

Роль мезенхімальних стовбурових клітин у регенерації периферичного нерва

Н. М. Невмержицька^{id} *A,C,D,F, Л. М. Яременко^{id} D,E, О. М. Грабовий^{id} D,E

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
регенерація,
мезенхімальні
стовбурові клітини,
периферичний
нерв.

Патологія. 2024.
Т. 21, № 2(61).
С. 170-176

*E-mail:
natalianmu@ukr.net

Враховуючи недосконалі результати лікування травм периферичного нерва та незважаючи на велику кількість вже виконаних клініко-експериментальних досліджень щодо регенерації периферичних нервів, пошук нових ефективних методів лікування цієї патології залишається актуальним. Клітинна терапія – один з інноваційних і перспективних терапевтичних підходів до відновлення нервів. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) вперше описали Фріденштейн і колеги у 1966 році. МСК – клас мультипотентних стовбурових клітин мезодермального походження, що мають низьку імуногенність, але високу здатність до самооновлення та потенціал до різноспрямованого диференціювання, виявлені майже у всіх тканинах. За даними Міжнародного товариства клітинної терапії (ISCT, Ванкувер, Канада), МСК людини експресують CD73, CD105, CD90 і позбавлені маркерів гемопоетичних стовбурових клітин (CD34, CD14, CD45, CD11b, CD79a і HLA-DR).

Досі немає єдиного погляду на основний механізм дії МСК щодо стимулювання регенерації нервів, але найімовірніше, вони виконують трофічну функцію, інгібують проапоптотичні шляхи та посилюють внутрішню регенеративну здатність нерва. Відома також здатність МСК продукувати різні імунорегуляторні фактори, що призводить до редукції неадекватної запальної реакції після ушкодження нервів. МСК можуть трансдиференціюватися в шваннівські клітини, набувати шванноподібного фенотипу або стимулювати активність ендогенних шваннівських клітин, що є одними з ключових регуляторів репаративної регенерації нервів. МСК також беруть участь у ремієлінізації ушкоджених нервів шляхом синтезу та вивільнення білків мієліну MBP або P0. МСК створюють посилене нейропротекторне мікросередовище, що запобігає дегенерації нервів, підтримує ріст аксонів, нейрогенез і клітинний метаболізм. Відома властивість стовбурових клітин продукувати нейротрофічні фактори. Зауважимо, що ендогенні стовбурові клітини, зокрема ті, що циркулюють у периферичній крові, значно менше досліджені. Детальне вивчення різноманітних фармакологічних, генномодифікаційних чи біомодифікаційних методів мобілізації ендогенних стовбурових клітин, їхніх властивостей та ідентифікації може бути перспективним у регенеративній медицині загалом і регенерації периферичних нервів зокрема.

Keywords:
regeneration,
mesenchymal stem
cells, peripheral
nerve.

Pathologia.
2024;21(2):170-176

The role of mesenchymal stem cells in peripheral nerve regeneration

N. M. Nevmerzhytska, L. M. Yaremenko, O. M. Grabovy

Taking into account the imperfect results of treatment of peripheral nerve injuries and despite the large number of already performed clinical and experimental studies on the regeneration of peripheral nerves, the search for new effective methods of treatment of this pathology remains relevant until now. Cell therapy is one of the innovative and promising therapeutic approaches in the field of nerve regeneration. Mesenchymal stem cells (MSCs) were first introduced in 1966 by Friedenstein and colleagues. This is a class of multipotent stem cells of mesodermal origin, which have low immunogenicity, but high capacity for self-renewal and multidirectional differentiation potential. They were found in almost all tissues. According to the International Society for Cell Therapy (ISCT, Vancouver, Canada), human MSCs express CD73, CD105, CD90 and lack hematopoietic stem cell markers (CD34, CD14, CD45, CD11b, CD79a, and HLA-DR).

There is no consensus regarding the main mechanism of action of MSCs in stimulating nerve regeneration, but in general, most likely, they perform a trophic function, inhibit proapoptotic pathways and enhance the intrinsic regenerative capacity of the nerve. The ability of MSCs to produce various immunoregulatory factors is also known, which leads to the reduction of an inadequate inflammatory response after nerve damage. MSCs can transdifferentiate into Schwann cells, acquire a Schwann-like phenotype, or stimulate the activity of endogenous Schwann cells, which are one of the key regulators of reparative nerve regeneration. MSCs also take part in the remyelination of damaged nerves due to the synthesis and release of myelin proteins MBP or P0. MSCs create an enhanced neuroprotective microenvironment that prevents nerve degeneration, supports axon growth, neurogenesis, and cellular metabolism. The property of stem cells to produce neurotrophic factors is also well known. It is interesting to note that endogenous stem cells, including those circulating in peripheral blood, are much less studied. A detailed study of various pharmacological, gene-modifying, or biomodifying methods of endogenous stem cell mobilization, their properties, and identification may be promising in regenerative medicine in general and peripheral nerve regeneration in particular.

Ушкодження периферичних нервів залишається складною медичною проблемою з часто важкими фізіологічними, морфологічними та функціональними наслідками. Незважаючи на чимало можливих терапевтичних підходів, досі немає єдиної думки щодо

переваг кожного варіанта чи найкращої методології стимулювання регенерації нервів [1,2].

Нейральна репарація є складним біологічним процесом, що включає видалення залишків мієліну [3], формування тяжів Бюнгнера [3,4], синтез нейротро-

фічних факторів, позаклітинного матриксу та молекул клітинної адгезії [3,5]. Проникність гематоенцефалічного бар'єра, рівень нейрозапалення та запалення мікрооточення рани [3,6] також впливають на результат регенерації нейронів. Вважають, що серед різних типів клітин, які беруть участь у регенеративному процесі, найважливішу роль відіграють клітини Шванна і макрофаги [3,7]. Зрілі макрофаги, дедиференційовані шваннівські клітини та резидентні макрофаги, що проліферують, відіграють центральну роль у створенні сприятливого середовища для регенерації аксонів, оскільки вони секретують нейротрофіни і фагоцитують, а також очищають аксональне та мієлінове сміття, що містить інгібітори росту нейритів [8]. Потенційні методи лікування мають бути спрямовані на чинники, що впливають на наведені біологічні реакції, а також структурні та клітинні компоненти під час регенерації периферичних нервів у напрямі їхньої прорегенеративної тенденції [3,9].

Нейрозапалення під час регенерації нервів має нейропротекторну та нейродеструктивну дію [10], а пролонгована запальна реакція залучена до патогенезу негативних симптомів після пошкодження периферичних нервів [8]. На ранній стадії ушкодження нерва фагоцити, представлені макрофагами, швидко рекрутуються та активуються в місці ушкодження [10,11]. Для макрофагів характерна хороша пластичність і гетерогенність. За станом активації та функцій розрізняють два поляризовані фенотипи макрофагів: «класично активовані» прозапальні (M1) та «альтернативно активовані» протизапальні (M2) [12]. Під час запалення макрофаги імуностимульовального фенотипу (M1) видаляють залишки мієліну та патогени за допомогою фагоцитозу й аутофагії, що сприяє росту нервів [10,11]. Активовані макрофаги також секретують прозапальний TNF- α і ROS, що ушкоджують нерви [13]. Далі протизапальні імуносупресивні (M2) макрофаги секретують такі імунорегуляторні цитокини, як інтерлейкін 4 (IL-4), інтерлейкін 10 (IL-10) та інтерлейкін 13 (IL-13), сприяють ангіогенезу [10] та беруть на себе нейрорепарацію. Її своєчасна активація стає життєво важливою для подолання передбачуваної нейротоксичності M1-субпопуляції [12].

Координація про- та протизапальних сигналів під час валеровської дегенерації має вирішальне значення і має чітко контролюватись для забезпечення успішної регенерації аксонів [13]. Відстрочене рекрутування макрофагів чи їх виснаження призводить до зниження кліренсу мієлінових залишків, втрати синтезу нейротрофінів та порушення регенерації аксонів і функціонального відновлення після травми [8]. Синергетична координація послідовної активності макрофагів M1 і M2 стає також необхідною для утворення нервових містків, що досягається шляхом міжклітинних взаємодій і паракринної регуляції [14,15]. Так, судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), що секретується макрофагами, здатний посилювати утворення нових кровоносних судин, які можуть бути шляхами навігації шваннівських клітин [15].

Шваннівські клітини – головні гліальні клітини в периферичній нервовій системі, основні структурно-функціональні клітини під час регенерації пери-

феричних нервів [16]. Після ушкодження нерва вони проліферують, мігрують і вишиковуються в нервах, утворюючи смуги Бюнгнера та забезпечуючи спрямований ріст новоутворених аксонів [16,17]. Зазначимо, що шваннівські клітини також можуть відігравати роль умовно антигенпрезентувальних клітин через здатність експресувати MHC-II після травматичного та запального ушкодження, презентувати антигени *in vitro* [18]. Експресія MHC-II мієлінізуючими шваннівськими клітинами зумовлює посттравматичну інфільтрацію CD4+ T-клітин і дегенерацію аксонів, а також збільшує термічну гіпералгію і механічну аллодинію у самок мишей *in vivo*. Отже, здатність шваннівських клітин презентувати антигени забезпечує реалізацію прозапальних реакцій і спричиняє виникнення посттравматичного невропатичного болю [18].

Клітинна терапія – один з інноваційних і перспективних терапевтичних підходів до відновлення нервів [19,20]. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) вперше описали Фріденштейн і колеги у 1966 році [21]. З того часу досягнуто значного прогресу в їх характеристиці [21].

Відомо, що МСК – клас мультипотентних стовбурових клітин, які мають мезодермальне походження та характеризуються високою здатністю до самооновлення, мають потенціал різноспрямованого диференціювання і низьку імуногенність [22]. МСК виявлені майже в усіх тканинах: кістковому мозку, пуповині, тканині плаценти, жировій тканині, синовіальній оболонці та рідині, периферичній крові, пульпі зуба, тканинах ендометрію тощо [21]. За даними Міжнародного товариства клітинної терапії (ISCT, Ванкувер, Канада), МСК людини експресують CD73, CD105, CD90 і позбавлені маркерів гемопоетичних стовбурових клітин (CD34, CD14, CD45, CD11b, CD79a і HLA-DR).

Використання МСК викликає великий науковий і практичний інтерес для всієї регенераторної медицини, оскільки вони можуть підтримувати пошкоджені тканини, впливати на процеси диференціації, потенціювати зміни морфології клітин, метаболічну активність та секрецію факторів росту [19]. Загалом це сприятиме регенерації ушкодженого органа. У багатьох дослідженнях показано позитивний вплив клітинної терапії на регенерацію пошкоджених нервових волокон [23,24,25].

Нині МСК часто комбінують із використанням різних методів тканинної біоінженерії для покращення регенерації [26]. Застосовують екзосоми МСК, нервові канали з МСК (тривимірні нейронні канали, що складаються з біологічних матеріалів, стовбурових клітин та можуть запобігти востанню з навколишніх тканин і знизити частоту виникнення неврому) і методи генної інженерії МСК (модифікація послідовності ДНК або введення фрагмента цільового гена в клітину-господар, або видалення певних фрагментів гена з геному для досягнення ефекту зміни генотипу клітини-господаря [22]). Мезенхімальні стовбурові клітини вводять місцево або в системний кровотік, використовують їх самостійно або в комбінації з ростовими факторами [26].

Досі немає єдиного погляду на основний механізм дії МСК щодо стимулювання регенерації нервів [27,28], проте вважають, що МСК, найімовірніше, виконують

трофічну функцію, їхня роль у посиленні регенерації нервів полягає в інгібуванні проапоптотичних шляхів [19,29], посиленні внутрішньої регенеративної здатності нерва та мінімізації неадекватної запальної реакції після ушкодження нерва [30]. МСК беруть участь у ремієлінізації шляхом синтезу та вивільнення білків мієліну MBP або P0 [1].

МСК можуть трансдиференціюватися в шваннівські клітини [31,32], набувати шванноподібного фенотипу [7,32] або стимулювати активність ендогенних шваннівських клітин [33]. Заміна втрачених нейронів продемонстрована *in vitro* і має чималий потенціал у центральній нервовій системі. У периферичній нервовій системі для оптимізації регенерації основну увагу приділяють збільшенню кількості та активності саме шваннівських клітин [24,34]. Такий підхід зумовлений труднощами, що пов'язані з культивуванням аутологічних шваннівських клітин [35]. Для отримання достатньої кількості аутологічних нейролемоцитів необхідно брати здоровий нерв, а періоди експансії та очищення доволі тривалі; це може призвести до затримки відновлення [31,36].

Зауважимо, що регенерація аксонів і мієлінізація відбуваються нормально навіть без дистальної проліферації шваннівських клітин, оскільки ключовим фактором для нейролемоцитів, який сприяє регенерації, є контакт з аксонами, а не кількість. Надмірна кількість клітин Шванна без контакту з аксонами видаляється з нерва, тому кількість нейролемоцитів точно збігається з кількістю аксонів [3].

МСК можуть продукувати різні імунорегуляторні фактори аутологічних та алогенних імунних клітин, а також вроджених (включаючи NK, нейтрофіли, макрофаги та дендритні клітини) та набутих імунних клітин (зокрема T- і B-клітини) [37,38]. Свою імунomodulatory роль вони відіграють за допомогою двох механізмів: секреції цитокінів, включаючи IDO (людина) або NO (миша), PGE2, IL-4, IL-10, IL-12, IFN- γ і TNF- α , паракринним чином і прямим контактом між клітинами [38].

МСК мають високу пластичність і можуть переключатися з прозапального типу МСК1 на протизапальний тип МСК2. Після стимуляції прозапальними факторами, як-от IL-1 α , TNF- α та IFN- γ , або після активації толл-подібного рецептора 3 (TLR3) МСК поляризуються на протизапальний тип МСК2, продукуючи велику кількість NO/IDO та інших імунорегуляторних факторів і хемокинів, що відіграють імуносупресивну роль, інгібуючи функцію ефektorних T-клітин та індуючи продукцію регуляторних T-клітин (клітин Treg) [37,38]. Регуляторні T-клітини (Treg-клітини) – підгрупа CD4+ T-лімфоцитів, що характеризуються маркерами клітинної поверхні CD4 і CD25, транскрипційним білком forkhead box P3 (FOXP3) [10,39,40]. Пригнічуючи активацію інших імунних клітин, Treg-клітини можуть підтримувати імунний гомеостаз та опосередковувати імунну толерантність під час запальної відповіді [10].

Оскільки надмірне нейрозапалення може перешкоджати регенерації аксонів і функціональному відновленню після ушкодження нервів, вважають, що імуносупресивні властивості клітин Treg покращують процес регенерації [10,41]. Treg-клітини також спри-

яють ремієлінізації та нейропротекції [10]. МСК індують регуляторні лімфоцити за допомогою секреції множинних плейотропних цитокінів і міжклітинного контакту з клітинами-мішенями [13,42], знижують експресію IL-1. Розрізняють два типи IL-1: IL-1 α та IL-1 β . Основна функція IL-1 α полягає в активації синтезу IL-6 і гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора (GM-CSF) у фібробластах *in situ*, що можна виявити протягом 2–5 годин після пошкодження [38]. Тривала наявність IL-1 β і TNF- α може спричинити загибель клітин і нейродегенерацію, а також опосередковувати утворення невром шляхом стимуляції проліферації фібробластів [8].

Міжклітинні контакти та паракринна передача сигналів модулюють здатність стовбурових клітин секретувати активні молекули, а отже індукувати секреторну активність ендогенних шваннівських клітин і накопичення макрофагів поблизу місця ушкодження [19,43]. Стовбурові клітини створюють посилене нейропротекторне мікросередовище, що запобігає дегенерації нервів, підтримує ріст аксонів, нейрогенез і клітинний метаболізм [19,43].

Відомою є властивість стовбурових клітин продукувати нейротрофічні фактори: фактори росту IGF-I та IGF-II [1], нейротрофін-3 (NT-3), нейротрофін-1 (NT-1), нейротрофін-4 (NT4, також відомий як NT5; NT-4/5) [1], циліарний нейротрофічний фактор (CNTF), мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), фактор росту нервів (NGF), нейротрофічний фактор лінії гліальних клітин GDNF4 [7,19,31,43].

Нейротрофічні фактори (NF) – група білків, що відомі за здатністю сприяти виживанню нейронів, впливати на проліферацію та диференціювання клітин, регулювати синаптичну пластичність і модулювати розвиток і аксонів, і дендритів. Крім того, NF полегшують зв'язок між нейронами та відповідними тканинами-мішенями [44,45]. Нейротрофічні фактори життєво важливі для росту нейритів під час ембріонального розвитку, для підтримки життєздатності дорослих нейронів і регенерації після травми [1,22]. У багатьох дослідженнях повідомляли, що нейротрофіни діють регенеративно на різних моделях людей і тварин, зокрема з нейрозапальними та нейродегенеративними захворюваннями [45,46,47]. Нейтрофіни мають низькоафінний і високоафінний рецептори. Низькоафінний рецептор p75 є спільним рецептором для NGF, BDNF, NT-3/4/5 [48], взаємодіє з тропоміозин-рецепторними кіназами (tropomyosin receptor kinase, Trk), що допомагають транспортувати нейротрофіни в закінчення нейронів [32]. Однак NGF, BDNF, NT-3/4/5 мають також специфічний високоафінний рецептор – TrkA для NGF, TrkB специфічний для BDNF, NT-4/5 і NT-3, що можуть зв'язуватися з TrkC і сприяють транспорту нейротрофінів [49].

Фактор росту нервів (nerve growth factor, NGF) – один із найкраще вивчених нейротрофічних факторів [1], описаний вперше у 1951 році. Спочатку встановили, що в периферичній нервовій системі NGF є нейротрофіном, який домінує та взаємодіє з симпатичними і сенсорними нейронами, контролює їхній ріст і диференціювання в ембріональному періоді [45,49]. Десятиліттями пізніше NGF виявили у

дорослих, визначили, що він відіграє важливу роль у пошкодженні тканин і реалізації механізмів болю [50], необхідний для виживання та диференціації периферичної та центральної нервових систем [51,52]. Фактор росту нервів у низьких концентраціях визначили у здорових нервах, але його експресія істотно зростає в нервах після пошкодження, відіграючи провідну роль у рості нових нейритів [1,53], може зв'язуватися з кіназою рецептора тропоміозину А або низькоафінним рецептором NGF, щоб зменшити дегенерацію нейронів, прискорити регенерацію периферичних нервів і зменшити запальні реакції [53,54,55]. Регенеративний ефект спричинений інгібуванням експресії p38MAPK (p38 Mitogen-activated protein kinase), що активується на ранніх стадіях травматичних ушкоджень периферичних нервів і бере участь у загибелі клітин [1,56].

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) сприяє диференціації сенсорних нейронів і діє як нейропротектор рухових нейронів [32,57]. Здатність BDNF «рятувати» рухові нейрони здійснюється через рецептор TrkB [58]. Сигнальний шлях BDNF-TrkB у моторних аксонах добре відомий. Блокування активності BDNF призводить до зменшення розростання аксонів, а агоністи TrkB посилюють регенерацію аксонів [59,60]. Просторова специфічність BDNF, який циркулює, почасти контролюється припливом кальцію, що стимулює транскрипцію сигнальних компонентів TrkB [61], а отже його дія щодо розростання аксонів може бути локалізованою й істотніше впливатиме на реіннервацію в активних мотонейронах [59].

Отже, сигнальні шляхи BDNF опосередковано через активацію транскрипційних факторів беруть участь у виживанні клітин і нейронній пластичності [61]. BDNF збільшує кількість мієлінізованих аксонів і товщину мієлінової оболонки, підвищує аксональний спрутинг [32], діє на нейрони-попередники в ділянці ураження, сприяючи покращенню нейрогенезу [62]. BDNF необхідний для нормального розвитку: нокаут BDNF призводить до ембріональної загибелі [61]. У периферичних нервах BDNF синтезується мотонейронами, нейронами DRG (dorsal root ganglion) і шваннівськими клітинами [61]. Після стиснення або повного перетину нерва мРНК BDNF збільшується у всіх трьох типах клітин, зокрема в нейронах DRG, що експресують TrkB і TrkC, де не виявлено експресію BDNF [62,63]. мРНК BDNF може бути виявлена в невеликих кількостях у сідничному нерві, і після пошкодження експресія підвищується. Ця активація підтримується протягом кількох тижнів, може бути пов'язана і з нейрональним, і ненеуронними джерелами. При пошкодженні лицевого нерва активація BDNF корелює з покращенням функціонального результату [61].

Інсуліноподібні фактори росту 1 і 2 (insulin-like growth factors 1 and 2, IGF-1 та IGF-2) відіграють ключову роль у підтримці життєздатності нервової тканини. Вони стимулюють міграцію та проліферацію нервових клітин, активуючи клітинний метаболізм, індукують регенерацію пошкоджених клітин, регулюють різні етапи пренатального та постнатального розвитку нервової системи. Доступність IGF для клітин контролюється за допомогою їх взаємодії з IGF-зв'язувальними білками (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP),

що інгібують їхню активність. Розщеплення IGFBP специфічними протеазами навпаки призводить до вивільнення IGF та активації його клітинних ефектів. Основне джерело IGF для нейронів – астроцити. Вивільнення IGF шляхом протеолітичного розщеплення IGFBP є важливим механізмом захисту нейронів [65].

Після експериментального пошкодження нерва IGF-1 та IGF-2 активуються в нервах і м'язах, виконують низку нейропротекторних функцій у мотонейронах [59]. IGF-1 має також нейротрофічну та міогенну дію [59]. Міогенна дія IGF-1 реалізується шляхом зниження швидкості індукованої денервацією м'язової атрофії [64] та стимуляції проростання аксонів у денервованих м'язи під час реіннервації [64,65]. Крім того, IGF-1 сприяє мітозу міобластів, опосередковуючи шлях мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK/ERK1/2) і шлях PI3K/Akt, тим самим відновлюючи пошкоджені м'язові клітини в м'язових волокнах, а потім регенеруючи їх [66,67]. Подібно до IGF-1, IGF-2 необхідний для диференціювання та розвитку м'язів і функціонує аутокринно за тим самим механізмом [66,67]. IGF-2 синтезується неактивними волокнами в частково денервованих м'язах і діє як стимулятор спрутингу за допомогою м'язово-нервових взаємодій [59], індукує проліферацію нервових стовбурових клітин через IGF1R (insulin-like growth factor1 receptor) або в первинних культурах нейросфер, або в транзитно-ампліфікуючих клітинах-попередниках [68].

Ціліарний нейротрофічний фактор (ciliary neurotrophic factor, CNTF) – плюрипотентний нейротрофічний фактор, вперше виділений із циліарних нейронів курячого ембріона [69]. Він відіграє важливу роль у розвитку та підтримці зорової нервової системи; його використовують при багатьох захворюваннях, що пов'язані з зором [69,70].

CNTF належить до сімейства цитокінів інтерлейкіну-6 (або gp130), продукується *in vivo* астроцитами та шваннівськими клітинами [71], відіграє важливу роль у посиленні повторного росту та дозрівання аксонів під час регенерації периферичних нервів після пошкодження [72]. У нервовій системі він підтримує виживання та диференціювання нейронів, включаючи нейральні стовбурові клітини, ганглії задніх корінців, сенсорні та моторні нейрони, клітини глії [69,71,73,74]. На внутрішньоклітинному рівні він активує шляхи PI3K/Akt та JAK2/STAT3 [71,75]. На відміну від багатьох інших нейротрофічних факторів, CNTF рясно експресується у неушкоджених периферичних нервах, але пригнічується під час регенерації нейронів. Сплеск вивільнення CNTF із пошкоджених шваннівських клітин відразу після пошкодження вважають вирішальним сигналом для синтезу інших трофічних факторів, що підтримують регенерацію [71]. Показано також, що CNTF чинить хемотаксичну дію на макрофаги, що мігрують [71], сприяє відновленню ушкодженого сідничного нерва, поліпшує регенерацію нервів [76,77], підтримує функції м'язів, які оточують ушкоджені нерви, прискорює проліферацію та диференціювання міобластів, що є перспективним для корекції м'язової атрофії [76].

Ціліарний нейротрофічний фактор опосередковує нейрозапальну реакцію через активуючий перетворювач сигналу й активатор транскрипції 3 (STAT3),

індукує інтерлейкін 6 (IL-6) у сенсорних нейронах. CNTF-дефіцит послаблює нейрозапалення у DRG та спинному мозку з полегшенням болю після травми. Рекombінантний CNTF, нанесений на чутливі нерви, повторює нейрозапалення в DRG та спинному мозку з розвитком болю надалі [78]. Крім того, CNTF збільшує виживання зрілих олігодендроцитів у моделі EAE (experimental autoimmune encephalomyelitis) та спричиняє ремієлінізацію після пошкодження спинного мозку [73]. CNTF пов'язаний також із нейродегенеративними захворюваннями – хворобами Паркінсона та Альцгеймера [69].

GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) вперше описали Engele et al. у 1991 році як нейротрофічний фактор. GDNF експресується нейронами в центральній нервовій системі, що розвивається, а у дорослих синтезується гліальними клітинами (шваннівськими клітинами, астроцитами та мікроглією), а також моторними, кишковими, симпатичними та дофамінергічними нейронами, клітинами скелетних м'язів і денервованими клітинами [79,80,81]. GDNF запобігає апоптозу мотонейронів під час розвитку *in vivo*, зменшує втрату мотонейронів на моделях моторної невропатії та дегенерації у тварин, рятує мотонейрони від загибелі клітин, спричиненої аксотомією, захищає від хронічної дегенерації [79].

Додатковий науковий інтерес викликає здатність GDNF посилювати мієлінізацію після травми, стимулювати ріст нейритів і відігравати роль синаптотропіну, стимулюючи і термінальне розгалуження, і ремодювання в нервово-м'язовому з'єднанні [79,80,82]. GDNF утворює комплекс із рецептором сімейства GDNF $\alpha 1$, який закріплений на плазматичній мембрані нейронів. Комплекс GDNF-GFR $\alpha 1$ взаємодіє з рецепторною тирозинкіназою, рецепторами RET, що призводить до активації внутрішньоклітинного кіназного домену для індукції множинних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [80,83,84]. Показано, що він спрямовує рухові аксони латерального моторного стовпа до їхніх мішеней у задній кінцівці, але його здатність індукувати спрямований ріст нейритів в інших типах нейронів має бути підтверджена [71].

Сімейство нейрегуліну-1 (neuregulin-1, NRG1) відіграє визначальну роль у розвитку й еволюції шваннівських клітин [31]. Розрізняють ізоформи NRG1: трансмембранну (експресується аксонами, бере активну участь у регуляції мієлінізації) та розчинну (вивільняється шваннівськими клітинами відразу після пошкодження нерва) [85,86]. Трансмембранний NRG1 діє як промієлінізуючий фактор, а розчинна ізоформа інгібує мієлінізацію [85]. Крім того, трансмембранний NRG1 негативно впливає на експресію розчинного NRG1 у шваннівських клітинах [85]. Наявність трансмембранного NRG1 активує каскади, що стимулюють диференціювання, розмноження та міграцію шваннівських клітин під час регенерації нервів [22,31]. Експресія NRG1 знижується під час дегенерації та залишається низькою після уповільненої регенерації нервів [87]. Рівні NRG1 визначають розмір аксона, даючи змогу мієлінізуючим шваннівським клітинам оптимізувати товщину мієлінової оболонки [31]. Фібробласти можуть сприяти високому рівню розчинного NRG1, що призводить

до дедиференціювання нейролемоцитів [86]. NRG1 чинить також нейропротекторну та протизапальну дію на центральну та периферичну нервову систему [88].

Висновки

1. Враховуючи недосконалі результати лікування травм периферичного нерва та незважаючи на велику кількість вже виконаних клініко-експериментальних досліджень щодо регенерації периферичних нервів, пошук нових ефективних методів лікування цієї патології залишається актуальним.

2. Використання МСК самостійно або у комбінації з сучасними біоінженерними, зокрема генно-інженерними технологіями значно покращило результати лікування травм периферичного нерва. Екзогенне введення наведених нейротрофічних факторів також сприяло покращенню результатів лікування.

3. Важливим є продовження пошуку нових ефективних способів активації ендогенних стовбурових мезенхімальних клітин або модуляції їх виходу з тканинних ніш. Ендогенні стовбурові клітини, зокрема ті, що циркулюють у периферичній крові, значно менше досліджені та описані в сучасній медичній літературі.

4. Детальне дослідження різноманітних фармакологічних, генномодифікаційних чи біомодифікаційних методів мобілізації ендогенних стовбурових клітин, їхніх властивостей та ідентифікації може бути перспективним у регенеративній медицині загалом і регенерації периферичних нервів зокрема.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках бюджетної НДР Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Вивчити особливості відновлювальних процесів у головному мозку та нервовому стовбурі при модуляції накопичення та диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин», № держреєстрації 0123U101051 (2023–2025).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 05.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 11.03.2024

Відомості про авторів:

Невмержицька Н. М., асистент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5378-2267

Яременко Л. М., д-р мед. наук, професор каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7076-467X

Грабовий О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5705-9909

Information about authors:

Nevmerzhytska N. M., MD, Assistant of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Yaremenko L. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Grabovyi O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

References

- Alvites RD, Branquinho MV, Sousa AC, Amorim I, Magalhães R, João F, et al. Combined Use of Chitosan and Olfactory Mucosa Mesenchymal Stem/Stromal Cells to Promote Peripheral Nerve Regeneration *In Vivo*. *Stem Cells Int*. 2021;2021:6613029. doi: [10.1155/2021/6613029](https://doi.org/10.1155/2021/6613029)
- Grabovyi OM, Nevmerzhytska NM, Shepelev SE, Kondarova HY. Dexamethasone and granulocyte colony-stimulating factor change the regenerative neuroma morphology. *World of medicine and biology*. 2023;0(4):187-92. doi: [10.26724/2079-8334-2023-4-86-187-192](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-4-86-187-192)
- Ye Z, Wei J, Zhan C, Hou J. Role of Transforming Growth Factor Beta in Peripheral Nerve Regeneration: Cellular and Molecular Mechanisms. *Front Neurosci*. 2022;16:917587. doi: [10.3389/fnins.2022.917587](https://doi.org/10.3389/fnins.2022.917587)
- Min Q, Parkinson DB, Dun XP. Migrating Schwann cells direct axon regeneration within the peripheral nerve bridge. *Glia*. 2021;69(2):235-54. doi: [10.1002/glia.23892](https://doi.org/10.1002/glia.23892)
- Carvalho CR, Reis RL, Oliveira JM. Fundamentals and Current Strategies for Peripheral Nerve Repair and Regeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1249:173-201. doi: [10.1007/978-981-15-3258-0_12](https://doi.org/10.1007/978-981-15-3258-0_12)
- Molnár K, Négrádi B, Kristóf R, Mészáros Á, Pajér K, Siklós L, et al. Motoneuronal inflammasome activation triggers excessive neuroinflammation and impedes regeneration after sciatic nerve injury. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):68. doi: [10.1186/s12974-022-02427-9](https://doi.org/10.1186/s12974-022-02427-9)
- Kubiak CA, Grochmal J, Kung TA, Cederna PS, Midha R, Kemp SWP. Stem-cell-based therapies to enhance peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve*. 2020;61(4):449-459. doi: [10.1002/mus.26760](https://doi.org/10.1002/mus.26760)
- Lim EF, Hoghooghi V, Hagen KM, Kapoor K, Frederick A, Finlay TM, et al. Presence and activation of pro-inflammatory macrophages are associated with CRYAB expression in vitro and after peripheral nerve injury. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):82. doi: [10.1186/s12974-021-02108-z](https://doi.org/10.1186/s12974-021-02108-z)
- Grabovyi OM, Nevmerzhytska NM, Alyokhin AB, Kostynskyi HB, Rytikova NV. [Modulation of the tissue composition of regenerative neuroma by dexamethasone and granulocyte colony-stimulating factor]. *Pathologia*. 2023;20(2):118-25. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2023.2.285124](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.2.285124)
- Tang X, Li Q, Huang T, Zhang H, Chen X, Ling J, et al. Regenerative Role of T Cells in Nerve Repair and Functional Recovery. *Front Immunol*. 2022;13:923152. doi: [10.3389/fimmu.2022.923152](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.923152)
- Mokarram N, Dymanus K, Srinivasan A, Lyon JG, Tipton J, Chu J, et al. Immunoen지니어링 nerve repair. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(26):E5077-E5084. doi: [10.1073/pnas.1705757114](https://doi.org/10.1073/pnas.1705757114)
- Ehmedah A, Nedeljkovic P, Dacic S, Repac J, Draskovic-Pavlovic B, Vučević D, et al. Effect of Vitamin B Complex Treatment on Macrophages to Schwann Cells Association during Neuroinflammation after Peripheral Nerve Injury. *Molecules*. 2020;25(22):5426. doi: [10.3390/molecules25225426](https://doi.org/10.3390/molecules25225426)
- Wang AY, Loh CY, Shen HH, Hsieh SY, Wang IK, Lee CM, et al. Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cell-Mediated Sciatic Nerve Recovery Is Associated with the Upregulation of Regulatory T Cells. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6310. doi: [10.3390/ijms21176310](https://doi.org/10.3390/ijms21176310)
- Stratton JA, Holmes A, Rosin NL, Sinha S, Vohra M, Burma NE, et al. Macrophages Regulate Schwann Cell Maturation after Nerve Injury. *Cell Rep*. 2018;24(10):2561-72.e6. doi: [10.1016/j.celrep.2018.08.004](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.08.004)
- Dong X, Liu S, Yang Y, Gao S, Li W, Cao J, et al. Aligned microfiber-induced macrophage polarization to guide schwann-cell-enabled peripheral nerve regeneration. *Biomaterials*. 2021;272:120767. doi: [10.1016/j.biomaterials.2021.120767](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120767)
- Yi S, Zhang Y, Gu X, Huang L, Zhang K, Qian T, et al. Application of stem cells in peripheral nerve regeneration. *Burns Trauma*. 2020;8:tkaa002. doi: [10.1093/burnst/tkaa002](https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa002)
- Bunn SJ, Lai A, Li J. DC Electric Fields Induce Perpendicular Alignment and Enhanced Migration in Schwann Cell Cultures. *Ann Biomed Eng*. 2019;47(7):1584-95. doi: [10.1007/s10439-019-02259-4](https://doi.org/10.1007/s10439-019-02259-4)
- Hartlehnert M, Derksen A, Hagenacker T, Kindermann D, Schäfers M, Pawlak M, et al. Schwann cells promote post-traumatic nerve inflammation and neuropathic pain through MHC class II. *Sci Rep*. 2017;7(1):12518. doi: [10.1038/s41598-017-12744-2](https://doi.org/10.1038/s41598-017-12744-2)
- Lavorato A, Raimondo S, Boido M, Muratori L, Durante G, Cofano F, et al. Mesenchymal Stem Cell Treatment Perspectives in Peripheral Nerve Regeneration: Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):572. doi: [10.3390/ijms22020572](https://doi.org/10.3390/ijms22020572)
- Jiang L, Jones S, Jia X. Stem Cell Transplantation for Peripheral Nerve Regeneration: Current Options and Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):94. doi: [10.3390/ijms18010094](https://doi.org/10.3390/ijms18010094)
- Maqsood M, Kang M, Wu X, Chen J, Teng L, Qiu L. Adult mesenchymal stem cells and their exosomes: Sources, characteristics, and application in regenerative medicine. *Life Sci*. 2020;256:118002. doi: [10.1016/j.lfs.2020.118002](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118002)
- Zhang RC, Du WQ, Zhang JY, Yu SX, Lu FZ, Ding HM, et al. Mesenchymal stem cell treatment for peripheral nerve injury: a narrative review. *Neural Regen Res*. 2021;16(11):2170-6. doi: [10.4103/1673-5374.310941](https://doi.org/10.4103/1673-5374.310941)
- Kizilay Z, Aktas S, Kahraman Cetin N, Bakay Ilhan D, Ersoy G, Erken HA. Effect of systemic application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on healing of peripheral nerve injury in an experimental sciatic nerve injury model. *Turk Neurosurg*. 2017 Jul 12. doi: [10.5137/1019-5149.JTN.20811-17.1](https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.20811-17.1)
- Ma Y, Dong L, Zhou D, Li L, Zhang W, Zhen Y, et al. Extracellular vesicles from human umbilical cord mesenchymal stem cells improve nerve regeneration after sciatic nerve transection in rats. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2822-35. doi: [10.1111/jcmm.14190](https://doi.org/10.1111/jcmm.14190)
- Mitsuzawa S, Zhao C, Ikeguchi R, Aoyama T, Kamiya D, Ando M, et al. Pro-angiogenic scaffold-free Bio three-dimensional conduit developed from human induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells promotes peripheral nerve regeneration. *Sci Rep*. 2020;10(1):12034. doi: [10.1038/s41598-020-68745-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-68745-1)
- Nevmerzhytska NM, Yaremenko LM, Chuhay SM, Grabovyi OM. Treatment methods for peripheral nerve injuries (a literature review). *Zaporozhye medical journal*. 2023;25(4):365-9. doi: [10.14739/2310-1210.2023.4.273073](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.273073)
- Bojanic C, To K, Zhang B, Mak C, Khan WS. Human umbilical cord derived mesenchymal stem cells in peripheral nerve regeneration. *World J Stem Cells*. 2020 Apr 26;12(4):288-302. doi: [10.4252/wjsc.v12.i4.288](https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i4.288)
- Mao Q, Nguyen PD, Shanti RM, Shi S, Shakoori P, Zhang Q, et al. Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cell-Extracellular Vesicles Activate Schwann Cell Repair Phenotype and Promote Nerve Regeneration. *Tissue Eng Part A*. 2019;25(11-12):887-900. doi: [10.1089/ten.TEA.2018.0176](https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2018.0176)
- Wang YH, Guo YC, Wang DR, Liu JY, Pan J. Adipose Stem Cell-Based Clinical Strategy for Neural Regeneration: A Review of Current Opinion. *Stem Cells Int*. 2019;2019:8502370. doi: [10.1155/2019/8502370](https://doi.org/10.1155/2019/8502370)
- Chen X, Wang S, Cao W. Mesenchymal stem cell-mediated immunomodulation in cell therapy of neurodegenerative diseases. *Cell Immunol*. 2018;326:8-14. doi: [10.1016/j.cellimm.2017.06.006](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.06.006)
- Mathot F, Shin AY, Van Wijnen AJ. Targeted stimulation of MSCs in peripheral nerve repair. *Gene*. 2019;710:17-23. doi: [10.1016/j.gene.2019.02.078](https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.078)
- De la Rosa MB, Kozik EM, Sakaguchi DS. Adult Stem Cell-Based Strategies for Peripheral Nerve Regeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1119:41-71. doi: [10.1007/5584_2018_254](https://doi.org/10.1007/5584_2018_254)
- Bucan V, Vaslaitis D, Peck CT, Strauß S, Vogt PM, Radtke C. Effect of Exosomes from Rat Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells on Neurite Outgrowth and Sciatic Nerve Regeneration After Crush Injury. *Mol Neurobiol*. 2019;56(3):1812-24. doi: [10.1007/s12035-018-1172-z](https://doi.org/10.1007/s12035-018-1172-z)
- Sharma AD, Wiederin J, Uz M, Ciborowski P, Mallapragada SK, Gendelman HE, et al. Proteomic analysis of mesenchymal to Schwann cell transdifferentiation. *J Proteomics*. 2017;165:93-101. doi: [10.1016/j.jprot.2017.06.011](https://doi.org/10.1016/j.jprot.2017.06.011)
- Rao Z, Lin Z, Song P, Quan D, Bai Y. Biomaterial-Based Schwann Cell Transplantation and Schwann Cell-Derived Biomaterials for Nerve Regeneration. *Front Cell Neurosci*. 2022 Jun 28;16:926222. doi: [10.3389/fncel.2022.926222](https://doi.org/10.3389/fncel.2022.926222)
- Zhang R, Rosen JM. The role of undifferentiated adipose-derived stem cells in peripheral nerve repair. *Neural Regen Res*. 2018;13(5):757-63. doi: [10.4103/1673-5374.232457](https://doi.org/10.4103/1673-5374.232457)
- Li N, Hua J. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(13):2345-60. doi: [10.1007/s00018-017-2473-5](https://doi.org/10.1007/s00018-017-2473-5)
- Li X, Guan Y, Li C, Zhang T, Meng F, Zhang J, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in peripheral nerve injury. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):18. doi: [10.1186/s13287-021-02690-2](https://doi.org/10.1186/s13287-021-02690-2)
- Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression – implications for anticancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(6):356-71. doi: [10.1038/s41571-019-0175-7](https://doi.org/10.1038/s41571-019-0175-7)
- Savage PA, Klawon DEJ, Miller CH. Regulatory T Cell Development. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:421-53. doi: [10.1146/annurev-immunol-100219-020937](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100219-020937)
- Hu X, Leak RK, Thomson AW, Yu F, Xia Y, Wechsler LR, et al. Promises and limitations of immune cell-based therapies in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(9):559-68. doi: [10.1038/s41582-018-0028-5](https://doi.org/10.1038/s41582-018-0028-5)
- Jiang W, Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Prolif*. 2020;53(1):e12712. doi: [10.1111/cpr.12712](https://doi.org/10.1111/cpr.12712)
- Uz M, Das SR, Ding S, Sakaguchi DS, Claussen JC, Mallapragada SK. Advances in Controlling Differentiation of Adult Stem Cells for Peripheral Nerve Regeneration. *Adv Healthc Mater*. 2018;7(14):e1701046. doi: [10.1002/adhm.201701046](https://doi.org/10.1002/adhm.201701046)
- Cintron-Colon AF, Almeida-Alves G, VanGyseghem JM, Spitsbergen JM. GDNF to the rescue: GDNF delivery effects on motor neurons and

- nerves, and muscle re-innervation after peripheral nerve injuries. *Neural Regen Res.* 2022;17(4):748-53. doi: [10.4103/1673-5374.322446](https://doi.org/10.4103/1673-5374.322446)
45. El Ouaamari Y, Van den Bos J, Willekens B, Cools N, Wens I. Neurotrophic Factors as Regenerative Therapy for Neurodegenerative Diseases: Current Status, Challenges and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3866. doi: [10.3390/ijms24043866](https://doi.org/10.3390/ijms24043866)
 46. Braschi C, Capsoni S, Narducci R, Poli A, Sansevero G, Brandi R, et al. Intranasal delivery of BDNF rescues memory deficits in AD11 mice and reduces brain microgliosis. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(5):1223-38. doi: [10.1007/s40520-020-01646-5](https://doi.org/10.1007/s40520-020-01646-5)
 47. Khazaei M, Ahuja CS, Nakashima H, Nagoshi N, Li L, Wang J, et al. GDNF rescues the fate of neural progenitor grafts by attenuating Notch signals in the injured spinal cord in rodents. *Sci Transl Med.* 2020;12(525):eaa03538. doi: [10.1126/scitranslmed.aau3538](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau3538)
 48. Chao MV, Bothwell MA, Ross AH, Koprowski H, Lanahan AA, Buck CR, et al. Gene transfer and molecular cloning of the human NGF receptor. *Science.* 1986;232(4749):518-21. doi: [10.1126/science.3008331](https://doi.org/10.1126/science.3008331)
 49. Numakawa T, Odaka H. Roles of Trk receptors, tyrosine kinase receptors for neurotrophins, in the developing CNS. In: *Receptor Tyrosine Kinases in Neurodegenerative and Psychiatric Disorders.* Elsevier; 2023. p. 79-15. doi: [10.1016/B978-0-443-18677-6.00008-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18677-6.00008-7)
 50. Wise BL, Seidel MF, Lane NE. The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(1):34-46. doi: [10.1038/s41584-020-00528-4](https://doi.org/10.1038/s41584-020-00528-4)
 51. Cuello AC, Rita Levi-Montalcini, NGF Metabolism in Health and in the Alzheimer's Pathology. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1331:119-44. doi: [10.1007/978-3-030-74046-7_9](https://doi.org/10.1007/978-3-030-74046-7_9)
 52. Sacchetti M, Bruscolini A, Lambiase A. Neurotrophic factors and nerve growth factor in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(5):510-6. doi: [10.1097/ACI.0000000000000555](https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000555)
 53. Liao CF, Chen CC, Lu YW, Yao CH, Lin JH, Way TD, et al. Effects of endogenous inflammation signals elicited by nerve growth factor, interferon- γ , and interleukin-4 on peripheral nerve regeneration. *J Biol Eng.* 2019;13:86. doi: [10.1186/s13036-019-0216-x](https://doi.org/10.1186/s13036-019-0216-x)
 54. Liu Y, Wang H. Peripheral nerve injury induced changes in the spinal cord and strategies to counteract/enhance the changes to promote nerve regeneration. *Neural Regen Res.* 2020;15(2):189-98. doi: [10.4103/1673-5374.265540](https://doi.org/10.4103/1673-5374.265540)
 55. Zha K, Yang Y, Tian G, Sun Z, Yang Z, Li X, et al. Nerve growth factor (NGF) and NGF receptors in mesenchymal stem/stromal cells: Impact on potential therapies. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(7):1008-20. doi: [10.1002/sctm.20-0290](https://doi.org/10.1002/sctm.20-0290)
 56. Pua LJ, Mai CW, Chung FF, Khoo AS, Leong CO, Lim WM, et al. Functional Roles of JNK and p38 MAPK Signaling in Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1108. doi: [10.3390/ijms23031108](https://doi.org/10.3390/ijms23031108)
 57. Su H, Xu F, Sun H, Fu X, Zhao Y. Preparation and Evaluation of BDNF Composite Conduits for Regeneration of Sciatic Nerve Defect in Rats. *J Pharm Sci.* 2020;109(7):2189-95. doi: [10.1016/j.xphs.2020.03.027](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.03.027)
 58. Ahmed S, Kwatra M, Gawali B, Panda SR, Naidu VG. Potential role of TrkB agonist in neuronal survival by promoting CREB/BDNF and PI3K/Akt signaling in vitro and in vivo model of 3-nitropropionic acid (3-NP)-induced neuronal death. *Apoptosis.* 2021;26(1-2):52-70. doi: [10.1007/s10495-020-01645-x](https://doi.org/10.1007/s10495-020-01645-x)
 59. Jones EJ, Chiou SY, Atherton PJ, Phillips BE, Piasecki M. Ageing and exercise-induced motor unit remodelling. *J Physiol.* 2022;600(8):1839-49. doi: [10.1113/JP281726](https://doi.org/10.1113/JP281726)
 60. Pradhan J, Noakes PG, Bellingham MC. The Role of Altered BDNF/TrkB Signaling in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:368. doi: [10.3389/fncel.2019.00368](https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00368)
 61. McGregor CE, English AW. The Role of BDNF in Peripheral Nerve Regeneration: Activity-Dependent Treatments and Val66Met. *Front Cell Neurosci.* 2019;12:522. doi: [10.3389/fncel.2018.00522](https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00522)
 62. Najji A, Eitoku M, Favier B, Deschaseaux F, Rouas-Freiss N, Suganuma N. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(17):3323-48. doi: [10.1007/s00018-019-03125-1](https://doi.org/10.1007/s00018-019-03125-1)
 63. Shekari A, Mahadeo C, Sanwalka N, Fahnstock M. Neurotrophins and cell death. In: *Neurodevelopmental Pediatrics.* Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 55-75. doi: [10.1007/978-3-031-20792-1_4](https://doi.org/10.1007/978-3-031-20792-1_4)
 64. Lopes B, Sousa P, Alvites R, Branquinho M, Sousa AC, Mendonça C, et al. Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):918. doi: [10.3390/ijms23020918](https://doi.org/10.3390/ijms23020918)
 65. Hanwright PJ, Qiu C, Rath J, Zhou Y, von Guionneau N, Sarhane KA, et al. Sustained IGF-1 delivery ameliorates effects of chronic denervation and improves functional recovery after peripheral nerve injury and repair. *Biomaterials.* 2022;280:121244. doi: [10.1016/j.biomaterials.2021.121244](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121244)
 66. Tan Q, Li Y, Yin Y, Shao W. The Role of Growth Factors in the Repair of Motor Injury. *Front Pharmacol.* 2022;13:898152. doi: [10.3389/fphar.2022.898152](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.898152)
 67. Ahmad SS, Ahmad K, Lee EJ, Lee YH, Choi I. Implications of Insulin-Like Growth Factor-1 in Skeletal Muscle and Various Diseases. *Cells.* 2020;9(8):1773. doi: [10.3390/cells9081773](https://doi.org/10.3390/cells9081773)
 68. Chidambaram S, Velloso FJ, Rothbard DE, Deshpande K, Cajuste Y, Snyder KM, et al. Subventricular zone adult mouse neural stem cells require insulin receptor for self-renewal. *Stem Cell Reports.* 2022;17(6):1411-27. doi: [10.1016/j.stemcr.2022.04.007](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2022.04.007)
 69. Guo H, Chen P, Luo R, Zhang Y, Xu X, Gou X. The Roles of Ciliary Neurotrophic Factor – from Neuronutrition to Energy Metabolism. *Protein Pept Lett.* 2022;29(10):815-28. doi: [10.2174/092986652966220905105800](https://doi.org/10.2174/092986652966220905105800)
 70. Liu X, Hao F, Hao P, Zhang J, Wang L, You SW, et al. Regeneration and functional recovery of the completely transected optic nerve in adult rats by CNTF-chitosan. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):81. doi: [10.1038/s41392-022-01289-0](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01289-0)
 71. Mashanov V, Alwan A, Kim MW, Lai D, Paoeria A, Ju YM, et al. Synergistic effect of CNTF and GDNF on directed neurogenesis in chick embryo dorsal root ganglia. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240235. doi: [10.1371/journal.pone.0240235](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240235)
 72. Ma F, Wang H, Yang X, Wu Y, Liao C, Xie B, et al. Controlled release of ciliary neurotrophic factor from bioactive nerve grafts promotes nerve regeneration in rats with facial nerve injuries. *J Biomed Mater Res A.* 2022;110(4):788-96. doi: [10.1002/jbm.a.37327](https://doi.org/10.1002/jbm.a.37327)
 73. Ji-Wei S, Zi-Ying L, Xiang T, Yang Y, Ju-Fen Z, Qing-Hua Z. CNTF induces Clcf1 in astrocytes to promote the differentiation of oligodendrocyte precursor cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;636(Pt 1):170-7. doi: [10.1016/j.bbrc.2022.10.013](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.10.013)
 74. Porzionato A, Barbon S, Stocco E, Dalzoppo D, Conran M, De Rose E, et al. Development of Oxidized Polyvinyl Alcohol-Based Nerve Conduits Coupled with the Ciliary Neurotrophic Factor. *Materials (Basel).* 2019;12(12):1996. doi: [10.3390/ma12121996](https://doi.org/10.3390/ma12121996)
 75. Wen SY, Li AM, Mi KQ, Wang RZ, Li H, Liu HX, et al. *In vitro* neuroprotective effects of ciliary neurotrophic factor on dorsal root ganglion neurons with glutamate-induced neurotoxicity. *Neural Regen Res.* 2017;12(10):1716-23. doi: [10.4103/1673-5374.217352](https://doi.org/10.4103/1673-5374.217352)
 76. Cui W, Liu CX, Wang J, Zhang YC, Shen Q, Feng ZH, et al. An oleonic acid derivative reduces denervation-induced muscle atrophy via activation of CNTF-mediated JAK2/STAT3 signaling pathway. *Eur J Pharmacol.* 2019;861:172612. doi: [10.1016/j.ejphar.2019.172612](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172612)
 77. Fan L, Xiong Y, Fu Z, Xu D, Wang L, Chen Y, et al. Polyaniline promotes peripheral nerve regeneration by enhancement of the brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor expression and activation of the ERK1/2/MAPK signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):7534-40. doi: [10.3892/mmr.2017.7534](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7534)
 78. Hu Z, Deng N, Liu K, Zhou N, Sun Y, Zeng W. CNTF-STAT3-IL-6 Axis Mediates Neuroinflammatory Cascade across Schwann Cell-Neuron-Microglia. *Cell Rep.* 2020;31(7):107657. doi: [10.1016/j.celrep.2020.107657](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107657)
 79. Cintrón-Colón AF, Almeida-Alves G, Boynton AM, Spitsbergen JM. GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neurons. *Cell Tissue Res.* 2020;382(1):47-56. doi: [10.1007/s00441-020-03287-6](https://doi.org/10.1007/s00441-020-03287-6)
 80. Nicoletti VG, Pajér K, Calcagno D, Pajenda G, Nográdi A. The Role of Metals in the Neuroregenerative Action of BDNF, GDNF, NGF and Other Neurotrophic Factors. *Biomolecules.* 2022;12(8):1015. doi: [10.3390/biom12081015](https://doi.org/10.3390/biom12081015)
 81. Duarte Azevedo M, Sander S, Tenenbaum L. GDNF, A Neuron-Derived Factor Upregulated in Glial Cells during Disease. *J Clin Med.* 2020;9(2):456. doi: [10.3390/jcm9020456](https://doi.org/10.3390/jcm9020456)
 82. Eggers R, de Winter F, Arkenaar C, Tannemaat MR, Verhaagen J. Enhanced regeneration and reinnervation following timed GDNF gene therapy in a cervical ventral root avulsion. *Exp Neurol.* 2019;321:113037. doi: [10.1016/j.expneurol.2019.113037](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113037)
 83. Ibáñez CF, Andressoo JO. Biology of GDNF and its receptors – Relevance for disorders of the central nervous system. *Neurobiol Dis.* 2017;97(Pt B):80-9. doi: [10.1016/j.nbd.2016.01.021](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.01.021)
 84. Lackington WA, Kočí Z, Alekseeva T, Hibbitts AJ, Kneafsey SL, Chen G, et al. Controlling the dose-dependent, synergistic and temporal effects of NGF and GDNF by encapsulation in PLGA microparticles for use in nerve guidance conduits for the repair of large peripheral nerve defects. *J Control Release.* 2019;304:51-64. doi: [10.1016/j.jconrel.2019.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.05.001)
 85. El Soury M, Gambarotta G. Soluble neuregulin-1 (NRG1): a factor promoting peripheral nerve regeneration by affecting Schwann cell activity immediately after injury. *Neural Regen Res.* 2019;14(8):1374-5. doi: [10.4103/1673-5374.253516](https://doi.org/10.4103/1673-5374.253516)
 86. Fornasari BE, El Soury M, Nato G, Fucini A, Carta G, Ronchi G, et al. Fibroblasts Colonizing Nerve Conduits Express High Levels of Soluble Neuregulin1, a Factor Promoting Schwann Cell Differentiation. *Cells.* 2020;9(6):1366. doi: [10.3390/cells9061366](https://doi.org/10.3390/cells9061366)
 87. Ronchi G, Raimondo S. Chronically denervated distal nerve stump inhibits peripheral nerve regeneration. *Neural Regen Res.* 2017;12(5):739-40. doi: [10.4103/1673-5374.206638](https://doi.org/10.4103/1673-5374.206638)
 88. Farkas JE, Monaghan JR. A brief history of the study of nerve dependent regeneration. *Neurogenesis (Austin).* 2017;4(1):e1302216. doi: [10.1080/23262133.2017.1302216](https://doi.org/10.1080/23262133.2017.1302216)