Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №3, вып. 2, с. 83–91
https://doi.org/10.17116/jnevro202412403283

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 3, issue 2, pp. 83–91
https://doi.org/10.17116/jnevro202412403283

Секретом мезенхимных стромальных клеток как новая надежда в лечении острых повреждений головного мозга

© А.Л. ПРИМАК, М.Н. СКРЯБИНА, С.С. ДЖАУАРИ, В.А. ТКАЧУК, М.Н. КАРАГЯУР

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Ишемический и геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма, бактериальные и вирусные энцефалиты, токсические и метаболические энцефалопатии — разные патологии. Однако между ними значительно больше общего, чем может показаться на первый взгляд. В данном обзоре авторы предлагают рассмотреть названные патологии головного мозга с точки зрения единства их патогенетических механизмов и подходов к терапии. Особое внимание уделено перспективным терапевтическим подходам, таким как терапия с помощью клеток и продуктов их секреции: проведен анализ накопленных экспериментальных данных, преимуществ и ограничений этих подходов в терапии повреждений головного мозга. Обзор может быть интересен как для специалистов в области неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации, так и для читателей, желающих больше узнать о прогрессе регенеративной биомедицины в лечении патологий мозга.

Ключевые слова: *острые повреждения головного мозга, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма, мезенхимные стромальные клетки, секретом.*

Информация об авторах:
Примак А.Л. — https://orcid.org/0000-0002-1386-5922
Скрябина М.Н. — https://orcid.org/0000-0003-3128-2699
Джауари С.С. — https://orcid.org/0000-0001-5480-2322
Ткачук В.А. — https://orcid.org/0000-0002-7492-747X
Карагяур М.Н. — https://orcid.org/0000-0003-4289-3428
Автор, ответственный за переписку: Карагяур М.Н. — e-mail: m.karagyaur@mail.ru

Как цитировать:
Примак А.Л., Скрябина М.Н., Джауари С.С., Ткачук В.А., Карагяур М.Н. Секретом мезенхимных стромальных клеток как новая надежда в лечении острых повреждений головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3 вып. 2):83–91. https://doi.org/10.17116/jnevro202412403283

The secretome of mesenchymal stromal cells as a new hope in the treatment of acute brain tissue injuries

© A.L. PRIMAK, M.N. SKRYABINA, S.S. DZHAUARI, V.A. TKACHUK, M.N. KARAGYAUR

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Ischemic and hemorrhagic strokes, traumatic brain injury, bacterial and viral encephalitis, toxic and metabolic encephalopathies are very different pathologies. But, they have much more in common than it might seem at first glance. In this review, the authors propose to consider these brain pathologies from the point of view of the unity of their pathogenetic mechanisms and approaches to therapy. Particular attention is paid to promising therapeutic approaches, such as therapy using cells and their secretion products: an analysis of the accumulated experimental data, the advantages and limitations of these approaches in the treatment of brain damage was carried out. The review may be of interest both to specialists in the field of neurology, neurosurgery and neurorehabilitation, and to readers who want to learn more about the progress of regenerative biomedicine in the treatment of brain pathologies.

Keywords: *acute brain tissue injury, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, traumatic brain injury, mesenchymal stromal cells, secretome.*

Information about the authors:
Primak A.L. — https://orcid.org/0000-0002-1386-5922
Skryabina M.N. — https://orcid.org/0000-0003-3128-2699
Dzhauari S.S. — https://orcid.org/0000-0001-5480-2322
Tkachuk V.A. — https://orcid.org/0000-0002-7492-747X
Karagyaur M.N. — https://orcid.org/0000-0003-4289-3428
Corresponding author: Karagyaur M.N. — e-mail: m.karagyaur@mail.ru

To cite this article:
Primak AL, Skryabina MN, Dzhauari SS, Tkachuk VA, Karagyaur MN. The secretome of mesenchymal stromal cells as a new hope in the treatment of acute brain tissue injuries. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(3 vyp 2):83–91. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202412403283

Острые повреждения мозговой ткани характеризуются высокой степенью инвалидизации (до 80% при инсультах) и летальности в течение 1 года после повреждения (до 20—50% в зависимости от типа и тяжести повреждения) [1—3]. К острым повреждениям мозговой ткани можно отнести инсульты (ишемический и геморрагический), черепно-мозговые травмы (ЧМТ), бактериальные и вирусные энцефалиты, токсические и метаболические энцефалопатии и др. Несмотря на различия этиологии, течение и патогенез таких повреждений головного мозга во многом схожи: они запускаются гибелью нейральных клеток и нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), зачастую сопровождаются кровоизлияниями, нейровоспалением и вторичным повреждением мозговой ткани [4—7].

Высокая степень инвалидизации и летальность при таких патологиях во многом обусловлены отсутствием препаратов, способных купировать названные звенья патогенеза. Потенциал существующих терапевтических подходов во многом ограничен возможностями коррекции микроциркуляции — гемостаза в кровяном русле головного мозга, антигипертензивной, антиоксидантной и противоотечной терапией [3, 8, 9]. Появление терапевтических подходов и лекарственных препаратов, способных препятствовать развитию нейровоспаления, предотвращать гибель поврежденных нервных клеток и развитие вторичного повреждения мозговой ткани, позволило бы уменьшить летальность и снизить вероятность инвалидизации после острых повреждений головного мозга. Особенно актуальной разработка таких препаратов и подходов представляется ввиду того, что ожидается рост частоты встречаемости ряда патологий (инсульт, ЧМТ) в связи с увеличением продолжительности жизни, старением населения и ускорением темпа жизни [1—3].

Развитие представлений о молекулярных и клеточных механизмах повреждения, обновления и регенерации органов и тканей, а также разработка на основании этих знаний природоподобных лекарственных технологий (рекомбинантные белки, клетки и продукты их секреции) открывают новые возможности для манипуляции этими процессами, в том числе такими, как нейровоспаление, гибель поврежденных нервных клеток и вторичное повреждение мозговой ткани, что может быть использовано для более эффективной нейропротекции и стимуляции регенерации нервной ткани после повреждения [10, 11]. Одним из наиболее перспективных инструментов для стимуляции регенеративных процессов на сегодняшний день считают мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК), являющиеся компонентом стромально-сосудистого компартмента практически всех органов и тканей и одним из ключевых регуляторов обновления и регенерации тканей [12].

Высокая клиническая и социальная значимость последствий острых повреждений мозговой ткани и отсутствие действенных терапевтических подходов, направленных на нейропротекцию ткани мозга и подавление нейровоспаления, с одной стороны, а также быстрое развитие технологий стимуляции регенерации тканей, с другой стороны, подтолкнули нас к написанию данного обзора литературы.

Цель обзора — рассмотреть ряд острых патологий головного мозга через единство их патогенетических механизмов, а также обсудить перспективность, возможности и ограничения применения МСК и продуктов на их основе для купирования прогрессирования патогенеза и снижения тяжести последствий острых повреждений головного мозга.

Патогенез острых повреждений мозговой ткани

В первые минуты после действия повреждающего фактора развивается первичное повреждение головного мозга [4—7, 13]. Вовлеченность и степень выраженности отдельных патогенетических звеньев могут варьировать в зависимости от этиологии заболевания, его тяжести, локализации повреждения, своевременности и эффективности применяемой терапии. Формируются очаг непосредственного первичного повреждения и перифокальная зона — область еще живых, но высокочувствительных к малейшим изменениям ближайшего микроокружения нейронов и клеток микроглии [4—7, 13].

Под действием повреждающего фактора в первичном очаге нарушается целостность нейронов и клеток глии, происходит их гибель, что приводит к разрушению межнейронных связей [4—7, 13]. Практически всегда гибель значимого количества нервных клеток сопровождается очаговыми или диффузными нарушениями ГЭБ и нарушениями микроциркуляции. Вне зависимости от этиологии повреждения, гибель большого количества нервных клеток приводит к массовому выбросу метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриены, тромбоксаны), обладающих мощной вазоконстрикторной активностью, что приводит к локальной ишемии мозговой ткани [14]. Ишемическое повреждение может усугубляться тромбозом микроциркуляторного русла (ишемический инсульт, вирусные энцефалиты) или отеком мозговой ткани в результате нарушения целостности ГЭБ и лизиса эритроцитов излившейся крови (геморрагический инсульт, токсические энцефалопатии, травматические и инфекционные повреждения мозговой ткани) [15].

Нарушение оксигенации мозговой ткани приводит к быстрому истощению запасов аденозинтрифосфата (АТФ), дисфункции Na^+/K^+-АТФазы [16], снижению мембранного потенциала нейронов и их деполяризации с массовым выбросом нейромедиаторов [17]. Глутаматопосредованная активация NMDA (N-methyl-D-aspartate) рецепторов приводит к повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+}, что на фоне дисфункции ионных транспортеров (Na^+/Ca^{2+}-транспортера) запускает образование свободных радикалов (NO и ONOO–), активирует целый ряд Ca^{2+}-зависимых белков — фосфолипаз, протеаз, нуклеаз и вызывает каспазазависимый апоптоз нейронов [18]. Помимо этого, недостаток кислорода в мозговой ткани приводит к дисфункции митохондрий, накоплению лактата и ацидозу, что усиливает отек ткани, нарушает ГЭБ и сдавливает окружающие участки мозга (зона пенумбры), приводя к их ишемии и гибели на последующих этапах патогенеза.

Через 4—6 ч после острого повреждения мозговой ткани происходит активация астроцитов [19], которые, с одной стороны, продуцируют нейротрофины и обеспечивают защиту нервной ткани, а с другой — усугубляют ее повреждение через продукцию ими активных форм кислорода (АФК) [18]. Результирующий вектор данного воздействия во многом определяется этиологией и объемом повреждения. Все описанные выше патогенетические механизмы достигают максимальной активности в течение первых 12—24 ч после повреждения **(см. рисунок)**. При инсульте данный временной интервал идентифицируют как острую фазу заболевания.

На более поздних этапах повреждения мозговой ткани (24—72 ч после повреждения) к указанным патогенетическим механизмам присоединяется ферроптоз — особая форма апоптоза, индуцируемая соединениями железа

(продукты разрушения излившейся крови) и протекающая с выраженным перекисным окислением компонентов биомембран (мембраны митохондрий, лизосом, плазматические мембраны) [20]. Ферроптоз наиболее характерен для поражений мозга, сопровождающихся кровоизлияниями (геморрагический инсульт, токсические энцефалопатии, травматические и инфекционные повреждения мозговой ткани). Помимо ферроптоза, на данном этапе ключевую роль в прогрессировании патологического процесса играют отек ткани мозга в области пенумбры, а также нейровоспаление [21]. В дополнение к уже перечисленным причинам развития отека мозга развивается и осмотический отек мозговой ткани, обусловленный дезагрегацией клеток и высвобождением большого количества белков, ионов и низкомолекулярных соединений в области повреждения [22]. Отек мозговой ткани, как описано выше, нарушает ее трофику, целостность и функцию (что наиболее актуально в отношении пенумбры), а также может приводить к нарушению ГЭБ — все это утяжеляет течение заболевания и уменьшает вероятность выживания пациента.

Массовая гибель нервных клеток, высвобождение продуктов их распада (DAMPs — Damage-associated molecular patterns) приводят к активации клеток микроглии и их поляризации в М1-фенотип, а также индуцируют продукцию ими активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL)-1β, IL-6, фактор некроза опухоли альфа (TNF-α)) [19, 23]. Выброс провоспалительных цитокинов индуцирует лейкоцитарную инфильтрацию области повреждения, что в свою очередь усиливает ее повреждение и отек [18]. Совокупность данных патогенетических механизмов и составляет нейровоспаление. Через 72 ч после первичного повреждения нейровоспаление становится преобладающим повреждающим фактором в нервной ткани.

Таким образом, замыкается патологический круг: повреждение и гибель нейрональных клеток → отек, нейровоспаление → нарушение ГЭБ и ишемия → разрастание очага повреждения → повреждение и гибель нервных клеток → ... [18, 24, 25]. Такой тип повреждения получил название вторичного повреждения мозговой ткани [26]. Вероятность развития и объем вторичного повреждения во многом определяются типом и объемом повреждения, а также особенностями иммунного статуса пациента.

В случае успешной резорбции некротизированных масс и сохранности жизненно важных центров происходит замещение мозговой ткани в области повреждения глиальным рубцом [27], а неповрежденные отделы мозга пытаются перестроить часть нейронных связей для компенсации функций утраченных отделов. Размер области повреждения и длительность течения патологического процесса в высокой степени коррелируют с развитием постинсультных осложнений.

Единство патогенетических механизмов при острых повреждениях нервной ткани (вне зависимости от их этиологии) [4—7, 13, 18] наталкивает на мысль, что для их купирования могут быть применены одни и те же подходы, включающие нейропротекцию, подавление нейровоспаления и вторичного повреждения.

Существующие и перспективные подходы к стимуляции восстановления нервной ткани

Из числа основных существующих терапевтических подходов к купированию острых повреждений мозговой ткани можно выделить направленные на нормализацию микроциркуляции мозговой ткани (антигипертензивная терапия, антитромботические препараты, тромболитическая терапия, предотвращение отека мозговой ткани (введение осмотических/противоотечных препаратов) и отчасти нейропротекцию поврежденных нервных клеток (антиоксиданты, метаболические препараты, полипептиды коры головного мозга животных) **(см. рисунок)** [8, 9, 28, 29].

Нормализация микроциркуляции мозговой ткани является основой современной терапии ее острых повреждений, так как позволяет купировать негативное действие повреждающего фактора на ткань мозга [8, 9, 30]. Существенным недостатком данного подхода является необходимость постановки дифференциального диагноза с целью установления факта кровоизлияния при повреждении: т.е. введе-



Динамика патогенеза острого повреждения мозговой ткани и терапевтическое окно существуюших и перспективных подходов к лечению.
БМКП — биомедицинские клеточные продукты.

Dynamics of acute brain injury pathogenesis and the therapeutic time window of existing and promising approaches to the treatment.
БМКП — biomedical cell products.

ние тромболитиков и препаратов, улучшающих микроциркуляцию, противопоказано при интрацеребральном кровоизлиянии, а гемостатическая терапия — при ишемическом повреждении мозговой ткани [8, 9]. В реальных условиях клинической практики требуется осуществить своевременную дифференциальную диагностику и введение препарата в течение терапевтического окна: до 4,5 ч от момента развития острого повреждения мозговой ткани, что соответствует современным рекомендациям по терапии острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [31]. Вне указанного терапевтического окна в большинстве случаев подходы, связанные с тромболизисом, обладают ограниченной эффективностью или даже противопоказаны: введение тромболитиков в период более 4,5 ч после возникновения ишемического повреждения головного мозга может привести к геморрагической трансформации зоны ишемического повреждения и ухудшению клинического прогноза [32, 33].

Применение осмотических препаратов позволяет несколько замедлить развитие отека мозговой ткани, что снижает объем и тяжесть вторичного повреждения [34]. Применение глюкокортикостероидных препаратов противопоказано, так как была установлена возможность конверсии их противовоспалительной активности в провоспалительную в условиях хронического стресса и длительной кортикостероидной терапии, что может привести к индукции нейровоспаления в гиппокампе с последующим развитием ряда когнитивных нарушений (деменция) и эмоциональных расстройств (депрессия) как в эксперименте, так и в клинической практике [35, 36].

Нейропротекция, как основной механизм действия ряда существующих препаратов (антиоксиданты, метаболические препараты, полипептиды коры головного мозга сельскохозяйственных животных), является перспективным направлением терапевтического воздействия, поскольку позволяет защищать поврежденные нейроны от широкого спектра негативных факторов: ишемии, глутамат-опосредованной эксайтотоксичности, ферроптоза и других форм апоптоза, действия АФК и др. [37, 38]. Несмотря на определенную эффективность, существующие препараты с предполагаемой нейропротективной активностью обладают рядом недостатков. Так, антиоксидантные препараты (цитиколин, витамины С, Е и их аналоги), ноотропные препараты (на основе пирацетама, гамма-аминомасляной кислоты и их аналогов) активны лишь в отношении отдельных звеньев патогенеза острого повреждения мозговой ткани.

Препараты на основе полипептидов коры головного мозга животных, напротив, обладают широким спектром терапевтической активности за счет содержания комплекса молекул, способных стимулировать нейропротекцию и аутофагию, нейрогенез, рост нейритов и дифференцировку нейральных клеток-предшественников, а также тормозить развитие нейровоспаления. Клиническая эффективность таких препаратов была показана в ряде исследований — они демонстрировали выраженную активность, в том числе в отсроченном периоде, после повреждения нервной ткани [39, 40]. Однако препараты данной группы обладают рядом недостатков, основным является использование ксеногенного источника действующих веществ препарата, что в ряде случаев может приводить к развитию иммунных реакций на компоненты препарата, возможной контаминации препарата прионными инфекциями и/или эндогенными ретровирусами (например, PERVs) [41, 42]. Помимо этого, для такого рода препаратов характерны высокая зависимость состава и активности препарата от качества используемого биологического материала.

Таким образом, существующие терапевтические подходы и лекарственные препараты обладают рядом недостатков и ограничений, таких как необходимость проведения дифференциальной диагностики поражений мозга с геморрагическим компонентом, узкий диапазон временного терапевтического окна, возможность развития побочных эффектов, отсутствие комплексного действия и активность в отношении лишь отдельных звеньев патогенеза, неспособность подавлять нейровоспаление и вторичное повреждение мозговой ткани (исключение — полипептидные препараты коры головного мозга животных) [33, 43—45]. Все это подталкивает к поиску новых терапевтических подходов и разработке новых лекарственных препаратов, основанных на иных принципах.

Потенциально ряд недостатков существующих терапевтических подходов может быть скорректирован применением подходов регенеративной медицины, прежде всего, методов клеточной терапии или продуктов секреции клеточных культур. Генная терапия с использованием как плазмидных, так и вирусных векторов обладает невысокой эффективностью доставки *in vivo*, ограниченной емкостью (что не позволяет воздействовать на множественные мишени) и отсроченным началом терапевтической активности (>24 ч), что делает ее малоприменимой для купирования и терапии острых повреждений нервной ткани [46].

Терапия препаратами на основе клеточных культур и продуктов их секреции, напротив, представляется достаточно эффективной ввиду содержания целого комплекса биологически активных веществ, функционально дополняющих друг друга и оказывающих немедленное терапевтическое действие после введения [33, 47]. На данный момент накоплено большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих об эффективности клеточных препаратов для купирования острых повреждений мозговой ткани. Основными типами клеток, которые рассматриваются в качестве перспективных для разработки такого типа лекарственных средств, являются нейральные стволовые клетки (НСК), индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК), гематопоэтические стволовые клетки, клетки микроглии и МСК [47, 48].

Ряд терапевтических подходов предполагает трансплантацию названных типов клеток с тем, чтобы они могли дифференцироваться в нейроны и глиальные клетки или стимулировали регенерацию через продукцию трофических факторов [49, 50].

Несмотря на кажущуюся перспективность, данный подход имеет ряд серьезных ограничений: трансплантация клеток непосредственно в мозг может вызывать у пациентов осложнения, в том числе внутричерепные кровоизлияния [51], а внутривенное введение снижает эффективность их доставки в мозг [52]. Вне зависимости от типа введения, большая часть трансплантированных клеток погибает [53] и не достигает области поражения [54], они способны вызывать иммунную реакцию у реципиента (при использовании аллогенных клеток [55]) и обладают потенциальными туморогенными свойствами (особенно иПСК и НСК) [56]. Помимо этого, дифференцировка трансплантированных клеток в нейроны или клетки глии не является гарантией их структурной и функциональной интеграции в существующие нейронные связи [57], а в ряде случа-

ев может приводить к ухудшению состояния пациента. Так, было показано, что трансплантация серотонинергических и дофаминергических нейронов крысам с моделью болезни Паркинсона не только не приводила к компенсации неврологического дефицита, но, напротив, усугубляла дискинезию, по-видимому, из-за неоптимального соотношения трансплантируемых серотонинергических и дофаминергических нейронов [58]. Дополнительными препятствиями широкого распространения клеточной терапии являются сложность получения необходимых клеток (НСК, клетки микроглии), трудности хранения и транспортировки клеточных препаратов [59], а также практическая невозможность применять аутологичные клетки для терапии острых повреждений головного мозга [60].

Изучение механизмов терапевтической активности трансплантированных клеток позволило установить, что одним из ключевых моментов является стимуляция процессов регенерации под действием веществ, секретируемых трансплантированными клетками [61—63]. Блокирование факторов роста может привести к снижению или даже нейтрализации терапевтической активности таких клеток. Высказано предположение, что совокупность секретируемых клеткой молекул (так называемый секретом) может действовать даже в отсутствие клеток, что и было подтверждено экспериментально [64, 65]. Таким образом, нейропротекция и регенерация мозговой ткани могут быть стимулированы продуктами секреции клеточной линии [52, 54, 64, 65], при этом важными критериями выбора такой линии являются ее доступность и стабильность. По совокупности признаков одним из идеальных кандидатов на разработку такой терапии являются МСК.

МСК в координации процессов регенерации поврежденной нервной ткани через продукцию нейропротективных и прорегенераторных молекул

МСК входят в состав стромально-сосудистого компартмента практически всех органов и тканей и, согласно современным представлениям, являются важными участниками и регуляторами процессов обновления и регенерации органов и тканей [12]. Более того, будучи трансплантированными в область повреждения, они способствуют более быстрой и полноценной регенерации поврежденной ткани. Так, в целом ряде экспериментальных моделей ОНМК было продемонстрировано, что МСК обладают выраженным терапевтическим потенциалом как в остром, так и в хроническом периоде повреждения **(см. рисунок)** [66—68]. Будучи введенными в организм экспериментальных животных внутривенно или непосредственно в мозг, МСК мигрируют в поврежденные участки мозга [69] и купируют прогрессирование острой фазы повреждения через предотвращение клеточной гибели [70, 71], стабилизацию ГЭБ [70, 72] и подавление воспалительных процессов в подостром периоде [73]. В хроническом периоде повреждения МСК способны стимулировать регенерацию ткани через стимуляцию ангиогенеза и реваскуляризацию регенерирующей ткани [73], активацию процессов дифференцировки НСК [74], а также стимуляцию восстановления поврежденных нейритов и синапсов [73]. В результате это приводит к увеличению частоты выживания экспериментальных животных, уменьшению объема повреждения мозговой ткани и уменьшению тяжести неврологических нарушений [41, 75, 76].

Терапия повреждений нервной ткани с использованием МСК успешно применяется в Республике Беларусь. К примеру, была разработана инструкция (#242-1218 от 2018 г.) по лечению инсульта введением аутологичных МСК, выделенных из жировой ткани, под слизистую оболочку полости носа на стороне инсульта (в 1-й месяц после ОНМК) [77].

Несмотря на то что существуют данные о способности МСК дифференцироваться в нейроноподобные, астроцитоподобные или олигодендроцитоподобные клетки *in vitro* [49, 66, 73], наиболее вероятным механизмом терапевтической активности в ЦНС считают их способность к продукции широкого спектра биологически активных веществ (цитокины, хемокины, факторы роста, кодирующие и регуляторные РНК) и молекулярных комплексов (экзосомы и др.) [52, 54, 64, 65]. Именно такой широкий спектр продуцируемых молекул и/или их комплексов обеспечивает МСК способность стимулировать, регулировать и координировать различные этапы процесса регенерации в остром, подостром и хроническом периодах повреждения мозговой ткани. МСК обладают сниженной иммуногенностью и могут быть выделены из широкого спектра органов и тканей, в том числе из подкожной жировой ткани, пуповинной крови, молока, менструальной крови, пульпы зуба. Такая выраженная способность стимулировать регенеративные процессы и доступность делают МСК практически незаменимыми для решения множества задач регенеративной медицины [49, 66].

Несмотря на большой потенциал, широкомасштабное практическое применение МСК в регенеративной медицине имеет ряд ограничений. К основным можно отнести относительно невысокий пролиферативный потенциал МСК, гетерогенность их свойств в зависимости от индивидуальных особенностей донора и типа ткани-источника МСК, а также выявленный недавно тропизм МСК к опухолевым очагам [78].

Так как терапевтическая активность МСК, как и большинства других биомедицинских клеточных продуктов, в основном обусловлена их паракринной активностью, это дает возможность заместить клеточные препараты более безопасными и стабильными препаратами на основе продуктов секреции таких клеток. Опыт применения бесклеточных препаратов для нейропротекции мозга, их сильные и слабые стороны будут рассмотрены далее.

Перспективы и ограничения применения бесклеточных препаратов для стимуляции восстановления мозговой ткани

Патогенез острых повреждений мозговой ткани является многокомпонентным и включает целый ряд повреждающих факторов и патогенетических механизмов, что делает терапию, направленную на один патогенетический механизм, малоэффективной и требует комплексного подхода при разработке перспективных терапевтических средств [18, 24, 25, 66]. Содержащиеся в секретоме МСК и ряда других клеточных линий факторы роста, цитокины и регуляторные РНК обладают нейропротективной, ангиогенной и противовоспалительной активностью и как раз способны комплексно купировать повреждение и запускать регенеративные процессы [79, 80]. Это позволяет рассматривать секретом клеточных культур как перспективный препарат, обладающий комплексной терапевтической активностью.

Предложено использовать секретом в качестве потенциального терапевтического средства при как функциональных, так и органических острых и хронических повреждениях нервной системы [81—87]. В наших исследованиях также было установлено, что секретом МСК жировой ткани стимулирует выживаемость экспериментальных животных, снижает тяжесть неврологических нарушений и уменьшает объем повреждения головного мозга в модели интрацеребрального кровоизлияния [41]. Было показано, что секретом МСК сохраняет свою терапевтическую активность при как локальном введении в область повреждения, так и интраназальном и внутривенном введении, причем ключевым механизмом его активности является прямая нейропротективная и противовоспалительная активность [88].

Полученные результаты в совокупности с ранее опубликованными данными [89—91] позволяют предположить, что секретом МСК проявляет терапевтическую активность при широком спектре острых повреждений головного мозга, включая ишемический и геморрагический инсульт, энцефалопатии, ЧМТ и др., характеризующиеся наличием сходных патогенетических механизмов. Это позволяет рассматривать секретом МСК как препарат выбора (скоропомощной препарат) для терапии широкого спектра острых повреждений головного мозга, независимо от их этиологии и еще до момента постановки диагноза, возможно, даже в первые 6—12 ч после повреждения, что дополнительным образом должно сказаться на увеличении нейропротективной активности секретома.

Применение секретома имеет свои преимущества и недостатки. К преимуществам можно отнести комплексный состав и способность действовать на различные звенья патогенеза, относительно высокую стабильность компонентов секретома и способность некоторых из них проникать через ГЭБ [92]. Основным недостатком применения препаратов на основе секретома является гетерогенность его качественного и количественного состава, который зависит от типа клеток, возраста, состояния здоровья и индивидуальных особенностей донора, условий культивирования и может варьировать в зависимости от этих параметров [93—94]. На это накладываются поиск донорского материала, необходимость характеризации и оценка микробиологической чистоты каждой новой линии клеток-продуцентов. Помимо этого, в состав секретома входят факторы, обладающие антагонистической активностью, что может значительно снижать его терапевтическую активность. Все это осложняет разработку и стандартизацию препаратов на основе секретома.

Одним из перспективных подходов, который позволяет преодолеть ограниченную доступность донорского материала, гетерогенность свойств МСК от донора к донору [73, 95], необходимость оценки микробиологической чистоты и терапевтической активности каждого из образцов [96, 97], является иммортализация культур МСК с целью замедления их клеточного старения и увеличения пролиферативного потенциала. Нами был получен ряд иммортализованных линий МСК, в настоящий момент проводится всестороннее изучение свойств этих клеток и их секретома. Предварительные данные этих исследований позволяют предположить, что иммортализация клеточной линии МСК жировой ткани увеличивает ее пролиферативный потенциал (без нарастания признаков сенесцентности) по меньшей мере в 3 раза (до 25—30-го пассажа), а секретом иммортализованных МКС обладает сходным с секретомом первично выделенных МСК качественным и количественным составом, не обладает онкогенной активностью, а также стимулирует нейропротекцию и регенерацию мозговой ткани в модели интрацеребрального кровоизлияния. Иммортализация донорских МСК, их характеризация и использование в качестве клеток-продуцентов секретома является одним из наиболее близких к практической реализации подходов в регенеративной биомедицине. Использование таких линий МСК позволит масштабировать получение секретома с относительно стабильным составом, что приведет к снижению себестоимости, увеличению эффективности и доступности регенеративных технологий, особенно при острых повреждениях мозговой ткани.

Что касается клинических исследований терапевтической активности секретома при острых повреждениях головного мозга, то в открытом доступе (https://www.clinicaltrials.gov) нам удалось найти лишь одно активное исследование: «Комбинация кондиционированной среды и мезенхимных стромальных клеток пуповинной крови при остром ишемическом инсульте» [98]. По мере развития данного направления и преодоления существующих ограничений количество клинических исследований в этой области будет расти.

Заключение

Острые повреждения мозговой ткани (инсульт, ЧМТ, бактериальные и вирусные энцефалиты, токсические и метаболические энцефалопатии и др.) имеют больше общего, чем кажется на первый взгляд: схожие механизмы повреждения головного мозга, одни и те же точки приложения перспективных терапевтических подходов, для них практически отсутствует комплексная специфическая патогенетическая терапия. Результаты исследований последних лет позволяют предположить, что функцию такого комплексного препарата для стимуляции регенеративных процессов (в частности, при острых повреждениях головного мозга) на себя может взять терапия клетками и продуктами их секреции. Несмотря на существование определенных технических и юридических трудностей, перспективность таких разработок крайне высока, что вместе с быстрым развитием клеточных и генетических технологий практически неизбежно позволит транслировать достижения регенеративной биомедицины в практику уже в ближайшем будущем.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №19-75-30007, https://rscf.ru/project/19-75-30007/.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Stroke, Cerebrovascular accident.* World Health Organization. Accessed July 17, 2023. https://www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html
2. Клочихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. Анализ среднемноголетней заболеваемости и смертности от инсульта в регионах Российской Федерации, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020;120(12-2):37-41.
Klochihina OA, Shprakh VV, Stakhovskaya LV, Polunina EA. An analysis of the long-term stroke morbidity and mortality in the regions of the Russian Federation included in the Federal patient assistance reorganization program. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(12-2):37-41. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202012012237
3. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г. и др. *Черепно-мозговая травма*. Учебное пособие. Ирк.: ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России; 2018.
Byvaltsev VA, Kalinin AA, Belykh EG, et al. *Cherepno-mozgovaya travma*. Uchebnoe posobie. Irk.: FGBOU VO IGMU of the Ministry of Health of Russia; 2018. (In Russ.).
4. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(20):7609. https://doi.org/10.3390/ijms21207609
5. Ng S, Lee A. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2019;13:528. https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00528
6. Hoffman O, Weber R. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2009;2(6):1-7. https://doi.org/10.1177/1756285609337975
7. Surtees R, Leonard J. Acute metabolic encephalopathy: a review of causes, mechanisms and treatment. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 1989;12:42-54. https://doi.org/10.1007/BF01799285
8. *Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых.* 2022. Ссылка активна на 17.07.23.
Clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic mic attack in adults. 2022. (In Russ.). Link active as of 07/17/23. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2
9. *Клинические рекомендации. Геморрагический инсульт*. 2022. Ссылка активна на 17.07.23.
Clinical recommendations. Hemorrhagic stroke. 2022. (In Russ.). Link activna on 07/17/23. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/523_2
10. Anthony S, Cabantan D, Monsour M, et al. Neuroinflammation, Stem Cells, and Stroke. *Stroke.* 2022;53(5):1460-1472. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.036948
11. Cox CS Jr. Cellular therapy for traumatic neurological injury. *Pediatric Research*. 2018;83(1-2):325-332. https://doi.org/10.1038/pr.2017.253
12. Sagaradze G, Basalova N, Efimenko A, et al. Mesenchymal Stromal Cells as Critical Contributors to Tissue Regeneration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2020;8:576176. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.576176
13. Wijeratne T, Gillard Crewther S, et al. COVID-19 Pathophysiology Predicts That Ischemic Stroke Occurrence Is an Expectation, Not an Exception-A Systematic Review. *Frontiers in Neurology.* 2021;11:607221. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.607221
14. Saloheimo P, Juvela S, Riutta A, et al. Thromboxane and prostacyclin biosynthesis in patients with acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Thrombosis Research.* 2005;115(5):367-373. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.026
15. Yang Y, Rosenberg G. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke.* 2011;42(11):3323-3328. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.608257
16. Латышева В.Я., Олизарович М.В., Курман В.И. и др. *Неотложные состояния в неврологии и нейрохирургии: учебно-методическое пособие для практических занятий студентов 6 курса лечебного факультета медвузов*. Гомель: ГомГМУ; 2011.
Latysheva VY, Olizarovich MV, Kurman VI, et al. *Neotlozhnye sostoyaniya v nevrologii i nejrohirurgii: uchebno metodicheskoe posobie dlya dlya prakticheskih zanyatij studentov 6 kursa lechebnogo fakul'teta medvuzov*. Gomel: GomGMU; 2011. (In Russ.).
17. Crowley M, Tajiri N. Exogenous stem cells pioneer a biobridge to the advantage of host brain cells following stroke: New insights for clinical applications. *Brain Circulation.* 2017;3(3):130-134. https://doi.org/10.4103/bc.bc_17_17
18. Bernardo-Castro S, Sousa J, Brás A, et al. Pathophysiology of Blood-Brain Barrier Permeability Throughout the Different Stages of Ischemic Stroke and Its Implication on Hemorrhagic Transformation and Recovery. *Frontiers in Neurology.* 2020;11:594672. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.594672
19. Горбачева Л.Р., Помыткин И.А., Сурин А.М. и др. Астроциты и их роль в патологии центральной нервной системы. *Российский педиатрический журнал*. 2018;21(1):46-53.
Gorbacheva LR, Pomytkin IA, Surin AM, et al. Astrocytes and their role in the pathology of the central nervous system. *Rossijskii Pediatricheskii Zhurnal*. 2018;21(1):46-53. (In Russ.). https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-1-46-53
20. Fang X, Ding S, Du X, et al. Ferroptosis-A Novel Mechanism With Multifaceted Actions on Stroke. *Frontiers in Neurology.* 2022;13:881809. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.881809
21. Maida C, Norrito R, Daidone M, et al. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(18):6454. https://doi.org/10.3390/ijms21186454
22. Winkler E, Minter D, Yue J, et al. Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Prospective Therapeutic Targets. *Neurosurgery Clinics.* 2016;27(4):473-488. https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.05.008
23. Muzio L, Viotti A, Martino G. Microglia in Neuroinflammation and Neurodegeneration: From Understanding to Therapy. *Frontiers in Neuroscience.* 2021;15:742065. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.742065
24. Sorby-Adams A, Marcoionni A, Dempsey E, et al. The Role of Neurogenic Inflammation in Blood-Brain Barrier Disruption and Development of Cerebral Oedema Following Acute Central Nervous System (CNS) Injury. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(8):1788. https://doi.org/10.3390/ijms18081788
25. Sifat A, Vaidya B, Abbruscato T. Blood-Brain Barrier Protection as a Therapeutic Strategy for Acute Ischemic Stroke. *The AAPS Journal*. 2017;19(4):957-972. https://doi.org/10.1208/s12248-017-0091-7
26. Lok J, Leung W, Murphy S, et al. Intracranial hemorrhage: mechanisms of secondary brain injury. *Acta Neurochirurgica, Supplement*. 2011;111:63-69. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0693-8_11
27. Huang L, Wu Z, Zhuge Q, et al. Glial scar formation occurs in the human brain after ischemic stroke. *International Journal of Medical Sciences.* 2014;11(4):344-348. https://doi.org/10.7150/ijms.8140
28. Yao Y, Zhang Y, Liao X, et al. Potential Therapies for Cerebral Edema After Ischemic Stroke: A Mini Review. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2021;12:618819. https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.618819
29. Li J, Zhang Q, Wang W, et al. Mesenchymal stem cell therapy for ischemic stroke: A look into treatment mechanism and therapeutic potential. *Journal of Neurology.* 2021;268(11):4095-4107. https://doi.org/10.1007/s00415-020-10138-5
30. Baharoglu M, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al; PATCH Investigators. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10038):2605-2613. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30392-0
31. Davis S, Donnan G. 4.5 hours: the new time window for tissue plasminogen activator in stroke. *Stroke.* 2009;40(6):2266-2267. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.544171
32. Molina C, Montaner J, Abilleira S, et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke.* 2001;32(5):1079-1084. https://doi.org/10.1161/01.str.32.5.1079
33. Cantinieaux D, Quertainmont R, Blacher S, et al. Conditioned medium from bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves recovery after spi-

nal cord injury in rats: an original strategy to avoid cell transplantation. *PLoS One*. 2013;8(8):e69515.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069515

34. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, et al. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018;392(10154):1257-1268.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31878-6

35. Gulyaeva N. Biochemical Mechanisms and Translational Relevance of Hippocampal Vulnerability to Distant Focal Brain Injury: The Price of Stress Response. *Biochemistry (Moscow)*. 2019;84(11):1306-1328.
https://doi.org/10.1134/S0006297919110087

36. Bolshakov A, Tret'yakova L, Kvichansky A, et al. Glucocorticoids: Dr. Jekyll and Mr. Hyde of Hippocampal Neuroinflammation. *Biochemistry (Moscow)*. 2021;86(2):156-167.
https://doi.org/10.1134/S0006297921020048

37. Ghozy S, Reda A, Varney J, et al. Neuroprotection in Acute Ischemic Stroke: A Battle Against the Biology of Nature. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:870141.
https://doi.org/10.3389/fneur.2022.870141

38. Zoerle T, Carbonara M, Zanier E, et al. Rethinking Neuroprotection in Severe Traumatic Brain Injury: Toward Bedside Neuroprotection. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:354.
https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00354

39. Путилина М.В. Применение нейропептидов животного происхождения в терапии неврологических заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(9):37-42.
Putilina MV. The use of neuropeptides of animal origin in the treatment of neurological diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023;123(9):37-42. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202312309137

40. Шавловская О.А. Клиническая эффективность нейропептидов при цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(8):88-93.
Shavlovskaya OA. Clinical efficacy of neuropeptides in cerebrovascular pathology. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(8):88-93. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20161168188-93

41. Karagyaur M, Dzhauari S, Basalova N, et al. MSC Secretome as a Promising Tool for Neuroprotection and Neuroregeneration in a Model of Intracerebral Hemorrhage. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2031.
https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122031

42. Denner J. Porcine Endogenous Retroviruses and Xenotransplantation, 2021. *Viruses*. 2021;13(11):2156.
https://doi.org/10.3390/v13112156

43. Yperzeele L, Van Hooff R, De Smedt A, et al. Prehospital stroke care: limitations of current interventions and focus on new developments. *Cerebrovascular Diseases*. 2014;38(1):1-9.
https://doi.org/10.1159/000363617

44. Mayer S, Brun N, Begtrup K, et al; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(20):2127-2137.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707534

45. Mendelow A, Gregson B, Rowan E, et al; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9890):397-408.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60986-1

46. Heistad D, Faraci F. Gene therapy for cerebral vascular disease. *Stroke*. 1996;27(9):1688-1693.
https://doi.org/10.1161/01.str.27.9.1688

47. Chrostek M, Fellows E, Crane A, et al. Efficacy of stem cell-based therapies for stroke. *Brain Research*. 2019;1722:146362.
https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146362

48. Bonilla C, Zurita M. Cell-Based Therapies for Traumatic Brain Injury: Therapeutic Treatments and Clinical Trials. *Biomedicines*. 2021;9(6):669.
https://doi.org/10.3390/biomedicines9060669

49. Калинина Ю.А., Гилерович Е.Г., Коржевский Д.Э. Астроциты и их участие в механизмах терапевтического действия мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при ишемическом повреждении головного мозга. *Гены и клетки*. 2019;14(1):33-40.
Kalinina YA, Gilerovich EG, Korzhevsky DE. Astrocytes and their participation in the mechanisms of therapeutic action of MSC in ischemic brain injury. *Genes & Cells*. 2019;14(1):33-40. (In Russ.).
https://doi.org/10.23868/201903004

50. Andres R, Horie N, Slikker H, et al. Human neural stem cells enhance structural plasticity and axonal transport in the ischaemic brain. *Brain*. 2011;134(Pt 6):1777-1789.
https://doi.org/10.1093/brain/awr094

51. Kondziolka D, Steinberg G, Wechsler L, et al. Neurotransplantation for patients with subcortical motor stroke: a phase 2 randomized trial. *Journal of Neurosurgery*. 2005;103(1):38-45.
https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.1.0038

52. Lee R, Pulin A, Seo M, et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell*. 2009;5(1):54-63.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.05.003

53. George P, Oh B, Dewi R, et al. Engineered stem cell mimics to enhance stroke recovery. *Biomaterials*. 2018;178:63-72.
https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.06.010

54. Borlongan C, Hadman M, Sanberg C, et al. Central nervous system entry of peripherally injected umbilical cord blood cells is not required for neuroprotection in stroke. *Stroke*. 2004;35(10):2385-2389.
https://doi.org/10.1161/01.STR.0000141680.49960.d7

55. High K, Roncarolo M. Gene Therapy. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(5):455-464.
https://doi.org/10.1056/NEJMra1706910

56. Ghaderi A, Abtahi S. Mesenchymal Stem Cells: Miraculous Healers or Dormant Killers? *Stem Cell Reviews and Reports*. 2018;14(5):722-733.
https://doi.org/10.1007/s12015-018-9824-y

57. Zhang S, Lachance B, Moiz B, et al. Optimizing Stem Cell Therapy after Ischemic Brain Injury. *Journal of Stroke*. 2020;22(3):286-305.
https://doi.org/10.5853/jos.2019.03048

58. Gutiérrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Alvarez-Grech J, et al. Functional recovery after hematic administration of allogenic mesenchymal stem cells in acute ischemic stroke in rats. *Neuroscience*. 2011;175:394-405.
https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.11.054

59. Matthay M, Calfee C, Zhuo H, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(2):154-162.
https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30418-1

60. Lalu M, Montroy J, Dowlatshahi D, et al. From the Lab to Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Stroke. *Translational Stroke Research*. 2020;11(3):345-364.
https://doi.org/10.1007/s12975-019-00736-5

61. Chen L, Tredget E, Wu P, et al. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. *PLoS One*. 2008;3(4):e1886.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001886

62. Onda T, Honmou O, Harada K, et al. Therapeutic benefits by human mesenchymal stem cells (hMSCs) and Ang-1 gene-modified hMSCs after cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2008;28(2):329-340.
https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600527

63. Xin H, Li Y, Liu Z, et al. MiR-133b promotes neural plasticity and functional recovery after treatment of stroke with multipotent mesenchymal stromal cells in rats via transfer of exosome-enriched extracellular particles. *Stem Cells*. 2013;31(12):2737-2746.
https://doi.org/10.1002/stem.1409

64. Chen B, Gao X, Yang C, et al. Neuroprotective effect of grafting GDNF gene-modified neural stem cells on cerebral ischemia in rats. *Brain Research*. 2009;1284:1-11.
https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.05.100

65. Sakata H, Niizuma K, Wakai T, et al. Neural stem cells genetically modified to overexpress Cu/Zn-superoxide dismutase enhance amelioration of ischemic stroke in mice. *Stroke*. 2012;43(9):2423-2429.
https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.656900

66. Andrzejewska A, Dabrowska S, Lukomska B, et al. Mesenchymal Stem Cells for Neurological Disorders. *Advanced Science*. 2021;8(7):2002944.
https://doi.org/10.1002/advs.202002944

67. Mu J, Bakreen A, Juntunen M, et al. Combined Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy and Rehabilitation in Experimental Stroke. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:235.
https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00235

68. Zhang Q, Chen Z, Zhao Y, et al. Bone Marrow Stromal Cells Combined With Sodium Ferulate and n-Butylidenephthalide Promote the Effect of Therapeutic Angiogenesis via Advancing Astrocyte-Derived Trophic Factors After Ischemic Stroke. *Cell Transplantation*. 2017;26(2):229-242.
https://doi.org/10.3727/096368916X693536

69. Kurtz A. Mesenchymal stem cell delivery routes and fate. *International Journal of Stem Cells.* 2008;1(1):1-7. https://doi.org/10.15283/ijsc.2008.1.1.1

70. Sun H, Bénardais K, Stanslowsky N, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells and MSC conditioned medium in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)--in vitro evidence from primary motor neuron cultures, NSC-34 cells, astrocytes and microglia. *PLoS One.* 2013;8(9):e72926. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072926

71. Han H, Hu J, Yan Q, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells rescue injured H9c2 cells via transferring intact mitochondria through tunneling nanotubes in an in vitro simulated ischemia/reperfusion model. *Molecular Medicine Reports.* 2016;13(2):1517-1524. https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4726

72. Namioka A, Namioka T, Sasaki M, et al. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells for protection against brainstem infarction in a persistent basilar artery occlusion model in the adult rat. *Journal of Neurosurgery.* 2018;1:1-9. https://doi.org/10.3171/2018.4.JNS173121

73. Li W, Shi L, Hu B, et al. Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Stroke: Current Understanding and Challenges. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2021;15:628940. https://doi.org/10.3389/fncel.2021.628940

74. Zhang J, Li Y, Chen J, et al. Expression of insulin-like growth factor 1 and receptor in ischemic rats treated with human marrow stromal cells. *Brain Research.* 2004;1030(1):19-27. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.09.061

75. Horita Y, Honmou O, Harada K, et al. Intravenous administration of glial cell line-derived neurotrophic factor gene-modified human mesenchymal stem cells protects against injury in a cerebral ischemia model in the adult rat. *Journal of Neuroscience Research.* 2006;84(7):1495-1504. https://doi.org/10.1002/jnr.21056

76. Pischiutta F, Caruso E, Lugo A, et al. Systematic review and meta-analysis of preclinical studies testing mesenchymal stromal cells for traumatic brain injury. *NPJ Regenerative Medicine.* 2021;6(1):71. https://doi.org/10.1038/s41536-021-00182-8

77. Шанько Ю.Г., Кульчицкий В.А., Смеянович А.Ф. и др. *Метод лечения инсульта с использованием аутологичных мезенхимных стволовых клеток жировой ткани*. Минск. 2018.
Shanko YuG, Kulchitsky VA, Smeyanovich AF, et al. *Method of treatment stroke using autologous mesenchymal stem cells adipose tissue*. Minsk. 2018.

78. Ho I, Lam P. Signaling molecules and pathways involved in MSC tumor tropism. *Histology and Histopathology.* 2013;28(11):1427-1438. https://doi.org/10.14670/HH-28.1427

79. Kalinina N, Kharlampieva D, Loguinova M, et al. Characterization of secretomes provides evidence for adipose-derived mesenchymal stromal cells subtypes. *Stem Cell Research & Therapy.* 2015;6:221. https://doi.org/10.1186/s13287-015-0209-8

80. Lopatina T, Kalinina N, Karagyaur M, et al. Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth de novo. *PLoS One.* 2011;6(3):e17899. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017899

81. Cunningham C, Wong R, Barrington J, et al. Systemic conditioned medium treatment from interleukin-1 primed mesenchymal stem cells promotes recovery after stroke. *Stem Cell Research & Therapy.* 2020;11(1):32. https://doi.org/10.1186/s13287-020-1560-y

82. Шевела Е.Я., Сахно Л.В., Кафанова М.Ю. и др. *Способ получения кондиционной среды, обладающей регенераторным потенциалом, для интраназального введения при лечении заболеваний центральной нервной системы*. Патент РФ на изобретение №2637407 от 01.06.2016. Бюл. №34. Ссылка активна на 17.07.23.
Shevela EYa, Sakhno LV, Kafanova MYu, et al. *Method of obtaining conditioned media with regenerative potential for intranasal introduction in treatment of diseases of central nervous system.* Patent RUS №2637407 01.06.2016. Byul. №34. (In Russ.).
https://patentimages.storage.googleapis.com/0f/97/e5/143cbff816b8c7/RU2637407C1.pdf

83. Ichim T, Patel A. *Inducing and accelerating post-stroke recovery by administration of amniotic fluid derived stem cells.* US patent 20180071342A1. September 12, 2017.

84. Seyda A, Gosiewska A. *Regeneration and repair of neural tissue following injury.* European patent 2379089B1. December 19, 2009.

85. Ткачук В.А., Акопян Ж.А., Ефименко А.Ю. и др. *Способ получения средства для стимуляции регенерации на основе продуктов секреции мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека*. Патент РФ на изобретение №2620167 от 21.12.2015. Бюл. №15.
Tkachuk VA, Akopyan ZhA, Efimenko AYu, et al. *Method of obtaining means for stimulating regeneration based on secretion products multipotent human mesenchymal stromal cells.* Patent RF for invention No. 2620167 dated December 21, 2015. Bull. No. 15. (In Russ.).

86. Романов Ю.А., Прошкин А.Ю., Прошкин С.Д. и др. *Бесклеточные терапевтические средства для регенеративной медицины и способы их получения.* Патент РФ на изобретение №2742034 от 04.10.18. Бюл. №4. Ссылка активна на 17.07.23.
Romanov YuA, Proshkin AYu, Proshkin SD, et al. *Cell-free therapeutic agents for regenerative medicine and methods for preparing them.* Patent RUS №2742034 04.10.18. Byul. №4. (In Russ.).
https://patentimages.storage.googleapis.com/62/09/79/6f3a9dde371307/RU2742034C2.pdf

87. Hasan A, Deeb G, Rahal R, et al. Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Neurology.* 2017;8:28. https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00028

88. Dzhauari S, Basalova N, Primak A, et al. The Secretome of Mesenchymal Stromal Cells in Treating Intracerebral Hemorrhage: The First Step to Bedside. *Pharmaceutics.* 2023;15(6):1608. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061608

89. Cunningham C, Redondo-Castro E, Allan S. The therapeutic potential of the mesenchymal stem cell secretome in ischaemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2018;38(8):1276-1292. https://doi.org/10.1177/0271678X18776802

90. Pischiutta F, Caruso E, Cavaleiro H, et al. Mesenchymal stromal cell secretome for traumatic brain injury: Focus on immunomodulatory action. *Experimental Neurology.* 2022;357:114199. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114199

91. Efimenko A, Kalinina N, Rubina K, et al. Secretome of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells as a Promising Treatment and for Rehabilitation of Patients with the Novel Coronaviral Infection. *Herald of the Russian Academy of Sciences.* 2021;91(2):170-175. https://doi.org/10.1134/S101933162102012X

92. Tayler H, Miners J, Güzel Ö, et al. Mediators of cerebral hypoperfusion and blood-brain barrier leakiness in Alzheimer's disease, vascular dementia and mixed dementia. *Brain Pathology.* 2021;31(4):e12935. https://doi.org/10.1111/bpa.12935

93. Efimenko A, Starostina E, Kalinina N, et al. Angiogenic properties of aged adipose derived mesenchymal stem cells after hypoxic conditioning. *Journal of Translational Medicine.* 2011;9:10. https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-10

94. Petrenko Y, Vackova I, Kekulova K, et al. Comparative Analysis of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells derived from Different Sources, with a Focus on Neuroregenerative Potential. *Scientific Reports.* 2020;10(1):4290. https://doi.org/10.1038/s41598-020-61167-z

95. Cui L, Golubczyk D, Tolppanen A, et al. Cell therapy for ischemic stroke: Are differences in preclinical and clinical study design responsible for the translational loss of efficacy? *Annals of Neurology.* 2019;86(1):5-16. https://doi.org/10.1002/ana.25493

96. Alegre M, Bartman C, Chong A. Microbes and allogeneic transplantation. *Transplantation.* 2014;97(1):5-11. https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182a2037f

97. Xiong Y, Song J, Huang X, et al. Exosomes Derived From Mesenchymal Stem Cells: Novel Effects in the Treatment of Ischemic Stroke. *Frontiers in Neuroscience.* 2022;16:899887. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.899887

98. Combination of Conditioned Medium and Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells Therapy for Acute Stroke Infarct. #NCT05008588. ClinicalTrials.gov. Accessed July 17, 2023. https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05008588?term=NCT05008588&rank=1

Поступила 20.07.2023
Received 20.07.2023
Принята к печати 23.11.2023
Accepted 23.11.2023