, позволяет избежать захвата трансплантированных клеток внутренними органами и, в отличие от внутримозгового введения, не исключает многократные повторные трансплантации. Исследователи в ряде работ [32, 56, 73, 86] показали на моделях ишемического инсульта или травмы головного мозга, что инъекция клеток более эффективна в сонную артерию, обеспечивая более широкую инвазию СК в головной мозг и большее число прижившихся клеток в поврежденной области, по сравнению с внутривенной инъекцией.

Ученые M. Li и соавторы (2012), J. Lundberg и соавторы (2012) [53, 56], занимающиеся данной проблемой, предполагают, что при внутриартериальном введении клетки задерживаются в мелких капиллярах и артериолах и далее мигрируют трансэндотелиальным диapedезом в паренхиму мозга за счет хемотаксиса по градиенту хемоаттрактантов, в частности, стромального клеточного фактора-1 (SDF-1), образующегося в области повреждения.

В 2014 г. впервые S. Greggio и соавторы [30] осуществляли данный метод введения СК на модели неонатальной ГИЭ, который продемонстрировал, что внутриартериальная трансплантация 1×10^7 мононуклеаров КПК человека обеспечивала статистически значимое долговременное улучшение когнитивных функций у крыс. А также при внутриартериальной инъекции было необходимо ввести на порядок меньше клеток для достижения аналогичных терапевтических эффектов по сравнению с внутривенным методом введения: 1×10^7 клеток вместо 1×10^8 соответственно.

Но в то же время, исследователями L. Cui и соавторами [18] в 2015 г. было проиллюстрировано, что внутриартериальное введение может оказывать серьезное побочное действие в виде микроэмболии сосудов головного мозга, приводящее к локальным ишемическим повреждениям.

Аналогичный побочный эффект – микроэмболизация сосудов головного мозга – еще в 2010 г. описали L. Li и соавторы [51]. Поэтому с целью предотвращения микроэмболии сосудов некоторые авторы [13, 42] предложили ряд протоколов и методов подготовки клеток для трансплантации. Следовательно, с точки зрения эффективности транспортировки клеток в головной мозг внутриартериальный метод трансплантации считается многообещающим, однако его клиническое применение ограничено сложной хирургической техникой введения и отсутствием разработанных безопасных протоколов трансплантации.

Как информируют исследователи [51, 85, 96], при терапии головного мозга альтернативой внутриартериальному и внутривенному введению и эффективным методом доставки лекарств напрямую в головной мозг может служить интраназальная инстиляция благодаря существованию особой анатомической связи носовой полости с головным мозгом. В 2014 г. исследование, проведенное V. Donega [25], установило, что интраназальное введение ММСК мышцы значительно улучшает когнитивные и сенсомоторные функции и, кроме того, уменьшает размеры области ишемического повреждения головного мозга у новорожденных мышей после ГИ. Введенные клетки достигали очага поражения уже через 2 ч после введения в обе ноздри. Кроме того, установлено, что данный метод трансплантации безопасен – инстиляция

ММСК не вызывает образования неоплазий в мозге и носовых раковинах, а также в других периферических органах в течение 14 мес [23].

Так как СК достигают области поражения всего через 2 ч после интраназального введения, маловероятно, что клетки мигрируют к очагу через паренхиму мозга. Исследователи [63] указывают, что предшественники нейрональных клеток мигрируют со скоростью 94 ± 20 мкм в час по ростральному миграционному тракту. V. Donega и соавторы [25] сообщают, что если считать, что донорские СК, введенные интраназально, мигрируют с такой же скоростью, то они достигнут очага поражения лишь через несколько дней, а не через 2 ч, как указывалось выше.

Данные авторы [25], основываясь на результатах, достигнутых ранее, предполагают, что СК мигрируют из носовых проходов к зоне поражения посредством менингеальной циркуляции или через цереброспинальную жидкость.

Исследователи считают, что введение в обе ноздри ММСК мыши мигрируют специфично к поврежденному полушарию после неонатальной гипоксии, но не к контралатеральному. При этом меченые введенные клетки формируют кластеры вокруг сайта повреждения, группируясь исключительно на стороне, ипсилатеральной к повреждению.

А также трансплантированные ММСК увеличивали нейрогенез в субвентрикулярной зоне, кроме того, существенно снижали экспрессию провоспалительных цитокинов астроцитами и микроглией, причем последняя тоже изменяла свой фенотип на иммуномодулирующий [25]. Значит, за счет ряда преимуществ интраназальное введение СК обладает большим корректирующим потенциалом для восстановления неврологических функций после гипоксических повреждений мозга.

Данное преимущество заключается в том, что обеспечивает быструю миграцию СК в течение 1–2 ч в поврежденные области головного мозга, тем самым своевременно обеспечивая раннюю терапию патологии; клетки транспортируются исключительно в головной мозг при минимальном системном эффекте; способ доставки является клинически простым и неинвазивным, делая возможным курсовое введение СК. Побочным эффектом, отмечают исследователи [20, 113], является осложнение, проявившееся вследствие применения для более эффективной доставки клеток в головной мозг предварительной обработки носовой полости гиалуронидазой, – пневмококковый менингит за счет облегчения прохождения пневмококков из носовой полости в кровотоки.

Исходя из приведенного выше, исследователи делают заключение о необходимости выделения двух методов трансплантации клеток – внутривенного и интраназального [90]. Для получения положительного результата лечения необходимо присутствие СК как в экстракраниальных органах, так и в самом головном мозге, поэтому целесообразно комбинировать оба метода трансплантации.

Клинические возможности

D. Keroll из Университета исследования здоровья Джорджии, Огаста, США, в 2013 г. информировал, что в литературе имеется мало данных, посвященных клиническому использованию СК при остром повреждении головного мозга [47]. Есть сообщения о шести детях, пролеченных в Китае. Один ребенок отравился угарным газом, еще у одного была тяжелая гипогликемия, а четыре перенесли тяжелую неонатальную асфиксию. Детям была выполнена трансплантация нейрональных клеток-предшественников в промежутке от 4 до 20 дней после повреждения мозга. Клетки были получены из 12-недельного плода после спонтанного аборта и введены в боковые желудочки. Авторы сообщают об улучшении состоянии всех пациентов на второй день после транспланта-

ции, а четыре пациента достигли нормального уровня развития; ни о каких осложнениях не сообщалось [55].

В другом сообщении в Китае ребенку с тяжелой энцефалопатией, вызванной гипоксически-ишемической патологией, в боковой желудочек ввели такой же тип нейрональных предшественников. Пациент достиг нормального уровня развития через 28 дней после трансплантации [54].

Известно о текущем исследовании в США, в Duke University, направленном на определение возможных перспектив лечения СК острого повреждения головного мозга у новорожденного (клиническое исследование ID NCT00593242). В качестве источника СК выступает аутологичная пуповинная кровь.

Основная масса проводимых клинических исследований начата относительно недавно, и пока отсутствуют сообщения об их результатах. Ученые демонстрируют безопасность и эффективность трансплантации собственных клеток костного мозга или пуповинной крови, применяемых в виде ядросодержащей или моноклеарной фракции, или выделенных и культивированных *in vitro* ММСК. В базе ClinicalTrials.gov зарегистрированы клинические исследования и идет набор пациентов для лечения следующих патологий у детей: неонатальная гипоксическая энцефалопатия; нейросенсорная тугоухость; цирроз печени. Кроме того, уже имеется несколько опубликованных завершённых клинических испытаний.

C. Cotten и соавторы [17] изучали целесообразность и безопасность внутривенной трансплантации аутологичных КПК новорожденным с ГИЭ. Трансплантацию клеток проводили на фоне терапевтической гипотермии при 33,5 °C в течение 72 ч. Предварительно новорожденным выполняли премедикацию гидрокортизоном внутривенно в дозе 1 мг/кг за 30–60 мин до трансплантации. Новорожденные младенцы с ГИЭ получали до 4 трансплантации в дозе от 1×10^7 до 5×10^7 клеток/кг, при этом первую инъекцию проводили в максимально короткие сроки после рождения, а последующие – через 24, 48 и 72 ч. Но протокол терапии был усовершенствован, и в нем было оставлено двукратное введение клеток в первые 48 ч после рождения. В данной группе было 23 младенца с энцефалопатией, получивших клеточную трансплантацию. Группа контроля состояла из 82 новорожденных, которым была проведена только гипотермия. Негативных эффектов на инфузию клеток у новорожденных не установлено. В группе пациентов с проведенной клеточной терапией не установлено случаев гибели во время пребывания в стационаре, в то же время, в группе проведения гипотермии смертность составила 13%, хотя данные статистически не значимы. Исследователи приходили к выводу, что трансплантация клеток пуповинной крови не вызывает клинически значимых осложнений, и рекомендуют продолжить клинические исследования в рамках II фазы с увеличением объема выборки пациентов

J. Sun и соавторы [91] проводили аналогичное пилотное исследование по изучению внутривенного введения аутологичных КПК детям раннего возраста с приобретенными неврологическими расстройствами. КПК хранили в закрытом частном банке с момента рождения ребенка. Такое исследование проводили с марта 2004 года по декабрь 2009 года. В данной работе подробно описан протокол приготовления клеток, процедуры их введения и мониторинга. Всего исследовано 30 детей в возрасте до 6 мес (15%), 120 детей в возрасте от 7 мес до 3 лет (61%), 48 детей старше 4 лет (24%); из них 54% мальчиков и 46% девочек. Авторы в данной работе также проиллюстрировали безопасность и целесообразность введения клеток пуповинной крови детям.

G. Mancias-Guerra и соавторы [59] опубликовали данные фазы клинического исследования по изучению безопасности

и переносимости детьми с церебральным параличом интракостального метода введения аутологичной фракции ядросодержащих клеток костного мозга (костный мозг, очищенный от эритроцитов). Проведенное исследование было зарегистрировано в базе клинических испытаний ClinicalTrials.gov под №NCT01019733.

Проводили исследование с июля 2009 года по декабрь 2011 года. В нем приняли участие 18 детей в возрасте от 1 мес до 8 лет.

При изучении этой проблемы исследователи [59, 91] информируют, что для увеличения СК костный мозг стимулировали посредством подкожного введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в дозе 10 мкг/кг в сутки в течение 4 дней, затем у пациента брали костный мозг в количестве 8 мл на килограмм массы тела, суммарно отбирая при этом до 150 мл вещества. Затем из данного объема выделяли фракцию ядросодержащих клеток (ее составляла гетерогенная популяция клеток, среди которых были нейтрофильные гранулоциты, моноциты, лимфоциты, минимальное количество эритроцитов, гематопоэтические СК и популяция неидентифицированных клеток CD34-/CD45-) и вводили ее интракостально, а фракцию, обогащенную эритроцитами, вводили внутривенно параллельно с введением ядерных клеток.

Что касается побочных эффектов, то их фиксировали у 5 (27,8%) пациентов. Но, тем не менее, у 2 пациентов из 5 побочные эффекты связывали с анестезией, общей процедурой, применяющейся и при других, альтернативных видах терапии при корковом параличе. У оставшихся 3 (16,7%) пациентов побочные эффекты отмечали не часто, и они лишь частично связаны с трансплантацией клеток костного мозга.

Эти осложнения проявлялись головной болью и рвотой, по частоте встречаемости после них были ригидность затылочных мышц и повышение температуры тела. Такие эффекты, как, например, повышение температуры тела, легко могут быть объяснены эндогенными пирогенными цитокинами, секретлируемыми лейкоцитами, и последующей индукцией и транспортировкой циклооксигеназо-2-зависимого простагландина E₂ в преоптическую область гипоталамуса, являющуюся центром температурной регуляции. При этом не было обнаружено корреляции между возникновением побочных эффектов и дозой вводимых клеток. Исследователи сообщают, что небольшая выборка, к сожалению, не дает возможности более детально изучить процесс возникновения побочных эффектов и их связь с проводимой терапией, в связи с чем необходимо дальнейшие исследования безопасности. Убедительных результатов, подтверждающих инфекционную природу осложнений, было недостаточно, так как через несколько часов пациентам становилось лучше без применения антибиотиков, а все микробиологические посевы из стерильных локусов были отрицательные.

Также в описанном выше исследовании была проведена оценка лечебной эффективности клеточной трансплантации. При анализе обнаружены статистически значимые улучшения неврологических характеристик пациентов, несмотря на то что на МРТ никаких видимых изменений не выявлено.

Исследователи [59] пришли к заключению, что поскольку не было обнаружено значительного побочного действия, интракостальное введение ядросодержащей фракции костного мозга является безопасным и улучшает неврологические функции. Данное клиническое исследование продолжено, и зарегистрирована его II фаза под № NCT02231242.

Группа авторов [12] в литературе представили результаты клинического исследования применения фетальных обкладочных нейроэпителиальных клеток для терапии ишемии головного мозга у пациентов-младенцев и подростков.

Обкладочные нейроэпителиальные клетки являются уникальной частью обонятельной системы, которая обеспечивает нейрогенез.

В 2014 г. R. Chou и соавторы [14] проиллюстрировали, что данные клетки могут быть вовлечены в нейропротекцию за счет усиления прорастания и ремиелинизации аксонов, активации ангиогенеза и высвобождения нейротрофических факторов. Такое исследование проводилось с октября 2006 года по май 2008 года, в нем участвовали 33 пациента в возрасте от 1 года до 12 лет. L. Chen и соавторы [12] данных пациентов разделили на две группы: экспериментальную группу составили 18 человек, в группу контроля вошли 15 человек. Обкладочные нейроэпителиальные клетки в дозе 2×10^6 на пациента трансплантировали интрацеребрально в лучистый венец лобных долей симметрично с помощью стереотаксического метода. Не все пациенты по разным причинам могли наблюдаться в течение 180 дней и проходить необходимые тесты, поэтому из 33 пациентов только 14 полностью завершили 180-дневный курс исследований. Экспериментальную группу составили 6 пациентов, группу контроля – 8.

В данной работе авторы [12] продемонстрировали, что клеточная терапия способствует появлению положительной динамики у новорожденных пациентов и подростков с церебральным параличом. Характерных побочных эффектов или каких-либо осложнений не отмечалось.

После проведенной терапии через 180 дней регистрировали улучшение неврологических характеристик в экспериментальной группе по сравнению с группой контроля.

Трансплантація стовбурових і прогеніторних клітин у перспективі для корекцій наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених

П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, М.П. Веропотвелян, І.В. Гужевська, Л.А. Жабицька, С.А. Журавльова

У даній огляд включені результати досліджень механізму терапевтичної дії стовбурових клітин при церебральних порушеннях у новонароджених.

В огляді зарубіжних публікацій проаналізовано різні аспекти клітинної терапії, починаючи від типу стовбурових клітин і джерел їхнього отримання. Вивчені компоненти, що визначають позитивний ефект стосовно терапії гіпоксії/ішемії головного мозку. Засвідчена висока терапевтична ефективність клітинних технологій і перспективність їхнього застосування в неонатології. Однак необхідно подальше вивчення даної проблеми, спрямованого на визначення всебічної характеристики типу клітин та їхніх доз, оптимального часу і методу їхнього уведення, для найбільш ефективного застосування клітинної терапії.

Ключові слова: стовбурові клітини, новонароджені, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, асфіксія.

ВЫВОДЫ

Таким образом, данный обзор проиллюстрировал только малую часть возможного лечебного применения клеточных технологий при патологиях центральной нервной системы у детей различного возраста. Но, в то же время, как правило, патологии новорожденных имеют сочетанный характер и достаточно часто сопровождаются сепсисом, патологиями легких и почек, некротизирующим энтероколитом и другими, особенно на фоне недоношенности.

Группа ученых – K. Bohlin, A. Borghesi и соавторы, B. Larigani, S. Mitsialis, [7, 8, 49, 62] – сообщают: высокая эффективность проведенного лечения СК при различной сочетанной патологии у новорожденных является доказанной.

Системная трансплантация СК может оказывать терапевтическое действие на ряд патологий одновременно, так как в их основе лежат сходные молекулярные механизмы повреждения и репарации.

Итак, доклинические результаты проведенного обзора наглядно демонстрируют, что клеточная терапия приводит к защите и/или репарации ткани головного мозга у новорожденных после гипоксии/ишемии головного мозга. Данная эффективность СК является перспективной и может обеспечить решение сложных клинических проблем.

Проведенный анализ литературы иностранных исследователей свидетельствует о безопасности клинического применения клеточных технологий, которые еще должны быть подтверждены в спланированных контролируемых клинических испытаниях, прежде чем они будут рекомендованы практикующим врачам. Поэтому необходимо дальнейшее и более глубокое изучение данной проблемы.

Transplantation of stem and progenitor cells in the long term for correction of the consequences of hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn babies

P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, M.P. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya, L.A. Zhabitska, S.A. Zhuravleva

The review included the results of the mechanism of therapeutic action of stem cells in cerebral disorders in newborn babies.

The results of the review of foreign publications to analyze different aspects of cell therapy, from the type of stem cells and sources. Studied the components that determine the positive effect in relation to the treatment of ischemia/hypoxia of the brain.

Shown high therapeutic efficiency of cellular technologies and the prospects of their application in neonatology. However, it is necessary to study this problem, aimed at a comprehensive characterization of cell type and dose, the optimal time and method of their conduct for the most effective application of cell therapy.

Key words: stem cells, newborn infants, hypoxic-ischemic encephalopathy, asphyxia.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Цехмістренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Гужевская Ирина Витальевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

Жабицька Леся Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (096) 530-75-94

Журавлева Светлана Анатольевна ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-19. E-mail: genetika8@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ali J.M. Allorecognition pathways in transplant rejection and tolerance / J.M. Ali, E.M. Bolton, J.A. Bradley, G.J. Pettigrew // *Transplantation*. 2013; 96(8): 681-8.
2. Antonov A.G. The methodology of therapeutic hypothermia to children born in a state of asphyxia / A.G. Antonov, O.V. Ionov, A.R. Kirtbaya, E.N. Balashova, I.V. Nikitina, A.E. Ryndin, E.V. Miroshchnik, D.N. Degtyarev // *Anesthesiology and Intensive Care*. 2014; 59 (6): 76-7.
3. Ashwal S. Reparative effects of neural stem cells in neonatal rats with hypoxic-ischemic injury are not influenced by host sex / S. Ashwal, N. Ghosh, C.I. Turenius, M. Dulcich, C.M. Denham, B. Tone [et al.] // *Pediatr. Res.* 2014; 75(5): 603-11.
4. Bae S.H. Long-lasting paracrine effects of human cord blood cells on damaged neocortex in an animal model of cerebral palsy / S.H. Bae, T.H. Kong, H.S. Lee, K.S. Kim, K.S. Hong, M. Chopp [et al.] // *Cell Transplant.* 2012; 21(11): 2497-515.
5. Bahr L. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation / L. Bahr, I. Batsis, G. Moll, M. Hagg, A. Szakos, Sundberg [et al.] // *Stem Cells*. 2012; 30(7): 1575-8.
6. Baranov A.A. Premature babies in childhood and adolescence (medical and psychosocial research) / A.A. Baranov, V.Y. Albitsky, S.Y. Volgina, V.D. Mendelevich // *M.*; 2001; 184s.
7. Bohlin K. Cell-based strategies to reconstitute vital functions in preterm infants with organ failure. *Best Pract. Res. / K. Bohlin // Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 31: 99-111.
8. Borghesi A. Stem cell therapy for neonatal diseases associated with preterm birth / A. Borghesi, C. Cova, D. Gazzolo, M. Stronati // *J. Clin. Neonatol.* 2013; 2(1): 1-7.
9. Borlongan C.V. Central nervous system entry of peripherally infected umbilical cord blood cells is not required for neuroprotection in stroke / C.V. Borlongan, M. Hadman, C.D. Sanberg, P.R. Sanberg // *Stroke*. 2004; 35(10): 2385-9.
10. Cameron S.H. Delayed post-treatment with bone marrow-derived mesenchymal stem cells is neurorestorative of striatal medium-spiny projection neurons and improves motor function after neonatal rat hypoxia-ischemia / S.H. Cameron, A.J. Alwakeel, L. Goddard., C.E. Hobbs, E.K. Gowing, E.R. Barnett [et al.] // *Mol. Cell. Neurosci.* 2015; 68: 56-72.
11. Carroll J. Human cord blood for the hypoxic-ischemic neonate // *Pediatric Research*. 2012; 71: P. 459-463.
12. Chen L. Intracranial transplant of olfactory ensheathing cells in children and adolescents with cerebral palsy: a randomized controlled clinical trial / L. Chen, H. Huang, H. Xi, Z. Xie, R. Liu, Jiang Z. [et al.] // *Cell Transplant.* 2010; 19(2): 185-91
13. Chua J.Y. Intra-arterial injection of neural stem cells using a microneedle technique does not cause microembolic strokes / J.Y. Chua, A.V. Pendharkar, N. Wang, R. Choi, R.H. Andres, X. Gaeta [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011; 31(5): 1263-71.
14. Chou R.H. The potential therapeutic applications of olfactory ensheathing cells in regenerative medicine / R.H. Chou, C.Y. Lu., J.R. Fan, Y.L. Yu, W.C. Shyu // *Cell Transplant.* 2014; 23(4-5): 567-71.
15. Comi A.M. Neural stem cells reduce brain injury after unilateral carotid ligation. / A.M. Comi, E. Cho, J.D. Mulholland, A. Hooper, Q. Li, Y. Qu [et al.] // *Pediatr. Neurol.* 2008; 38(2): 86-92.
16. Constantin G. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis / G. Constantin, S. Marconi, B. Rossi, S. Angiari, L. Calderan, E. Anghileri [et al.] // *Stem Cells*. 2009; 27(10): 2624-35.
17. Cotten C.M. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / C.M. Cotten, A.P. Murtha, R.N. Goldberg, C.A. Grotegut, P.B. Smith, R.F. Goldstein [et al.] // *J. Pediatr.* 2014; 164(5): 973-9. e1.
18. Cui L.L. The cerebral embolism evoked by intra-arterial delivery of allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells in rats is related to cell dose and infusion velocity / L.L. Cui., E. Kerkela, A. Bakreen, F. Nitzsche, A. Andrzejewska, A. Nowakowski [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* 2015; 6: 11.
19. Daadi M.M. Human neural stem cell grafts modify microglial response and enhance axonal sprouting in neonatal hypoxic-ischemic brain injury / M.M. Daadi, A.S. Davis, A. Arac, Z. Li, A.L. Maag, R. Bhatnagar [et al.] // *Stroke*. 2010; 41(3): 516-23.
20. Danielyan L. Intranasal delivery of cells to the brain / L. Danielyan, R. Schafer, A. von Arnim-Mayerhofer, M. Buadze, J. Geisler, T. Klopfer [et al.] // *Eur. J. Cell Biol.* 2009; 88(6): 315-24.
21. Davies M.W. Reference ranges for the linear dimensions of the intracranial ventricles in preterm neonates / M.W. Davies, M. Swaminathan, S.L. Chuang, F.R. Betheras // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82(3): F218-23.
22. Donega V. Intranasal mesenchymal stem cell treatment for neonatal brain damage: long-term cognitive and sensorimotor improvement / V. Donega, C. van Velthoven, C. Nijboer [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – 8. – P. e51253.
23. Donega V. Assessment of long-term safety and efficacy of intranasal mesenchymal stem cell treatment for neonatal brain injury in the mouse / V. Donega, C.H. Nijboer, C.T. van Velthoven, S.A. Youssef, A. de Bruin, F. van Bel [et al.] // *Pediatr. Res.* 2015; 78(5): 520-6.
24. Donega V. The endogenous regenerative capacity of the damaged newborn brain: boosting neurogenesis with mesenchymal stem cell treatment / V. Donega, C.T. van Velthoven, C.H. Nijboer, A. Kavelaars, C.J. Heijnen // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013; 33(5): 625-34.
25. Donega V. Intranasally administered mesenchymal stem cells promote a regenerative niche for repair of neonatal ischemic brain injury / V. Donega, C.H. Nijboer, G. van Tilborg, R.M. Dijkhuizen, A. Kavelaars, C.J. Heijnen // *Exp. Neurol.* 2014; 261: 53-64.
26. Efimova O. A. Molecular biology for bioinformatics / no10_epigenetika-1.ppt
27. Ericas A. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood / P. Conget, J.J. Minguell // *J. Br. J. Haematol.* 2000; 109(1): 235-42.
28. Flax J.D. Engraftable human neural stem cells respond to developmental cues, replace neurons, and express foreign genes / S. Aurora, C. Yang, C. Simonin, A.M. Wills, L.L. Billingham et al. // *Nat. Biotechnol.* 1998; 16(11): 1033-9.
29. Gao J. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion / J.E. Dennis, R.F. Muzic, M. Lundberg, A.I. Caplan // *Cells Tissues Organs*. 2001; 169(1): 12-20.
30. Greggio S. Intra-arterial transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells in neonatal hypoxic-ischemic rats / S. de Paula, P.N. Azevedo, G.T. Venturin, J.C. Dacosta // *Life Sci.* 2014; 96(1-2): 33-9.
31. Guan L.X. Therapeutic efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in patients with type 2 diabetes / H. Guan, H.B. Li, C.A. Ren, L. Liu, J.J. Chu et al. // *Exp. Ther. Med.* 2015; 9(5): 1623-30.
32. Gutierrez-Fernandez M. Functional recovery after hematic administration of allogeneic mesenchymal stem cells in acute ischemic stroke in rats / B. Rodriguez-Frutos, J. Alvarez-Grech, M.T. Vallejo-Cremades, M. Exposito-Alcaide, J. Merino et al. // *Neuroscience*. 2011; 175: 394-405.
33. Guzman R. Intravascular cell replacement therapy for stroke / R. Choi, A. Gera, A. De Los Angeles, R.H. Andres, G.K. Steinberg // *Neurosurv. Focus*. 2008; 24(3-4): E15.
34. Hass R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC / C. Kasper, S. Bohm, R. Jacobs // *Cell Commun. Signal.* 2011; 9: 12.
35. Hirschi K.K. Induced pluripotent stem cells for regenerative medicine / S. Li, K. Roy // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2014; 16: 277-94.
36. Hori J. Neural progenitor cells lack immunogenicity and resist destruction as allografts / T.F. Ng, M. Shtatos, H. Klassen, J.W. Streilein, M.J. Young // *Stem Cells*. 2003; 21(4): 405-16.
37. http://dbyne.moy.su/news/kogda_vy_rastjat_iskusstvennuju_peceni_ri_chem_tu/2014-06-25-162
38. <http://sciencevsaging.org/content/свободный/-9>
39. <http://biofile.ru/bio/19658.html>
40. Iguchi A. Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis by using methotrexate decreases pre-engraftment syndrome and severe acute GVHD, and accelerates engraftment after cord blood transplantation / Y. Terashita, M. Sugiyama, J. Ohshima, T.Z. Sato, Y. Cho et al. // *Pediatr. Transplant.* 2016; 20(1): 114-9.
41. Imitola J. Directed migration of neural stem cells to sites of CNS injury by the stromal cell-derived factor 1alpha/CXC chemokine receptor 4 pathway / K. Raddassi, K.I. Park, F.J. Mueller, M. Nieto, Y.D. Teng et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101(52): 18117-22.
42. Janowski M. Cell size and velocity of injection are major determinants of the safety of intracarotid stem cell transplantation / A. Lyczek, C. Engels, J. Xu, B. Lukomska, J.W. Bulte et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013; 33(6): 921-7.
43. Jansen E.M. Transplantation of fetal neocortex ameliorates sensorimotor and locomotor deficits following neonatal ischemic-hypoxic brain injury in rats / L. Solberg, S. Underhill, S. Wilson, C. Cozzari, B.K. Hartman et al. // *Exp. Neurol.* 1997; 147(2): 487-97.
44. Jin K. Comparison of ischemia-directed migration of neural precursor cells after intrastriatal, intraventricular, or intravenous transplantation in the rat / Y. Sun, L. Xie, X.O. Mao, J. Childs, A. Peel et al. // *Neurobiol. Dis.* 2005; 18(2): 366-74.
45. Johnston M.V. Sex and the pathogenesis of cerebral palsy / H. Hagberg // *Dev. Med. Child Neurol.* 2007; 49(1): 74-8.
46. Kao C.H. Human umbilical cord blood-derived CD34+ cells may attenuate spinal cord injury by stimulating vascular endothelial and neurotrophic factors / S.H. Chen, C.C. Chio, Lin M.T. Shock. 2008; 29(1): 49-55.

47. Keroll D. The use of stem cells in hypoxic-ischemic brain damage of newborn pulp. Magazine «cell and organ transplantation» //2013; 1(1),
48. Kucia M. Morphological and molecular characterization of novel population of CXCR4+ SSEA-4+ Oct-4+ very small embryonic-like cells purified from human cord blood: preliminary report /M. Halasa, M. Wysoczynski, M. Baskiewicz-Masiuk, S. Moldenhawer, E. Zuba-Surma et al. //Leukemia. 2007; 21(2): 297-303.
49. Larijani B. Stem cell therapy in treatment of different diseases /E.N. Esfahani, P. Amini, B. Nikbin, K. Alimoghaddam, S. Amiri et al. //Acta Med. Iran. 2012; 50(2): 79-96.
50. Le Blanc K. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study /F. Frassoni, L. Ball, F. Locatelli, H. Roelofs, I. Lewis, et al.//Lancet. 2008; 371(9624): 1579-86.
51. Li L. Effects of administration route on migration and distribution of neural progenitor cells transplanted into rats with focal cerebral ischemia, an MRI study /Q. Jiang, G. Ding, L. Zhang, Z.G. Zhang, Q. Li et al. //J. Cereb. Blood Flow Metab. 2010; 30(3): 653-62.
52. Lin R.Z. Functional endothelial progenitor cells from cryopreserved umbilical cord blood /A. Dreyzin, K. Aamodt, A.C. Dudley, J.M. Melero-Martin //Cell Transplant. 2011; 20(4): 515-22.
53. Li M. Chemokine CXCL12 in neurodegenerative diseases: an SOS signal for stem cell-based repair /J.S. Hale, J.N. Rich, R.M. Ransohoff, J.D. Lathia //Trends Neurosci. 2012; 35(10): 619-28.
54. Luan Z. Treatment of an infant with severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy sequelae with transplantation of human neural stem cells into cerebral ventricle /G.Yin, X. Hu et al. // Zhonghua Erke Zazhi. 2005; 43: 580-583.
55. Luan Z. Treatment of newborns with severe injured brain with transplantation of human neural precursor cells /W. Liu, S. Qu et al. //Zhonghua Erke Zazhi. 2011; 49: 445-449.
56. Lundberg J. Targeted intra-arterial transplantation of stem cells to the injured CNS is more effective than intravenous administration: engraftment is dependent on cell type and adhesion molecule expression /E. Sodersten, E. Sundstrom, K. Le Blanc, T. Andersson, O. Hermanson et al. //Cell Transplant. 2012; 21(1): 333-43.
57. Ma L. Immunosuppressive function of mesenchymal stem cells from human umbilical cord matrix in immune thrombocytopenia patients /Z. Zhou, D. Zhang, S. Yang, J. Wang, F. Xue et al. //Thromb. Haemost. 2012; 107(5): 937-50.
58. Ma S. Immunobiology of mesenchymal stem cells /N. Xie, W. Li, B. Yuan, Y. Shi, Y.Wang //Cell Death Differ. 2014; 21(2): 216-25.
59. Mancias-Guerra C. Safety and tolerability of intrathecal delivery of autologous bone marrow nucleated cells in children with cerebral palsy: an open-label phase I trial /A.R. Marroquin-Escamilla, O. Gonzalez-Llano, L. Villarreal-Martinez, J.C. Jaime-Perez, F. Garcia-Rodriguez et al. //Cytotherapy. 2014; 16(6): 810-20.
60. Meier C. Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells /J. Middelans, B. Wasielewski et al. //Pediatric Research. 2006; 59: 244-249.
61. Misra V. Intra-arterial delivery of cell therapies for stroke /A. Lal, R. El Khoury, P.R. Chen, S.I. Savitz //Stem Cells Dev. 2012; 21(7): 1007-15.
62. Mitsialis S.A. Stem cell-based therapies for the newborn lung and brain: Possibilities and challenges /S. Kourembanas //Semin. Perinatol. 2016; 40(3):138-51.
63. Murase S. Deleted in colorectal carcinoma and differentially expressed integrins mediate the directional migration of neural precursors in the rostral migratory stream /A.F. Horwitz //J. Neurosci. 2002; 22(9): 3568-79.
64. Narogan M.V. Experience of extremely premature infants with intraventricular hemorrhage complicated by progressive hydrocephalus /L.D. Vorona, V.L. Petraki, A.G. Prityko, B.P. Simernitsky, R.I. Romanova, E.E. Sidorenko, L.V. Malyutina, A. Petrova //Russian Vestnik Perinatology and pediatrics. 2013; 58 (3): 25-9.
65. Najar M. The immunomodulatory potential of mesenchymal stromal cells: a story of a regulatory network /G. Raicevic, E. Crompot, H. Fayyad-Kazan, D. Bron, M.Toungouz et al // J. Immunother. 2016; 39(2): 45-59.
66. Naujock M. Molecular and functional analyses of motor neurons generated from human cord-blood-derived induced pluripotent stem cells /N. Stanslowsky, P. Reinhardt, J. Sterneckert, A. Haase, U. Martin et al. //Stem Cells Dev. 2014; 23(24): 3011-20.
67. Newell L.F., Flowers M.E., Gooley T.A., Milano F., Carpenter P.A., Martin P.J. et al. Characteristics of chronic GVHD after cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013; 48(10): 1285-90.
68. Nimgaonkar M.T. A unique population of CD34+ cells in cord blood /R. Roscoe, J. Persichetti, W.B. Rybka, A. Winkelstein, E.D. Ball //Stem Cells. 1995; 13(2): 158-66.
69. Northington F.J. Brief update on animal models of hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal stroke //ILAR //J. 2006; 47(1): 32-8.
70. Obenaus A. Long-term magnetic resonance imaging of stem cells in neonatal ischemic injury /N. Dilmac, B.Tone, H.R. Tian, R. Hartman, M. Digicayliog et al. //Ann. Neurol. 2011; 69(2): 282-91.
71. Palmer T.D. Cell culture. Progenitor cells from human brain after death /P.H. Schwartz, P. Taupin, B. Kaspar, S.A. Stein, F.H. Gage //Nature. 2001; 411(6833): 42-3.
72. Paula S. The dose-response effect of acute intravenous transplantation of human umbilical cord blood cells on brain damage and spatial memory deficits in neonatal hypoxia-ischemia /S. Greggio, D.R. Marinovic, D.C. Machado, J.C. DaCosta //Neuroscience. 2012; 210: 431-41.
73. Pendharkar A.V. Biodistribution of neural stem cells after intravascular therapy for hypoxic-ischemia /J.Y. Chua, R.H. Andres, N. Wang, X. Gaeta, H. Wang et al. //Stroke. 2010; 41(9): 2064-70.
74. Perlman J.M. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy //Pediatrics. 2006; 117(3, Pt 2): 28-33.
75. Poltavtseva R.A. In vitro development of neural progenitor cells from human embryos. /A.A. Rzhaniyova, A.V. Revishchin, M.A. Aleksandrova, L.I. Korochkin, V.S. Repin et al. //Bull. Exp. Biol. Med. 2001; 132(3): 861-3.
76. Poltavtseva R.A. Evaluation of progenitor cell cultures from human embryos for neurotransplantation /M.V. Marey, M.A. Aleksandrova, A.V. Revishchin, L.I. Korochkin, G.T. Sukhikh //Brain Res. Dev. Brain Res. 2002; 134(1-2): 149-54.
77. Popkov V.A. Diseases and aging: gender matters /E.Y. Plotnikov, D.N. Silachev, L.D. Zorova, I.B. Pevzner, S.S. Jankauskas et al. //Biochemistry (Mosc). 2015; 80(12): 1560-70.
78. Reinders M.E. Safety of allogeneic bone marrow derived mesenchymal stromal cell therapy in renal transplant recipients: the neptune study /G.J. Dreyer, J.R. Bank, H. Roelofs, S. Heidt, D.L. Roelen et al. //J. Transl. Med. 2015; 13: 344.
79. Rice J. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat /R. Vannucci, J. Briery //Ann Neurol. 1981; 9: 131-141.
80. Rocha V. Graft-versus-host disease in children who have received a cord blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling /J.E.Jr. Wagner, K.A. Sobocinski, J.P. Klein, M.J. Zhang, M.M. Horowitz et al. //Eurocard and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. N. Engl. J. Med. 2000; 342(25): 1846-54.
81. Rosado-de-Castro P.H. Biodistribution of bone marrow mononuclear cells after intra-arterial or intravenous transplantation in subacute stroke patients /Fda R. Schmidt, V. Battistella, S.A. Lopes de Souza, B. Gutflin, R.C. Goldenberg et al. //Regen. Med. 2013; 8(2): 145-55.
82. Rosenkranz K. The chemokine SDF-1/CXCL12 contributes to the 'homing' of umbilical cord blood cells to a hypoxic-ischemic lesion in the rat brain /S. Kumbusch, K. Lebermann, K. Marschner, A. Jensen, R. Dermietzel et al. //J. Neurosci. Res. 2010; 88(6): 1223-33.
83. Santilli G. Mild hypoxia enhances proliferation and multipotency of human neural stem cells /G. Lamorte, L. Carlessi, D. Ferrari, L. Rota Nodari, E. Binda et al. //PLoS One. 2010; 5(1): e8575.
84. Silachev D.N. Evaluation of a long-term sensorimotor deficit after neonatal rat brain ischemia/hypoxia /M.I. Shubina, S.S. Jankauskas, V.P. Mkrtychian, V.N. Manskikh, M.V. Guliaev, D.B. Zorov //Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova. 2013; 63(3): 405-16.
85. Silachev D.N. Neuroprotective effect of glutamate-substituted analog of gramicidin A is mediated by the uncoupling of mitochondria /L.S. Khailova, V.A. Babenko, M.V. Gulyaev, S.I. Kovalchuk, L.D. Zorova et al. //Biochim. Biophys. Acta. 2014; 1840(12): 3434-42.
86. Silachev D.N. Intra-arterial administration of multipotent mesenchymal stromal cells promotes functional recovery of the brain after traumatic brain injury /E.Y. Plotnikov, V.A. Babenko, T.I. Daniilina, L.D. Zorov, I.B. Pevzner et al. //Bull. Exp. Biol. Med. 2015; 159(4): 528-33.
87. Schu S. Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells /M. Nosov, L. O'Flynn, G. Shaw, O. Treacy, F. Barry et al. //J. Cell. Mol. Med. 2012; 16(9): 2094-103.
88. Shea K.L. What can you do to protect the newborn brain? /A. Palanisamy //Curr. Opin. Anaesthesiol. 2015; 28(3): 261-6.
89. Shipounova I.N. Analysis of results of acute graft-versus-host disease prophylaxis with donor multipotent mesenchymal stromal cells in patients with hemoblastoses after allogeneic bone marrow transplantation /N.A. Petinati, A.E. Bigildeev, E.A. Zezina, N.I. Drize, L.A. Kuzmina et al. //Biochemistry (Mosc). 2014; 79(12): 1363-70.
90. Sukhikh G.T. Prospects for using stem and progenitor cells in the therapy of consequences of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy /D.N. Silachyov, I.B. Pevzner, L.D. Zorova, V.A. Babenko, V.A. Popkov, S.S. Yankauskas, V.V. Zubkov, D.B. Zorov, E.Yu. Plotnikov //Obstetrics and gynecology. 2015; 5: 55-66.

91. Sun J. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders /J. Allison, C. McLaughlin, L. Sledge, B. Waters-Pick, S. Wease et al. //Transfusion. 2010; 50(9): 1980-7.
92. Svendsen C.N. Human neural stem cells: isolation, expansion and transplantation /M.A. Caldwell, T. Ostenfeld //Brain Pathol. 1999; 9(3): 499-513.
93. Takahashi M. Large-scale reorganization of corticofugal fibers after neonatal hemidecortication for functional restoration of forelimb movements /A. Vattananun, T. Umeda, K. Isa, T. Isa //Eur. J. Neurosci. 2009; 30(10): 1878-87.
94. Takahashi K. Induced pluripotent stem cells in medicine and biology /S. Yamanaka //Development. 2013; 140: 2257-2267.
95. Taguchi A. Administration of CD34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model /T. Soma, H. Tanaka, T. Kanda, H. Nishimura, H. Yoshikawa et al. //J. Clin. Invest. 2004; 114(3): 330-8.
96. Thorne R.G. Delivery of neurotrophic factors to the central nervous system: pharmacokinetic considerations /W.H. Frey //2nd. Clin. Pharmacokinet. 2001; 40(12): 907-46.
97. Titomanlio L. Stem cell therapy for neonatal brain injury: perspectives and challenges /A. Kavelaars, J. Dalous, S. Mani, V. Ghouzzi, C. Heijnen et al. //Ann. Neurol. 2011; 70(5): 698-712.
98. Uccelli A. Mesenchymal stem cells exert a remarkable regenerative effect requiring minimal CNS integration: commentary on: «Mesenchymal stem cells protect CNS neurons against glutamate excitotoxicity by inhibiting glutamate receptor expression and function» by Voulgari-Kokota et al. //Exp. Neurol. 2013; 247: 292-5.
99. Van Velthoven C. Nasal administration of stem cells: a promising novel route for ischemic brain damage /A. Kavelaars, F. van Bel, C. Heijnen //Pediatric Research. 2010; 68: 419-422.
100. Van Velthoven C. Mesenchymal stem cells as a treatment for neonatal ischemia /A. Kavelaars, C. Heijnen //Pediatric Research. 2012; 71: 474-481.
101. Verina T. Pluripotent possibilities: human umbilical cord blood cell treatment after neonatal brain injury /A. Fatemi, M.V. Johnston, A.M. Comi //Pediatr. Neurol. 2013; 48(5): 346-54.
102. Wang Y. SDF-1alpha/CXCR4-mediated migration of systemically transplanted bone marrow stromal cells towards ischemic brain lesion in a rat model /Y. Deng, G.Q. Zhou // Brain Res. 2008; 1195: 104-12.
103. Wang D. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus: 4 years of experience /H. Zhang, J. Liang, X. Li, X. Feng, H. Wang et al. //Cell Transplant. 2013; 22(12): 2267-77.
104. Wang Q. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from fetal-bone marrow, adipose tissue, and Warton's jelly as sources of cell immunomodulatory therapy /Q. Yang, Z. Wang, H. Tong, L. Ma, Y. Zhang et al. //Hum. Vaccin. Immunother. 2016; 12(1): 85-96.
105. Wang X. Umbilical cord blood cells regulate the differentiation of endogenous neural stem cells in hypoxic ischemic neonatal rats via the hedgehog signaling pathway /Y. Zhao, X. Wang //Brain Res. 2014; 1560: 18-26.
106. Wasielewski B. Neuroglial activation and CX43 expression are reduced upon transplantation of human umbilical cord blood cells after perinatal hypoxic-ischemic injury /A. Jensen, A. Roth-Harer et al. //Brain Research. 2012; 1487: 39-53.
107. Willing A.E. Intravenous versus intrastriatal cord blood administration in a rodent model of stroke /J. Lixian, M. Milliken, S. Poulos, T. Zigova, S. Song et al. // J. Neurosci. Res. 2003; 73(3): 296-307.
108. Yasuhara T. Behavioral and histological characterization of intrahippocampal grafts of human bone marrow-derived multipotent progenitor cells in neonatal rats with hypoxic-ischemic injury /N. Matsukawa, G. Yu, L. Xu, R.W. Mays, J. Kovach et al. //Cell Transplant. 2006; 15(3): 231-8.
109. Yoo S.W. Immune following suppression mesenchymal stem cell transplantation in the ischemic brain is mediated by TGF-beta /D.Y. Chang, H.S. Lee, G.H. Kim, J.S. Park, B.Y. Ryu et al. //Neurobiol. Dis. 2013; 58: 249-57.
110. Zhang X. Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on neonatal rat hypoxic-ischemic encephalopathy /Q. Zhang, W. Li, D. Nie, W. Chen, C. Xu et al. //J. Neurosci. Res. 2014; 92(1): 35-45.
111. Zhang R. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury /Y. Liu, K. Yan, L. Chen, X.R. Chen, P. Li et al. //J. Neuroinflammation. 2013; 10: 106.
112. Zhao L. Human bone marrow stem cells exhibit neural phenotypes and ameliorate neurological deficits after grafting into the ischemic brain of rats /W. Duan, M. Reyes et al. // Experimental Neurology. 2002; .174: 11-20.
113. Zwijnenburg P.J. Experimental pneumococcal meningitis in mice: a model of intranasal infection /T. van der Poll, S. Florquin, S.J. van Deventer, J.J. Roord, A.M. van Furth // J. Infect. Dis. 2001; 183(7): 1143-6.

Статья поступила в редакцию 28.11.16