

## МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Д.Д. Наместникова<sup>1,2</sup>, Д.Б. Коваленко<sup>2</sup>, И.А. Покусаева<sup>2</sup>, Д.А. Чудакова<sup>1</sup>, И.Л. Губский<sup>1,2</sup>,  
К.Н. Ярыгин<sup>3</sup>, В.П. Баклаушев<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи ФМБА России, Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

В последние два десятилетия накоплены данные о том, что трансплантация мезенхимальных стволовых клеток оказывает значимое положительное действие при экспериментальном инфаркте головного мозга у животных. Обнадёживающие результаты доклинических исследований сделали возможным проведение клинических испытаний по трансплантации мезенхимальных стволовых клеток пациентам с ишемическим инсультом. В настоящем обзоре приведены и проанализированы результаты завершённых клинических исследований, посвящённых клеточной терапии ишемического инсульта с помощью мезенхимальных стволовых клеток. На основании проведённого анализа можно заключить, что трансплантация мезенхимальных стволовых клеток является безопасной и целесообразной с патогенетической точки зрения процедурой. Для дальнейшего внедрения данной перспективной технологии терапии в клиническую практику необходимы продолжение рандомизированных плацебоконтролируемых многоцентровых клинических испытаний на большой выборке пациентов и оптимизация протоколов клеточной трансплантации и критериев включения пациентов в исследование. В настоящей работе обсуждаются также возможные стратегии для усиления клеточной терапии с использованием мезенхимальных стволовых клеток.

**Ключевые слова:** клеточная терапия; мезенхимальные стволовые клетки; ишемический инсульт; клинические исследования.

### Для цитирования:

Наместникова Д.Д., Коваленко Д.Б., Покусаева И.А., Чудакова Д.А., Губский И.Л., Ярыгин К.Н., Баклаушев В.П. Мезенхимальные стволовые клетки в терапии ишемического инсульта. *Клиническая практика*. 2023;14(4):49–64. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624157>

Поступила 01.12.2023

Принята 10.12.2023

Опубликована online 14.12.2023

### ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) продолжает оставаться одной из самых актуальных проблем современной медицины в связи с высокими показателями заболеваемости, летальности и инвалидизации пациентов [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ИИ и другие виды острых нарушений кровообращения на текущий момент занимают второе место (11%) в структуре общемировой смертности [4–6]. На территории Российской Федерации за последние 5 лет было зарегистрировано порядка 430–470 тысяч случаев ИИ в год, при этом госпитальная летальность пациентов отмечалась на очень высоком уровне и составляла 17–21% [7].

На сегодняшний день единственное эффективное лечение ИИ возможно только в остром периоде путём проведения внутривенного тромболиза и/или внутрисосудистой тромбоэкстракции для восстановления кровотока в церебральных артериях [8, 9]. Эти методы имеют ряд ограничений и противопоказаний, ведущим из которых является короткий временной интервал («терапевтическое окно») их применения, составляющий, по данным последних исследований, от 4,5 часов для внутривенного тромболиза до 24 часов для тромбоэкстракции [10–12]. У многих пациентов после перенесённого ИИ, даже после успешно проведённой реперфузионной терапии, сохраняется пожизненный неврологический дефицит

## MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE

D.D. Namestnikova<sup>1, 2</sup>, D.B. Kovalenko<sup>2</sup>, I.A. Pokusaeva<sup>2</sup>, D.A. Chudakova<sup>1</sup>, I.L. Gubskiy<sup>1, 2</sup>, K.N. Yarygin<sup>3</sup>, V.P. Baklaushev<sup>1, 2, 4</sup>

<sup>1</sup> Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

*Over the past two decades, multiple preclinical studies have shown that transplantation of mesenchymal stem cells leads to a pronounced positive effect in animals with experimental stroke. Based on the promising results of preclinical studies, several clinical trials on the transplantation of mesenchymal stem cells to stroke patients have also been conducted. In this review, we present and analyze the results of completed clinical trials dedicated to the mesenchymal stem cells transplantation in patients with ischemic stroke. According to the obtained results, it can be concluded that transplantation of mesenchymal stem cells is safe and feasible from the economic and biomedical point of view. For the further implementation of this promising approach into the clinical practice, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trials are needed with a large sample of patients and optimized cell transplantation protocols and patient inclusion criteria. In this review we also discuss possible strategies to enhance the effectiveness of cell therapy with the use of mesenchymal stem cells.*

**Keywords:** cell therapy; mesenchymal stem cells; ischemic stroke; clinical trials.

### For citation:

Namestnikova DD, Kovalenko DB, Pokusaeva IA, Chudakova DA, Gubskiy IL, Yarygin KN, Baklaushev VP. Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4): 49–64. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624157>

Submitted 01.12.2023

Revised 10.12.2023

Published online 14.12.2023

в связи с гибелью нейронов и глиальных клеток в очаге инфаркта головного мозга [13].

По данным последних аналитических исследований показано, что в Российской Федерации высокий процент инвалидизации пациентов после ИИ приводит не только к формированию постоянной утраты их трудоспособности, но также к сокращению вклада в экономику их родственников, осуществляющих уход [4]. Годовые затраты в среднем на 1 случай инсульта для государства составляют 0,9–1,2 млн рублей, а возникающий в течение первого года после инсульта экономический ущерб — 0,3% годового валового внутреннего продукта страны. Все вышеописанное приводит к формированию значительного социально-экономического бремени для государства и подтверждает необходимость поиска и разработки новых эффективных методов и подходов для терапии ИИ у пациентов с упущенным терапевтическим окном.

В последние два десятилетия получено множество доказательств, что трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК) может стать

перспективным методом терапии ИИ. МСК — это удовлетворяющая критериям стволовости субпопуляция мезенхимальных стромальных клеток, согласно терминологии, разработанной по рекомендациям Международного общества клеточной терапии (International Society for Cellular Therapy, ISCT) [14]. Под критериями стволовости подразумевается клеточная мультипотентность — способность дифференцироваться в различные зрелые типы клеток в пределах одного зародышевого листка (в случае с МСК — мезодермы) наряду со способностью к активной пролиферации. МСК широко применяются в клеточной терапии и регенеративной медицине в связи с их иммуномодулирующим, противовоспалительным, стимулирующим ангиогенез, антиапоптотическим действием [15, 16]. МСК наряду с непосредственной секрецией во внеклеточное пространство цитокинов и других регуляторных молекул продуцируют внеклеточные везикулы, которые активно захватываются клетками-мишенями, что облегчает внутриклеточную доставку биологически активных молекул.

Из внеклеточных везикул МСК наиболее хорошо изучены экзосомы (внеклеточные везикулы размером 30–100 нм), которые могут транспортировать широкий спектр регуляторных микроРНК и факторов роста.

Фенотипически МСК характеризуются экспрессией определённых поверхностных клеточных маркеров кластера дифференцировки (CD). Согласно минимальным критериям, предложенным Комитетом по мезенхимальным и тканевым стволовым клеткам (ISCT), к МСК относятся клетки, экспрессирующие CD105, CD73 и CD90 и не экспрессирующие CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79α, CD19 и HLA-DR. Будучи адгезионными и активно пролиферирующими клетками, они образуют плотный клеточный монослой при культивировании на адгезионных полимерных покрытиях в стандартных условиях, а также обладают способностью дифференцироваться в адипоциты, хондробласты и остеобласты в специальных условиях *in vitro* [17]. Помимо этого, МСК способны дифференцироваться в другие клеточные типы — перициты, гепатоциты [18], кардиомиоциты [19] и другие мезодермальные клетки. Способность МСК к нейрональной дифференцировке без дополнительной индукции в настоящее время вызывает сомнения в научном сообществе [20].

МСК можно выделить из множества разных органов и тканей — костного мозга, плаценты, пуповины, амниотической жидкости, жировой ткани, кожи, пульпы зуба, стромы паренхиматозных органов и др. [21–26]. Стоит также отметить, что МСК, полученные из различных источников или даже от разных доноров, могут иметь существенные отличия в паттерне экспрессии генов и, как следствие, разный регенераторный потенциал [27]. МСК обладают иммуномодулирующим эффектом и при этом считаются относительно иммунологически инертными вследствие низкого уровня экспрессии HLA, т.е. риск патологической иммуносенсибилизации при трансплантации аллогенных МСК невелик, хотя и не исключён полностью [28].

Среди главных преимуществ МСК можно отметить отсутствие биоэтических проблем при получении МСК из первичного материала (особенно, если источником МСК является плацента, классифицируемая как биоотходы), сравнительную простоту и низкую себестоимость получения первичных культур и масштабирования производства клеток в необходимых для клинического применения количествах, а также многократно подтверждённую в доклинических и клинических исследованиях

безопасность. За всё время исследования МСК ни разу не было описано случая формирования опухоли или онкогенной трансформации трансплантированных МСК, поэтому онкологическая безопасность этих клеток не вызывает сомнений [29, 30].

По данным многочисленных доклинических исследований, трансплантация МСК животным с экспериментальным инфарктом мозга может оказывать значимое положительное терапевтическое действие [31–33]. Показано, что после системной (внутривенной или внутриартериальной) трансплантации МСК, равно как и после локального внутримозгового введения, улучшается выживаемость лабораторных животных, в той или иной мере снижается степень выраженности неврологического дефицита, а в ряде исследований отмечено также уменьшение размеров зоны инфаркта мозга [34–40]. Оптимальный способ трансплантации МСК по данным доклинических исследований точно не известен, однако наиболее перспективным для использования при ИИ, особенно в острейшем и остром периодах, с нашей точки зрения, является системное внутриартериальное введение, при котором МСК в первую очередь попадают в микроциркуляторное русло мозга и потенциально могут оказывать наибольшее системное действие в пределах центральной нервной системы [34, 41]. Внутривенное введение является наименее инвазивным способом системного введения, однако следует отметить, что большая часть клеток при этом задерживается в паренхиматозных органах (прежде всего в лёгких, печени, селезёнке), что уменьшает эффективность доставки МСК в мозг и, как следствие, приводит к меньшему функциональному восстановлению по сравнению с внутриартериальным введением [42]. Внутриартериальная трансплантация продемонстрировала наилучшую терапевтическую эффективность, обеспечивая адресную доставку МСК в церебральные артерии, минуя периферические органы [43]. При выполнении внутриартериального введения имеется потенциальный риск церебральной эмболии, однако эмболических осложнений можно избежать путём подбора адекватных дозы и скорости введения МСК [44]. Кроме того, благодаря активному развитию методов эндоваскулярной хирургии в последнее десятилетие внутриартериальный доступ стал более доступным для применения в рутинной клинической практике.

Оптимальное время трансплантации МСК, как и других типов стволовых клеток при ИИ, до сих пор не определено, однако, в отличие от реперфу-

зионной терапии, предполагаемое «терапевтическое окно» клеточной терапии при ИИ составляет более длительный промежуток времени: сообщается о положительном терапевтическом эффекте клеточной трансплантации от нескольких часов до нескольких месяцев после развития острого нарушения мозгового кровообращения [40]. При сравнении выраженности терапевтического действия наилучшее функциональное восстановление и более быстрое уменьшение объёма очага инфаркта мозга у экспериментальных животных отмечались в период 24–48 часов с момента появления неврологической симптоматики [45, 46]. Механизм действия МСК связывают с противовоспалительным и нейропротективным действием при ишемии мозга, нейровоспалении и повреждении гематоэнцефалического барьера, что обуславливает максимальную эффективность терапии с помощью МСК в первые 48 часов после ИИ [47]. Уникальные иммунологические свойства МСК делают возможным их аллогенную трансплантацию, что важно с социально-экономической точки зрения: это позволяет осуществлять массовое производство плацентарных МСК и применять их в острейшем и остром периодах ИИ, когда получение аутологичных клеток невозможно [46, 48, 49].

Вышеописанные свойства МСК и обнадеживающие результаты доклинических исследований сделали возможным проведение в зарубежных странах первых клинических испытаний по изучению влияния трансплантации МСК на течение и исходы ИИ у человека.

Цель настоящего обзора — обобщить накопленный по клиническим исследованиям опыт трансплантации МСК при ИИ, представить современную концепцию механизма действия МСК на основе доказательной медицины и наметить наиболее интересные, с нашей точки зрения, пути развития клеточной терапии ИИ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На текущий момент в научной литературе представлены результаты 14 клинических исследований на пациентах с ИИ, которые были проведены в зарубежных странах, и в которых оценивали безопасность и эффективность трансплантации МСК, полученных из разных источников. Пациентам трансплантировали как аутологичные, так и аллогенные и даже генетически модифицированные МСК. Во всех исследованиях помимо клеточной терапии пациентам с ИИ проводили стандартную

терапию, согласно принятым в стране клиническим рекомендациям. Обобщённые результаты проведённых исследований представлены в табл. 1 [50–63].

### Трансплантация аутологичных МСК

Одно из первых клинических исследований по клеточной терапии ИИ с помощью трансплантации МСК было проведено в 2005 году O.Y. Bang и соавт. [50]. В исследование было включено 5 человек, которым осуществляли внутривенную трансплантацию аутологичных костномозговых МСК в дозе 100 млн клеток (для культивирования клеточной культуры использовали среды, содержащие фетальную бычью сыворотку) через 5–7 недель от момента начала заболевания. В исследовании не зафиксировано серьёзных побочных эффектов, и трансплантация была признана безопасной. Кроме того, у пациентов, получавших клеточную терапию, по сравнению с контрольной группой, состоявшей из 25 человек, отмечено стойкое клиническое улучшение и уменьшение степени выраженности неврологического дефицита через 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации.

Основываясь на успехе этого первого исследования, та же группа впоследствии провела более крупное слепое исследование II фазы с участием уже большего числа пациентов (52 человека) [51]. В данном исследовании внутривенную трансплантацию МСК выполняли в два этапа — начальную дозу 50 млн, через 2 недели — ещё дополнительные 50 млн клеток. В исследовании также была признана безопасность внутривенной трансплантации МСК. Авторы сообщили, что использование бычьей сыворотки для культивирования МСК не приводило к зоонозам или другим неблагоприятным эффектам. В группе с клеточной терапией наблюдали более высокий уровень функционального восстановления и более низкую смертность по сравнению с контрольной группой.

Ввиду того, что научное сообщество выражало обеспокоенность использованием для культивирования МСК сред и сывороток, полученных от животных, из-за риска передачи прионных заболеваний, было инициировано ещё одно клиническое исследование, в котором МСК культивировали в аутологичной сыворотке [52]. В данном исследовании O. Ноптои и соавт. производили внутривенную трансплантацию костномозговых МСК пациентам спустя 36–133 дня от момента ИИ. Результаты подтвердили безопасность и осуществимость культивирования аутологичных костномозговых МСК

Таблица 1 / Table 1

**Результаты основных клинических исследований, посвящённых клеточной терапии  
ишемического инсульта /**

**Results of the main clinical trials dedicated to cell therapy for ischaemic stroke**

Исследование	Фаза	Всего пациентов/ трансплантация МСК, n	Тип МСК/доза	Путь введения	Срок наблюдения	Эффективность
Bang и др., 2005 [50]	I/II	30/5	Аутологичные (костный мозг)/ две дозы по 50 млн кл.	Внутривенно	1 год	Тенденция к улучшению NIHSS
Lee и др. [51]	I/II	52/16	Аутологичные (костный мозг)	Внутривенная трансплантация	5 лет	Улучшение функционального восстановления, снижение смертности
Нонтоу и др. [52]	I	12	Аутологичные МСК (костный мозг) / от 0,6 до $1,6 \times 10^8$ кл.	Внутривенная трансплантация	1 год	Тенденция к уменьшению неврологического дефицита, значимое уменьшение размеров очага инфаркта мозга
Bhasin и др. [53]	I/II	12/6	Аутологичные МСК (костный мозг)/ $50-60 \times 10^6$ кл.	Внутривенная трансплантация	6 мес	Тенденция к уменьшению неврологического дефицита
Bhasin и др. [54]	I/II	40/МСК — 6/ моноклеарные СК — 14	Аутологичные МСК (костный мозг)/ $50-60$ млн кл.	Внутривенная трансплантация	6 мес	Статистически значимое улучшение mBI в группе терапии МСК
Fang и др. [55]	I/IIa	18/6/6 ЭПК	Аутологичные МСК (костный мозг)/ $2,5 \times 10^6$ кл. + $2,5 \times 10^6$ кл./кг через 1 нед.	Внутривенная трансплантация	4 года	Нет статистически значимых различий между группами
Hess и др. [56]	II	129/67	Аллогенные МСК (костный мозг)/ 400 млн кл./кг или 1200 млн кл./кг	Внутривенная трансплантация	3 года	Положительный терапевтический эффект наблюдался при ранней трансплантации МСК в течение 12–36 ч
Levy и др. [57]	I/II	36	Аллогенные МСК (костный мозг)/ 1,5 млн кл./кг	Внутривенная трансплантация	12 мес	Значимое увеличение mBI через 6 мес и 12 мес
Steinberg и др. [58]	I/IIa	18	МСК (костный мозг, линия «SB623»)/ $2,5 \times 10^6$ , $5,0 \times 10^6$ или $10 \times 10^6$ кл.	Инtrateкально стереотаксически	2 года	Значимое функциональное улучшение (ESS, NIHSS, F-M) с 1-го мес

Таблица 1 / Table 1

Продолжение /  
Continued

Исследование	Фаза	Всего пациентов/ трансплантация МСК, <i>n</i>	Тип МСК/доза	Путь введения	Срок наблюдения	Эффективность
Qiao и др. [59]	I	8	МСК аллогенные (пуповина)/ $0,5 \times 10^6$ кл./кг внутривенно или $5 \times 10^6$ кл. МСК + $6 \times 10^6$ кл. НСК/НПК интратекально	Внутривенная трансплантация МСК по 4 введения или ко-трансплантация: 1 доза МСК внутривенно и МСК + НСК интратекально	2 года	Функциональное улучшение (NIHSS, mBI, и mRS), более выраженное после котрансплантации
Lee и др. [60]	I/II	44/31	Аутологичные МСК (костный мозг)/ $1 \times 10^6$ кл./кг	Внутривенная трансплантация	90 дней	Значимое улучшение по шкале F-M и восстановление межполушарных и ипсилатеральных проводящих путей
Jaillard и др. [61]	II	31/16	Аутологичные МСК (костный мозг)/ $1 \times 10^8$ кл. или $3 \times 10^8$ кл.	Внутривенная трансплантация	2 года	Значимое улучшение моторной функции
De Celis-Ruiz и др. [62]	IIb	30/15	Аллогенные МСК (жировая ткань)/ $10^6$ кл./кг	Внутривенная трансплантация	2 года	Тенденция к улучшению показателя NIHSS
Bang и др. [63]	II	54/39	Аутологичные МСК (костный мозг)/ $1 \times 10^6$ кл./кг	Внутривенная трансплантация	90 дней	Значимое увеличение (~ в 5 раз) в крови уровня внеклеточных везикул и микроРНК в них, связанных с нейрогенезом/нейропластичностью через 24 ч после трансплантации, коррелирующее с восстановлением моторной функции и проводящих путей

**Примечание.** МСК — мезенхимальные стволовые клетки; ЭПК — эндотелиальные прогениторные клетки; СК — стволовые клетки; NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья; mBI — модифицированный индекс Бартела, mRS — модифицированная шкала Рэнкина; ESS — Европейская шкала инсульта, F-M — шкала Фугл-Мейера, НСК/НПК — нейральные стволовые/прогениторные клетки.

**Note:** MCK — mesenchymal stem cells; ЭПК — endothelial progenitor cells; СК — stem cells; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; mBI — modified Barthel Index, mRS — modified Ranken scale; ESS — European Stroke Scale, F-M — Fugl-Meyer scale, NSC/NPC — neural stem/progenitor cells.

с использованием аутологичной сыворотки человека. У пациентов не выявлено существенных нежелательных явлений. В группе пациентов с клеточной терапией была отмечена тенденция к уменьшению неврологического дефицита, а также значимое уменьшение размеров очага инфаркта мозга спустя 1 неделю после внутривенной трансплантации.

A. Bhasin и соавт. в 2011 году [53] впервые трансплантировали пациентам с ИИ аутологичные костномозговые МСК, которые культивировали на бессывороточной среде. В исследовании I/II фазы МСК вводили внутривенно 12 пациентам с ИИ в раннем и позднем восстановительных периодах (от 3 месяцев до 1 года от начала заболевания). Данные сравнивали с группой контроля (6 человек). В группе с клеточной терапией МСК на фоне отсутствия серьезных нежелательных явлений отмечалась тенденция к уменьшению степени выраженности неврологического дефицита, однако при сравнении с группой контроля эти изменения были статистически незначимыми. В 2013 году та же научная группа инициировала ещё одно клиническое испытание [54], в котором эффективность МСК сравнивали с гемопоэтическими/моноклеарными клетками. Результаты также подтвердили безопасность и осуществимость клеточной терапии с использованием МСК. У пациентов при тенденции к улучшению неврологического дефицита вновь статистически значимых различий с группой контроля выявлено не было.

В 2019 году J. Fang и соавт. [55] опубликовали результаты клинического рандомизированного плацебоконтролируемого исследования I/IIa фазы, в котором аутологичные костномозговые МСК трансплантировали пациентам с ИИ внутривенно. Для культивирования МСК использовали фетальную бычью сыворотку. Оценку эффективности проводили спустя 1 неделю от момента начала заболевания. Сначала производили забор костного мозга для выделения и культивирования аутологичных МСК, затем вводили их внутривенно в два этапа: первую дозу — 2,5 млн клеток на килограмм массы тела — через 4 недели и повторно — аналогичную дозировку спустя неделю. Терапевтическую эффективность и безопасность сравнивали между группами — с трансплантацией МСК (6 человек) и плацебо (6 человек), которым внутривенно вводили аутологичные эндотелиальные прогениторные клетки. Период наблюдения составил 4 года. Исследование было признано безопасным. Между группами с клеточной терапией и группой плацебо

не выявлено статистически значимых различий по показателям выживаемости и степени функционального восстановления. Возможная причина недостаточно выраженного терапевтического действия — введение МСК в подостром периоде ишемического инсульта. Данная проблема может быть решена путём трансплантации пациентам в острую фазу ИИ аллогенных стволовых клеток.

### Трансплантация аллогенных нативных МСК

МСК легко размножаются в культуре, слабо экспрессируют антигены главного комплекса гистосовместимости HLA-ABC, а HLA-DR практически не экспрессируют [64, 65], что делает возможным их аллогенную трансплантацию [66]. Аллогенная трансплантация имеет важные преимущества для терапии неврологических заболеваний. Во-первых, это существенно удешевляет и упрощает производство и позволяет заранее создать банк стандартизованных и охарактеризованных МСК, которые можно подготовить в любой момент в требуемом количестве, что делает возможным их применение в острейшем периоде ИИ. Во-вторых, важную роль играет возраст доноров. Согласно данным эпидемиологических исследований, более 75% всех случаев ИИ приходится на возраст старше 65 лет [67]; в этом возрасте получение МСК из костного мозга сопряжено с большими сложностями, а регенераторный потенциал таких МСК существенно ниже, чем у МСК, полученных от молодых доноров, что объясняется естественными процессами старения организма [68].

Крупнейшее на сегодняшний день рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование II фазы MASTERS по изучению влияния трансплантации аллогенных МСК при ИИ было проведено на базе 33 медицинских центров в США и Великобритании [56]. В исследовании изучали безопасность и эффективности клеточного продукта MultiStem, представляющего из себя аллогенные костномозговые МСК, полученные от взрослых доноров [69]. МСК вводили пациентам в дозе 400 млн, либо 1,2 млрд клеток внутривенно спустя 24–48 часов от момента заболевания. Безопасность данной технологии подтверждена при введении обеих дозировок МСК, однако при сравнении группы клеточной терапии с группой плацебо первичная конечная точка (ожидаемая степень улучшения функционального состояния больных) спустя 90 дней после ИИ не была достигнута. Важно отметить, что при ретроспективном анализе

(post-hoc) полученных результатов у части больных с функциональным восстановлением всё же было статистически значимое улучшение. Эти данные позволили исследователям начать следующий этап клинического испытания — проспективное рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование III фазы (MASTERS-2) в период между 18 и 36 часами после появления неврологического дефицита. Исследование на текущий момент продолжается, результаты не опубликованы.

В I/II фазе исследования M.L. Levy и соавт. [57] оценивали безопасность и эффективность аллогенных костномозговых МСК, полученных от одного здорового донора. МСК трансплантировали внутривенно в дозе до 1,5 млн клеток на килограмм массы тела 38 пациентам в позднем восстановительном периоде ИИ (>6 месяцев от начала заболевания). Выявлена безопасность инфузии МСК, у всех пациентов отмечали выраженное функциональное восстановление по шкале Бартела, однако в данном исследовании отсутствовала группа контроля.

#### **Трансплантация модифицированных аллогенных МСК**

Группой учёных под руководством доктора G.K. Steinberg [58] в I/IIa фазе изучены безопасность и эффективность трансплантации пациентам с ИИ модифицированной линии аллогенных костномозговых МСК под аббревиатурой «SB623». SB623 представляет собой модифицированную линию костномозговых МСК, для получения которых применялась временная трансфекция при помощи плазмиды, содержащей внутриклеточный домен Notch1, что привело к гиперэкспрессии Notch1 (важно отметить, что плазида Notch1 не реплицируется во время митоза и поэтому быстро теряется в период деления клеток). В доклинических исследованиях установлено, что Notch1-модифицированные МСК обладают нейротрофическим действием, улучшают выживаемость и поддерживают жизнеспособность нейронов при церебральной ишемии, способны также улучшать неогенез и оказывать противовоспалительное действие [70–73]. На экспериментальных моделях ИИ продемонстрировано также функциональное восстановление и нейропротективное действие SB623 МСК на нейроны в периинфарктной области, при этом сами трансплантированные клетки в организме реципиента длительное время не сохранялись и не оказывали прямого замещающе-

го действия [74]. В клинических исследованиях линию клеток SB623 вводили стереотаксически в головной мозг 18 пациентам в позднем восстановительном периоде ИИ (от 6 месяцев до 3 лет с момента начала заболевания) в дозах 2,5, 5 или 10 млн клеток. Каждому пациенту выполняли по 20 стереотаксических инъекций в зонах инфаркта мозга. Возникшие нежелательные явления, такие как головная боль, тошнота и рвота, авторы связывали с нейрохирургической операцией, а не с эффектами трансплантированных клеток. Реакции отторжения трансплантатов не наблюдались. Показано значимое функциональное восстановление пациентов через 3, 6 и 12 месяцев. Стоит отметить, что достигнутое клиническое улучшение состояния пациентов сохранялось спустя 2 года после трансплантации [75]. В связи с обнадеживающими результатами начато более крупное рандомизированное клиническое исследование фазы IIb, результаты которого ещё не опубликованы.

#### **Комбинированная трансплантация МСК и других типов стволовых/прогениторных клеток**

В доклинических исследованиях установлено, что МСК способны секретировать большой спектр паракринных факторов и оказывать трофическое, нейропротективное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [46, 76]. В связи с этим высказана гипотеза, что совместная (комбинированная) трансплантация МСК вместе с другими типами стволовых/прогениторных клеток может улучшить приживаемость трансплантата и усилить терапевтические эффекты клеточной терапии. В серии исследований на животных с моделями экспериментального инфаркта головного мозга удалось подтвердить, что комбинированная трансплантация МСК с нейральными [77] или эндотелиальными прогениторными клетками [78] может оказывать более выраженное действие по сравнению с монотерапией только одним видом стволовых/прогениторных клеток [76]. Высказано предположение, что этот феномен может быть связан с синергией терапевтических эффектов двух разных типов стволовых клеток. На основании обнадеживающих данных доклинических исследований осуществлено несколько клинических исследований, посвящённых комбинированной трансплантации МСК и других типов стволовых клеток пациентам с ИИ.

T.S. Chen и соавт. [79] провели пилотное клиническое исследование, в котором 10 пациентам



с ишемическим или геморрагическим инсультом в позднем восстановительном периоде (от 6 месяцев до 20 лет) трансплантировали аллогенные МСК, полученные из пуповинной крови, совместно с различными фетальными клетками нейрального происхождения (нейральными прогениторными клетками, клетками обонятельной выстилки, шванновскими клетками, выделенными из седалищного нерва). МСК трансплантировали внутривенно, другие типы клеток вводили интрацеребрально или интратекально. В результатах исследования отмечено улучшение клинического состояния пациентов без выраженных побочных реакций, однако число пациентов в каждой группе было очень мало.

L.Y. Qiao и соавт. [59] оценивали безопасность и целесообразность комбинированной трансплантации человеческих фетальных нейтральных прогениторных клеток и аллогенных МСК, выделенных из пуповинной крови. В исследование было включено 8 пациентов с ИИ с разными сроками после начала заболевания (от 1 недели до 2 лет). Первой группе пациентов МСК вводили внутривенно 4 раза в дозе 500 тыс. клеток на килограмм массы тела, во второй группе выполняли их однократную внутривенную инфузию, после чего три последовательные инъекции МСК и нейральных прогениторных клеток в цистерны мозга. Установлено, что комбинированная трансплантация МСК и нейральных прогениторных клеток осуществима и безопасна. У каждого пролеченного пациента наблюдалось клиническое улучшение, которое сохранялось также в течение 2 лет после трансплантации, и в течение этого периода не наблюдалось органной онкогенной трансформации.

Для подтверждения полученных данных целесообразно дальнейшее проведение рандомизированных плацебоконтролируемых многоцентровых клинических исследований на большой выборке пациентов с ИИ.

### Механизмы действия МСК

На сегодняшний день проведено большое количество доклинических фундаментальных исследований, посвящённых изучению не только эффективности, но и механизмов действия МСК при экспериментальном ИИ [80]. Ниже приводятся известные на текущий момент обобщённые данные о механизме терапевтического действия МСК при ИИ с позиции доказательной медицины.

Несмотря на то, что МСК являются мультипотентными стволовыми клетками и способны

к дифференцировке в разные типы клеток мезодермального происхождения, они имеют, по мнению ряда учёных, низкий и даже отсутствующий потенциал к трансдифференцировке в нейрональном (эктодермальном) направлении [20]. С учётом вышесказанного, прямой замещающий механизм действия, т.е. дифференцировка в нейральные и/или глиальные клетки в очаге инфаркта головного мозга, является маловероятной. Описаны единичные случаи, когда после интрацеребрального введения некоторые из трансплантированных МСК *in vivo* теряли экспрессию специфических маркеров и приобретали нейроноподобный фенотип [81]. В то же время существует множество данных, указывающих на то, что терапевтический потенциал МСК связан с их паракринным действием — способностью секретировать противовоспалительные цитокины, факторы роста, а также экзосомы, нагруженные биологически активными веществами (микроРНК, цитокины, факторы роста и т.д.) [82]. Помимо этого, результаты нескольких работ свидетельствуют о способности МСК к «клеточному слиянию» (cell fusion) с другими клетками, что может быть одним из механизмов тканевой регенерации [83]. Показано, что при инфузии МСК возможно прямое нейропротективное действие путём переноса компонентов митохондрий и цитоплазмы из трансплантированных МСК в нервные и глиальные клетки реципиента [84]. В ряде исследований после трансплантации МСК было выявлено усиление эндогенного нейрогенеза у животных-реципиентов [85–87].

Итак, на данный момент превалирует концепция, что в основе терапевтического воздействия МСК лежит паракринный эффект, а не способность к клеточной дифференцировке или другие механизмы [88, 89]. К факторам, секретлируемым МСК, влияющим на регенерацию тканей, снижение воспаления, ангиогенез и другие процессы, относятся цитокины, модулирующие иммунный ответ, например интерлейкин 6 (IL-6), а также регуляторные молекулы VEGF, IGF-1, IGF-2, и PDGF-AA, что подтверждается их детекцией в кондиционной среде, в которой МСК культивировали. Анализ транскриптома выявил также, что МСК человека отличаются от фибробластов, остеобластов, хондроцитов, адипоцитов (и, предположительно, ряда других типов дифференцированных клеток) повышенной экспрессией ряда молекул: в частности, уровня нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) — примерно в 20 раз,

IL-6 — в 60 раз, фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) — в 20 раз [90]. Нейропротекторная роль BDNF, секретлируемого человеческими клетками МСК, подтверждена экспериментально [91]. Кроме того, трансплантация МСК может инициировать увеличение продукции VEGF и основного фактора роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF) клетками реципиента, как было показано на модели ишемии головного мозга у крыс [92]. Примечательно, что IL-6 помимо своей «классической» роли провоспалительного цитокина [93] может выполнять ряд функций, крайне важных в контексте регенерации и стволовости: в поддержании «стволового» фенотипа МСК [94], способности активировать регенерацию аксонов в определённых условиях, что было продемонстрировано на зрелых ганглиозных клетках сетчатки [95].

В настоящее время предпринимаются попытки определить молекулярный состав биологически активных веществ в экзосомах, секретлируемых МСК. Так, в экзосомах МСК из жировой ткани обнаружен 591 белок, причём их основными функциями, согласно генной онтологии (Gene Ontology), являются передача сигнала (GO:0007165), клеточная адгезия (GO:0007155), позитивная регуляция пролиферации (GO:0008284), иммунный ответ (GO:0006955) и т.д. [96]. В составе экзосом выявлены также 489 микроРНК из разных семейств микроРНК: превалирующими являются семейства miR-515 и miR-10. Считается, что значительная доля микроРНК в секретлируемых МСК экзосомах находится в виде микроРНК-предшественников [79]. Биоинформатический анализ показывает, что некоторые из них вовлечены в регулирование воспалительных процессов (например, микроРНК hsa-let-7g-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-92a-3p) или негативную регуляцию активации макрофагов (hsa-miR-124-3p) [97]. Помимо этого, показано, что мишенями микроРНК секретлируемых МСК в составе экзосом могут быть сигнальный путь Wnt, профибротические сигнальные каскады TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) и PDGF (platelet-derived growth factor), а также сигнальные пути, регулирующие клеточную пролиферацию и апоптоз [98].

Иммуномодулирующее действие МСК основывается, в частности, на их влиянии на поляризацию макрофагов в области повреждения. Поляризация макрофагов в сторону фенотипа M2 (противовоспалительный фенотип) может происходить в ответ на активирующее воздействие ряда цитокинов,

таких как IL-4, IL-10 и IL-13. Такая поляризация является одним из ключевых этапов повреждения центральной нервной системы, так как в зависимости от их фенотипа (активации в провоспалительные M1 или противовоспалительные M2) макрофаги могут либо участвовать во вторичном повреждении ткани, либо способствовать её восстановлению [99]. Показано, что МСК за счёт секреции регуляторных молекул влияют на поляризацию макрофагов в сторону M2 [100]. Примечательно, что такая поляризация может регулироваться не только цитокинами, но и нуклеиновыми кислотами, входящими в состав экзосом, секретлируемых МСК. Например, такой функцией обладает длинная некодирующая РНК LncGm37494, способная стимулировать поляризацию макрофагов в направлении M2 за счёт ингибирования микроРНК miR-130b-3p и стимулирования экспрессии PPAR $\gamma$  [101]. Кроме этого, МСК могут влиять на баланс субпопуляций Т-клеток, в частности Treg Th17, как было показано *in vitro* [102], что в свою очередь может приводить к восстановлению повреждённой ткани. Они воздействуют также на Breg-клетки, (механизм такого воздействия малоизучен) [103], при этом и Treg, и Breg — это ключевые супрессоры воспаления и аутоиммунных реакций.

МСК могут влиять на состояние внеклеточного матрикса — важнейшего компонента клеточного микроокружения, регулирующего клеточную дифференцировку, миграцию и восстановление повреждённой ткани. МСК продуцируют и депонируют компонент внеклеточного матрикса фибронектин, что в свою очередь может способствовать регенерации ткани, как это продемонстрировано на модели спинномозговой травмы [104]. Наконец, МСК секретлируют проангиогенные факторы, что подробно освещено в недавних публикациях. К таким факторам относятся факторы роста, регуляторные нуклеиновые кислоты, в том числе секретлируемые в составе внутриклеточных везикул. МСК секретлируют в составе экзосом факторы EGF, FGF-2, ANGPT1, ANG, PDGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , VEGF [105], регуляторные нуклеиновые кислоты, влияющие на ангиогенез (к таковым относятся проангиогенные микроРНК, в частности miR-30b) [106].

#### **Стратегии развития клеточной терапии с использованием МСК**

Ни в одном из проведённых на текущий момент клинических исследований у пациентов с ИИ после трансплантации МСК не было выявлено

серьёзных нежелательных явлений. Во всех исследованиях отмечались тенденция к улучшению состояния пациентов и уменьшение выраженности неврологического дефицита. Важно отметить, что в исследованиях с участием людей, в которых была проведена рандомизация пациентов и включена группа контроля не во всех случаях продемонстрировано статистически значимое положительное влияние клеточной терапии МСК. Среди возможных причин недостаточно выраженного клинического эффекта можно отметить неоптимальные параметры клеточной трансплантации и критерии включения пациентов в исследования, такие как ограниченное «терапевтическое окно», разброс до нескольких месяцев в сроках инфузии МСК, проведение терапии в позднем восстановительном периоде ИИ, включение в группу сравнения пациентов с большой разницей в возрасте (от детского/юношеского до старческого), введение аутологичных МСК от доноров пожилого и старческого возраста. Очень важные факторы — выбор способа трансплантации и кратности введения МСК. В большинстве проведённых исследований МСК вводились внутривенно однократно или дважды в период терапии. По данным последних доклинических исследований продемонстрирована высокая эффективность внутриартериального способа введения стволовых клеток, благодаря которому возможно осуществить адресную доставку трансплантированных клеток в церебральные сосуды, минуя паренхиматозные органы [44]. Выбор оптимального «терапевтического окна» и способа трансплантации напрямую зависит от предполагаемых механизмов действия стволовых клеток, которые необходимо ещё изучать.

Одной из стратегий дальнейшего развития клеточной терапии ИИ является модификация и унификация протоколов использования МСК с целью их оптимизации. В настоящий момент, основываясь на первых результатах, в ряде стран начаты рандомизированные плацебоконтролируемые многоцентровые клинические исследования на большой выборке пациентов с модифицированными протоколами клеточной трансплантации, результаты которых будут известны в течение ближайших нескольких лет [107].

Помимо продолжения клинических испытаний, крайне важной стратегией развития клеточной терапии с использованием МСК является и продолжение трансляционных фундаментальных ис-

следований на моделях экспериментального инфаркта головного мозга у лабораторных животных с целью уточнения механизмов действия трансплантированных стволовых клеток и оптимизации протоколов трансплантации для их последующего внедрения в клиническую практику. В трансляционных исследованиях целесообразна оценка эффективности терапии МСК у животных обоих полов, разных возрастов, с сопутствующей патологией (сахарный диабет, артериальная гипертензия) [108, 109]. Целесообразно также изучение механизмов терапевтического действия МСК и способов их усиления: например, применение комбинированной трансплантации МСК совместно с нейрональными прогениторными клетками, полученными современными методами без использования тканей эмбриона и плода человека [34, 110].

Для оценки эффективности клеточной терапии МСК в доклинических исследованиях важно использование объективных количественных методов оценки терапии, в частности степени выраженности неврологического дефицита, таких как кинематика парализованной конечности, оценка объёма очага инфаркта головного мозга и т.п. Более широкое внедрение новых методов на доклиническом уровне позволит в будущем выбрать наилучшие способы объективизации результатов оценки клеточной терапии и использовать их при создании дизайна клинических исследований. Оценка объёма очага инфаркта головного мозга является одним из наиболее важных объективных количественных параметров оценки качества клеточной терапии. Морфометрический анализ очага инфаркта мозга может быть осуществлён в экспериментальных исследованиях, главным образом при помощи гистологического исследования [111, 112] и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [111, 112]. В доклинических исследованиях на экспериментальных моделях церебральной ишемии использование МРТ позволяет оценивать динамику изменения объёма очага инфаркта головного мозга без необходимости выведения животных из эксперимента для проведения гистологического анализа для каждой временной точки. При переносе на клинические исследования МРТ позволяет прижизненно (*in vivo*) объективно оценивать у пациента динамику развития патологического процесса в головном мозге до и после лечения [113–115]. Для количественной оценки получаемых данных МРТ перспективным методом является полностью автоматический подход с ис-

пользованием параметрического анализа изображений [116] или свёрточных нейронных сетей [117], при котором максимально нивелируется субъективный вклад оператора при оценке полученных им данных. Однако процесс выполнения морфометрического анализа очага инфаркта головного мозга для повышения объективности оценки необходимо стандартизировать, чтобы оптимально использовать его при поступлении пациента в стационар. Одним из методов является способ сегментации [118] путём выделения интересующей области на серии изображений. Данный подход позволяет избежать ошибок ввиду субъективности оценки объёма очага оператором или нескольких операторов без усреднения их оценки.

Разработка и апробация способов автоматической объективной оценки эффективности клеточной терапии при инфаркте головного мозга в доклинических и клинических исследованиях способны создать прочный фундамент для качественной оценки полученных результатов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа проведённых клинических испытаний безопасности и эффективности клеточной терапии ИИ можно сделать вывод, что трансплантация МСК на ранних ИИ является безопасной и патогенетически обоснованной.

Целесообразно продолжение исследований в этом направлении, в том числе инициация первых клинических испытаний на территории Российской Федерации. С позиций доказательной медицины необходимо проведение клинических исследований на большой выборке пациентов с рандомизацией и адекватным подбором группы контроля, модификацией критериев включения пациентов в исследование и протоколов трансплантации МСК. Не менее важно продолжение фундаментальных доклинических исследований по изучению механизмов действия клеточной терапии, выбору наиболее оптимального временного окна, способов и кратности введения стволовых клеток.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-25-00300). Работа Д.А. Чудаковой выполнена при поддержке ФМБА России.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов

интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Д.Д. Наместникова, Д.Б. Коваленко, И.А. Покусаева, Д.А. Чудакова — сбор и анализ данных, написание рукописи, концепция и дизайн, редактирование рукописи; И.Л. Губский, К.Н. Ярыгин, В.П. Баклаушев — написание рукописи, концепция и дизайн, редактирование рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 23-25-00300). Work by D.A. Chudakova carried out with the support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** D.D. Namestnikova, D.B. Kovalenko, I.A. Pokusaeva, D.A. Chudakova — data collection and analysis, manuscript writing, editing, research concept and design; I.L. Gubskiy, K.N. Yarygin, V.P. Baklaushev — manuscript writing, editing, research concept and design. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, et al. Global Stroke Statistics 2019. *Int J Stroke*. 2020;15(8):819–838. doi: 10.1177/1747493020909545
- Pu L, Wang L, Zhang R, et al. Projected global trends in ischemic stroke incidence, deaths and disability-adjusted life years from 2020 to 2030. *Stroke*. 2023;54(5):1330–1339. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040073
- Гудкова В.В., Кимельфельд Е.И., Белов С.Е. Отек головного мозга: от истоков описания к современному пониманию процесса // *Consil Med*. 2021. Т. 23, № 2. С. 131–135. [Gudkova VV, Kimelfeld EI, Belov SE. Brain oedema: From the origins of description to the modern understanding of the process. *Consil Med*. 2021;23(2):131–135. (In Russ.)] doi: 10.26442/20751753.2021.2.200604
- Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А., и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023. Т. 123, № 8. С. 5. [Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *J Neurol Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2023;123(8):5. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro20231230825

5. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
6. The top 10 causes of death [Electronic resource]. Режим доступа: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Дата обращения: 09.05.2022.
7. Число умерших по основным классам причин смерти. Демография. Федеральная служба государственной статистики [Electronic resource]. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781#>. Дата обращения: 08.11.2023.
8. Солдатов М.А., Климов Л.В., Толмачев А.П., и др. Внутривенная тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза в реальной клинической практике: Результаты исследования IVT-AIS-R // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022. Т. 122, № 12. С. 42. [Soldatov MA, Klimov LV, Tolmachev AP, et al. Intravenous thrombolytic therapy of ischemic stroke with the drug Revelisa in real clinical practice: Results of the IVT-AIS-R study. *J Neurol Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2022;122(12):42. (In Russ).] doi: 10.17116/jnevro202212212242
9. Ажжигитов Р.Г., Алекиян Б.Г., Алферова В.В. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. Москва, 2021. 181 с. [Akzhigitov RG, Alekian BG, Alferova VV. Ischaemic stroke and transient ischaemic attack in adults. *Clinical Recommendations*. Moscow; 2021. 181 p. (In Russ).]
10. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke. *Stroke*. 2019;50(12):E344–E418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
11. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *New Engl J Med*. 2018;378(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442
12. Федин А.И., Бадалян К.Р. Обзор клинических рекомендаций по лечению и профилактике ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119, № 8. С. 95–100. [Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke. *J Neurol Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019;119(8):95–100. (In Russ).] doi: 10.17116/jnevro201911908295
13. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н. Тромболитическая терапия ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118, № 12-2. С. 4–14. [Gusev EI, Martynov MY, Yasamanova AN. Thrombolytic therapy of ischaemic stroke. *J Neurol Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018;118 (12-2):4–14. (In Russ).] doi: 10.17116/jnevro20181181224
14. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy*. 2005;7(5):393–395. doi: 10.1080/14653240500319234
15. Jin QH, Kim HK, Na JY, et al. Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cell-conditioned media inhibited macrophages activation in vitro. *Sci Rep*. 2022;12(1):4754. doi: 10.1038/s41598-022-08398-4
16. Pang QM, Chen SY, Fu SP, et al. Regulatory role of mesenchymal stem cells on secondary inflammation in spinal cord injury. *J Inflamm Res*. 2022;(15):573–593. doi: 10.2147/JIR.S349572
17. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317. doi: 10.1080/14653240600855905
18. Mikael PE, Willard C, Koyee A, et al. Remodeling of glycosaminoglycans during differentiation of adult human bone mesenchymal stromal cells toward hepatocytes. *Stem Cells Development*. 2019;28(4):278–289. doi: 10.1089/scd.2018.0197
19. Gao Q, Guo M, Jiang X, et al. A Cocktail method for promoting cardiomyocyte differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int*. 2014;2014:1–11. doi: 10.1155/2014/162024
20. Scuteri A, Miloso M, Foudah D, et al. Mesenchymal stem cells neuronal differentiation ability: A real perspective for nervous system repair? *Curr Stem Cell Res Therapy*. 2011;6(2):82–92. doi: 10.2174/157488811795495486
21. Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, et al. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: Update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord*. 2014;52(2):110–116. doi: 10.1038/sc.2012.158
22. Gartner S, Kaplan HS. Long-term culture of human bone marrow cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77(8):4756–4759. doi: 10.1073/pnas.77.8.4756
23. Kim DW, Staples M, Shinozuka K, et al. Wharton’s jelly-derived mesenchymal stem cells: Phenotypic characterization and optimizing their therapeutic potential for clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):11692–11712. doi: 10.3390/ijms140611692
24. Fei X, Jiang S, Zhang S, et al. Isolation, culture, and identification of amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells. *Cell Biochem Biophys*. 2013;67(2):689–694. doi: 10.1007/s12013-013-9558-z
25. Secunda R, Vennila R, Mohanashankar AM, et al. Isolation, expansion and characterisation of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, umbilical cord blood and matrix: A comparative study. *Cytotechnology*. 2015;67(5):793–807. doi: 10.1007/s10616-014-9718-z
26. Pierdomenico L, Bonsi L, Calvitti M, et al. Multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive activity can be easily isolated from dental pulp. *Transplantation*. 2005;80(6):836–842. doi: 10.1097/01.tp.0000173794.72151.88
27. Elahi KC, Klein G, Avci-Adali M, et al. Human mesenchymal stromal cells from different sources diverge in their expression of cell surface proteins and display distinct differentiation patterns. *Stem Cells Int*. 2016;2016:5646384. doi: 10.1155/2016/5646384
28. Griffin MD, Ritter T, Mahon BP. Immunological aspects of allogeneic mesenchymal stem cell therapies. *Hum Gene Therapy*. 2010;21(12):1641–1655. doi: 10.1089/hum.2010.156
29. Kenmuir CL, Wechsler LR. Update on cell therapy for stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(2):59–64. doi: 10.1136/svn-2017-000070
30. Neri S. Genetic stability of mesenchymal stromal cells for regenerative medicine applications: A fundamental biosafety aspect. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10):2406. doi: 10.3390/ijms20102406
31. Наместникова Д.Д., Таирова Р.Т., Сухинич К.К., и др. Клеточная терапия ишемического инсульта. Типы стволовых клеток и результаты доклинических испытаний // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118, № 9. С. 69–75. [Namestnikova DD, Tairova RT, Sukhinich KK, et al. Cell therapy for ischemic stroke. Stem cell types and results of preclinical trials. *J Neurol Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018;118(9):69–75. (In Russ).] doi: 10.17116/jnevro201811809269
32. Rascón-Ramírez FJ, Esteban-García N, Barcia JA, et al. Are we ready for cell therapy to treat stroke? *Fron Cell Dev Biol*. 2021;(9):621645. doi: 10.3389/fcell.2021.621645
33. Cherkashova E, Namestnikova D, Leonov G, et al. Comparative study of the efficacy of intra-arterial and intravenous transplantation of human induced pluripotent stem cells-derived neural progenitor cells in experimental stroke. *Peer J*. 2023;(11):e16358. doi: 10.7717/peerj.16358
34. Namestnikova DD, Gubskiy IL, Revkova VA, et al. Intra-arterial stem cell transplantation in experimental stroke in rats: Real-time MR visualization of transplanted cells starting with their first pass through the brain with regard to the therapeutic action. *Front Neurosci*. 2021;15:641970. doi: 10.3389/fnins.2021.641970

35. Sukhinich KK, Namestnikova DD, Gubskii IL, et al. Distribution and migration of human placental mesenchymal stromal cells in the brain of healthy rats after stereotaxic or intra-arterial transplantation. *Bulletin Exp Biol Med.* 2020;168(4):542–551. doi: 10.1007/s10517-020-04750-8
36. Cherkashova EA, Burunova VV, Bukharova TB, et al. Comparative analysis of the effects of intravenous administration of placental mesenchymal stromal cells and neural progenitor cells derived from induced pluripotent cells on the course of acute ischemic stroke in rats. *Bulletin Exp Biol Med.* 2019;166(4):558–566. doi: 10.1007/s10517-019-04392-5
37. Cherkashova EA, Namestnikova DD, Gubskiy IL, et al. Dose-dependent effects of intravenous mesenchymal stem cell transplantation in rats with acute focal cerebral ischemia. *Bulletin Exp Biol Med.* 2022;173(4):514–518. doi: 10.1007/S10517-022-05573-5
38. Cherkashova EA, Namestnikova DD, Gubskiy IL, et al. Dynamic MRI of the mesenchymal stem cells distribution during intravenous transplantation in a rat model of ischemic stroke. *Life.* 2023;13(2):288. doi: 10.3390/life13020288
39. Namestnikova DD, Gubskiy IL, Cherkashova EA, et al. Therapeutic efficacy and migration of mesenchymal stem cells after intracerebral transplantation in rats with experimental ischemic stroke. *Bulletin Exp Biol Med.* 2023;175(1):116–125. doi: 10.1007/s10517-023-05822-1
40. Zhang XL, Zhang XG, Huang YR, et al. Stem cell-based therapy for experimental ischemic stroke: A preclinical systematic review. *Front Cell Neurosci.* 2021;(15):628908. doi: 10.3389/fncel.2021.628908
41. Barbash IM, Chouraqi P, Baron J, et al. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: Feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation.* 2003;108(7):863–868. doi: 10.1161/01.CIR.0000084828.50310.6A
42. Boltze J, Arnold A, Walczak P, et al. The dark side of the force: Constraints and complications of cell therapies for stroke. *Front Neurol.* 2015;(6):155. doi: 10.3389/fneur.2015.00155
43. Vasconcelos-dos-Santos A, Rosado-de-Castro PH, Lopes de Souza SA, et al. Intravenous and intra-arterial administration of bone marrow mononuclear cells after focal cerebral ischemia: Is there a difference in biodistribution and efficacy? *Stem Cell Res.* 2012;9(1):1–8. doi: 10.1016/j.scr.2012.02.002
44. Guzman R, Janowski M, Walczak P. Intra-arterial delivery of cell therapies for stroke. *Stroke.* 2018;49(5):1075–1082. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018288
45. Toyoshima A, Yasuhara T, Kameda M, et al. Intra-Arterial transplantation of allogeneic mesenchymal stem cells mounts neuroprotective effects in a transient ischemic stroke model in rats: Analyses of therapeutic time window and its mechanisms. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127302. doi: 10.1371/journal.pone.0127302
46. Li W, Shi L, Hu B, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for stroke: Current understanding and challenges. *Front Cell Neurosci.* 2021;(15):628940. doi: 10.3389/fncel.2021.628940
47. Zhou L, Zhu H, Bai X, et al. Potential mechanisms and therapeutic targets of mesenchymal stem cell transplantation for ischemic stroke. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):195. doi: 10.1186/S13287-022-02876-2
48. Zhuang WZ, Lin YH, Su LJ, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy: Mechanism, systemic safety and biodistribution for precision clinical applications. *J Biomed Sci.* 2021;28(1):28. doi: 10.1186/s12929-021-00725-7
49. Yong KW, Choi JR, Mohammadi M, et al. Mesenchymal stem cell therapy for ischemic tissues. *Stem Cells Int.* 2018;2018:8179075. doi: 10.1155/2018/8179075
50. Bang OY, Lee JS, Lee PH, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Ann Neurol.* 2005;57(6):874–882. doi: 10.1002/ana.20501
51. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells.* 2010;28(6):1099–1106. doi: 10.1002/stem.430
52. Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, et al. Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain.* 2011;134(6):1790–1807. doi: 10.1093/brain/awr063
53. Bhasin A, Srivastava MV, Kumaran SS, et al. Autologous mesenchymal stem cells in chronic stroke. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2011;1(1):93–104. doi: 10.1159/000333381
54. Bhasin A, Srivastava MV, Mohanty S, et al. Stem cell therapy: A clinical trial of stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(7):1003–1008. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.10.015
55. Fang J, Guo Y, Tan S, et al. Autologous endothelial progenitor cells transplantation for acute ischemic stroke: A 4-Year follow-up study. *Stem Cells Translat Med.* 2019;8(1):14–21. doi: 10.1002/sctm.18-0012
56. Hess DC, Wechsler LR, Clark M, et al. Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (MASTERS): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(5):360–368. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30046-7
57. Levy ML, Crawford JR, Dib N, et al. Phase I/II study of safety and preliminary efficacy of intravenous allogeneic mesenchymal stem cells in chronic stroke. *Stroke.* 2019;50(10):2835–2841. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026318
58. Steinberg GK, Kondziolka D, Wechsler LR, et al. Clinical outcomes of transplanted modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells in stroke: A phase 1/2a study. *Stroke.* 2016;47(7):1817–1824. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012995
59. Qiao LY, Huang FJ, Zhao M, et al. A two-year follow-up study of cotransplantation with neural stem/progenitor cells and mesenchymal stromal cells in ischemic stroke patients. *Cell Transplant.* 2014;23(1 Suppl):65–72. doi: 10.3727/096368914x684961
60. Lee J, Chang WH, Chung W, et al. Efficacy of intravenous mesenchymal stem cells for motor recovery after ischemic stroke: A neuroimaging study. *Stroke.* 2022;53(1):20–28. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034505
61. Jaillard A, Hommel M, Moisan A, et al. Autologous mesenchymal stem cells improve motor recovery in subacute ischemic stroke: A randomized clinical trial. *Translat Stroke Res.* 2020;11(5):910–923. doi: 10.1007/s12975-020-00787-z
62. De Celis-Ruiz E, Fuentes B, Moniche F, et al. Allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in ischaemic stroke (AMASCIS-02): A phase IIb, multicentre, double-blind, placebo-controlled clinical trial protocol. *BMJ Open.* 2021;11(8):e051790. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051790
63. Bang OY, Kim EH, Cho YH, et al. Circulating extracellular vesicles in stroke patients treated with mesenchymal stem cells: A biomarker analysis of a randomized trial. *Stroke.* 2022;53(7):2276–2286. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036545
64. Wang Y, Huang J, Gong L, et al. The plasticity of mesenchymal stem cells in regulating surface HLA-I. *iScience.* 2019;(15):66–78. doi: 10.1016/j.isci.2019.04.011
65. Lee HJ, Kang KS, Kang SY, et al. Immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells derived from umbilical cord blood. *J Veterinary Sci.* 2016;17(3):289–297. doi: 10.4142/jvs.2016.17.3.289
66. Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K, et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. *Exp Hematol.* 2003;31(10):890–896. doi: 10.1016/S0301-472X(03)00110-3
67. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. *Aging.* 2019;11(9):2542–2544. doi: 10.18632/aging.101931
68. Yamaguchi S, Horie N, Satoh K, et al. Age of donor of human mesenchymal stem cells affects structural and functional recovery after cell therapy following ischaemic stroke. *J Cerebral Blood Flow Metabol.* 2018;38(7):1199–1212. doi: 10.1177/0271678X17731964
69. Boozer S, Lehman N, Lakshminpathy U, et al. Global characterization and genomic stability of human pluripotent, a multipotent adult progenitor cell. *Stem Cell Res Adv.* 2011;4(1):119–134. PMID: 20498688

70. Dao MA, Tate CC, Aizman I, et al. Comparing the immunosuppressive potency of naïve marrow stromal cells and Notch-transfected marrow stromal cells. *J Neuroinflammat.* 2011;8(1):133. doi: 10.1186/1742-2094-8-133
71. Dao M, Tate CC, McGrogan M, et al. Comparing the angiogenic potency of naïve marrow stromal cells and Notch-transfected marrow stromal cells. *J Translat Med.* 2013;11(1):81. doi: 10.1186/1479-5876-11-81
72. Tate CC, Fonck C, McGrogan M, et al. Human mesenchymal stromal cells and their derivative, SB623 cells, rescue neural cells via trophic support following in vitro ischemia. *Cell Transplant.* 2010;19(8):973–984. doi: 10.3727/096368910X494885
73. Aizman I, Tate CC, McGrogan M, et al. Extracellular matrix produced by bone marrow stromal cells and by their derivative, SB623 cells, supports neural cell growth. *J Neurosci Res.* 2009;87(14):3198–3206. doi: 10.1002/jnr.22146
74. Yasuhara T, Matsukawa N, Hara K, et al. Notch-Induced rat and human bone marrow stromal cell grafts reduce ischemic cell loss and ameliorate behavioral deficits in chronic stroke animals. *Stem Cells Development.* 2009;18(10):1501–1514. doi: 10.1089/scd.2009.0011
75. Steinberg GK, Kondziolka D, Wechsler LR, et al. Two-year safety and clinical outcomes in chronic ischemic stroke patients after implantation of modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells (SB623): A phase 1/2a study. *J Neurosurg.* 2019; 131(5):1462–1472. doi: 10.3171/2018.5.JNS173147
76. Namestnikova DD, Cherkashova EA, Sukhinich KK, et al. Combined cell therapy in the treatment of neurological disorders. *Biomed.* 2020;8(12):613. doi: 10.3390/biomedicines8120613
77. Hosseini SM, Farahmandnia M, Razi Z, et al. Combination cell therapy with mesenchymal stem cells and neural stem cells for brain stroke in rats. *Int J Stem Cells.* 2015;8(1):99–105. doi: 10.15283/ijsc.2015.8.1.99
78. Sun K, Zhou Z, Ju X, et al. Combined transplantation of mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells for tissue engineering: A systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):151. doi: 10.1186/s13287-016-0390-4
79. Chen TS, Lai RC, Lee MM, et al. Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2009;38(1):215–224. doi: 10.1093/nar/gkp857
80. Zhang Y, Dong N, Hong H, et al. Mesenchymal stem cells: Therapeutic mechanisms for stroke. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2550. doi: 10.3390/ijms23052550
81. Ullah M, Liu DD, Thakor AS. Mesenchymal stromal cell homing: Mechanisms and strategies for improvement. *iScience.* 2019;(15):421–438. doi: 10.1016/j.isci.2019.05.004
82. Harrell C, Fellabaum C, Jovicic N, et al. Molecular mechanisms responsible for therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived secretome. *Cells.* 2019;8(5):467. doi: 10.3390/cells8050467
83. Dörnen J, Dittmar T. The role of MSCs and cell fusion in tissue regeneration. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):10980. doi: 10.3390/ijms222010980
84. Babenko VA, Silachev DN, Popkov VA, et al. Miro1 enhances mitochondria transfer from multipotent mesenchymal stem cells (MMSC) to neural cells and improves the efficacy of cell recovery. *Molecules.* 2018;23(3):687. doi: 10.3390/molecules23030687
85. Chen J, Li Y, Katakowski M, et al. Intravenous bone marrow stromal cell therapy reduces apoptosis and promotes endogenous cell proliferation after stroke in female rat. *J Neurosci Res.* 2003;73(6):778–786. doi: 10.1002/jnr.10691
86. Esneault E, Pacary E, Eddi D, et al. Combined therapeutic strategy using erythropoietin and mesenchymal stem cells potentiates neurogenesis after transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cerebral Blood Flow Metabol.* 2008;28(9):1552–1563. doi: 10.1038/jcbfm.2008.40
87. Maltman DJ, Hardy SA, Przyborski SA. Role of mesenchymal stem cells in neurogenesis and nervous system repair. *Neurochem Int.* 2011;59(3):347–356. doi: 10.1016/j.neuint.2011.06.008
88. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem.* 2006;98(5):1076–1084. doi: 10.1002/jcb.20886
89. Lee RH, Pulin AA, Seo MJ, 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. doi: 10.1016/j.stem.2009.05.003
90. Kubo H, Shimizu M, Taya Y, et al. Identification of mesenchymal stem cell (MSC)-transcription factors by microarray and knockdown analyses, and signature molecule-marked MSC in bone marrow by immunohistochemistry. *Genes Cells.* 2009;14(3):407–424. doi: 10.1111/j.1365-2443.2009.01281.x
91. Wilkins A, Kemp K, Ginty M, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells secrete brain-derived neurotrophic factor which promotes neuronal survival in vitro. *Stem Cell Res.* 2009;3(1):63–70. doi: 10.1016/j.scr.2009.02.006
92. Wakabayashi K, Nagai A, Sheikh AM, et al. Transplantation of human mesenchymal stem cells promotes functional improvement and increased expression of neurotrophic factors in a rat focal cerebral ischemia model. *J Neurosci Res.* 2009;88(5):1017–1025. doi: 10.1002/jnr.22279
93. Sterner RC, Sterner RM. Immune response following traumatic spinal cord injury: Pathophysiology and therapies. *Front Immunol.* 2022;(13):1084101. doi: 10.3389/fimmu.2022.1084101
94. Pricola KL, Kuhn NZ, Haleem-Smith H, et al. Interleukin-6 maintains bone marrow-derived mesenchymal stem cell stemness by an ERK1/2-dependent mechanism. *J Cell Biochem.* 2009;108(3):577–588. doi: 10.1002/jcb.22289
95. Leibinger M, Müller A, Gobrecht P, et al. Interleukin-6 contributes to CNS axon regeneration upon inflammatory stimulation. *Cell Death Dis.* 2013;4(4):e609–e609. doi: 10.1038/cddis.2013.126
96. Gene Ontology Resource [Electronic resource]. Режим доступа: <https://geneontology.org/>. Дата обращения: 12.11.2023.
97. Alonso-Alonso ML, García-Posadas L, Diebold Y. Extracellular vesicles from human adipose-derived mesenchymal stem cells: A review of common cargos. *Stem Cell Rev Rep.* 2022;18(3): 854–901. doi: 10.1007/s12015-021-10155-5
98. Ferguson SW, Wang J, Lee CJ, et al. The microRNA regulatory landscape of MSC-derived exosomes: A systems view. *Sci Rep.* 2018;8(1):1419. doi: 10.1038/s41598-018-19581-x
99. Kong X, Gao J. Macrophage polarization: A key event in the secondary phase of acute spinal cord injury. *J Cell Mol Med.* 2017;21(5):941–954. doi: 10.1111/jcmm.13034
100. An N, Yang J, Wang H, et al. Mechanism of mesenchymal stem cells in spinal cord injury repair through macrophage polarization. *Cell Biosci.* 2021;11(1):41. doi: 10.1186/s13578-021-00554-z
101. Shao M, Jin M, Xu S, et al. Exosomes from long noncoding RNA-Gm37494-ADSCs repair spinal cord injury via shifting microglial M1/M2 polarization. *Inflammat.* 2020;43(4): 1536–1547. doi: 10.1007/s10753-020-01230-z
102. Chen QH, WF, Liu L, et al. Mesenchymal stem cells regulate the Th17/Treg cell balance partly through hepatocyte growth factor in vitro. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):91. doi: 10.1186/s13287-020-01612-y
103. Liu J, Liu Q, Chen X. The immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells on regulatory B cells. *Front Immunol.* 2020;(11):1843. doi: 10.3389/fimmu.2020.01843
104. Zeng X, Ma Y, Chen Y, et al. Autocrine fibronectin from differentiating mesenchymal stem cells induces the neurite elongation in vitro and promotes nerve fiber regeneration in transected spinal cord injury. *J Biomed Materials Res A.* 2016; 104(8):1902–1911. doi: 10.1002/jbm.a.35720
105. Nazari-Shafti TZ, Neuber S, Garcia Duran A, et al. Human mesenchymal stromal cells and derived extracellular vesicles: Translational strategies to increase their proangiogenic potential for the treatment of cardiovascular disease. *Stem Cells Translat Med.* 2020;9(12):1558–1569. doi: 10.1002/sctm.19-0432
106. Gong M, Yu B, Wang J, et al. Mesenchymal stem cells release exosomes that transfer miRNAs to endothelial cells and

- promote angiogenesis. *Oncotarget*. 2017;8(28):45200–45212. doi: 10.18632/oncotarget.16778
107. Colliander R, Alleman K, Diaz M, et al. Stem cell implants: Emerging innovation for stroke recovery. *J Neuro Oncol Res*. 2023;3(1):3102.
108. Buga M, Di Napoli M, Popa-Wagner A. Preclinical models of stroke in aged animals with or without comorbidities: Role of neuroinflammation. *Biogerontol*. 2013;14(6):651–662. doi: 10.1007/s10522-013-9465-0
109. Sommer CJ. Ischemic stroke: Experimental models and reality. *Acta Neuropathol*. 2017;133(2):245–261. doi: 10.1007/s00401-017-1667-0
110. Ahlfors JE, Azimi A, El-Ayoubi R, et al. Examining the fundamental biology of a novel population of directly reprogrammed human neural precursor cells. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):166. doi: 10.1186/s13287-019-1255-4
111. Popp A, Jaenisch N, Witte OW, et al. Identification of ischemic regions in a rat model of stroke. *PLoS One*. 2009;4(3):e4764. doi: 10.1371/journal.pone.0004764
112. Weber RZ, Bernardoni D, Rentsch NH, et al. Visualization and estimation of stroke infarct volumes in rodents. *bioRxiv*. 2023;2023:547245. doi: 10.1101/2023.07.14.547245
113. Saunders DE, Clifton AG, Brown MM. Measurement of infarct size using MRI predicts prognosis in middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 1995;26(12):2272–2276. doi: 10.1161/01.STR.26.12.2272
114. González RG. Clinical MRI of acute ischemic stroke. *J Magnetic Resonance Imaging*. 2012;36(2):259–271. doi: 10.1002/jmri.23595
115. Milidonis X, Marshall I, Macleod MR, et al. Magnetic resonance imaging in experimental stroke and comparison with histology: Systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(3):843–851. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007560
116. Qiao J, Cai X, Xiao Q, et al. Data on MRI brain lesion segmentation using K-means and gaussian mixture model-expectation maximization. *Data Brief*. 2019;27:104628. doi: 10.1016/j.dib.2019.104628
117. Valverde JM, Shatillo A, De Feo R, et al. Automatic cerebral hemisphere segmentation in rat MRI with ischemic lesions via attention-based convolutional neural networks. *Neuroinformat*. 2023;21(1):57–70. doi: 10.1007/s12021-022-09607-1
118. Kevin Zhou S, Fichtinger G, Rueckert D. Handbook of medical image computing and computer assisted intervention. Elsevier; 2019. 1043 p. doi: 10.1016/C2017-0-04608-6

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Наместникова Дарья Дмитриевна**, к.м.н., н.с.;  
адрес: Россия, 117342, Москва,  
ул. Островитянова, д. 1, стр. 10;  
ORCID: 0000-0001-6635-511X;  
eLibrary SPIN: 1576-1860; e-mail: dadnam89@gmail.com

Соавторы:

**Коваленко Дарья Борисовна**;  
e-mail: daarr.iii01@gmail.com

**Покусаева Ирина Алексеевна**;  
e-mail: pokusaeva.i@yandex.ru

**Чудакова Дарья Александровна**, к.б.н., с.н.с.;  
ORCID: 0000-0002-9354-6824;  
eLibrary SPIN: 1410-9581; e-mail: daria.chd@gmail.com

**Губский Илья Леонидович**, к.м.н., с.н.с.;  
ORCID: 0000-0003-1726-6801;  
eLibrary SPIN: 9181-3091; e-mail: gubskiy.ilya@gmail.com

**Ярыгин Константин Никитич**, д.б.н., профессор;  
ORCID: 0000-0002-2261-851X;  
eLibrary SPIN: 7567-1230; e-mail: kyarygin@yandex.ru

**Баклашев Владимир Павлович**, д.м.н., доцент;  
ORCID: 0000-0003-1039-4245;  
eLibrary SPIN: 3968-2971;  
e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Daria D. Namestnikova**, MD, PhD, Research Associate;  
address: 1/10 Ostrovityanova street,  
117342 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0001-6635-511X;  
eLibrary SPIN: 1576-1860; e-mail: dadnam89@gmail.com

Co-authors:

**Daria B. Kovalenko**;  
e-mail: daarr.iii01@gmail.com

**Irina A. Pokusaeva**;  
e-mail: pokusaeva.i@yandex.ru

**Daria A. Chudakova**, PhD, Senior Research Associate;  
ORCID: 0000-0002-9354-6824;  
eLibrary SPIN: 1410-9581; e-mail: daria.chd@gmail.com

**Ilya L. Gubskiy**, MD, PhD, Senior Research Associate;  
ORCID: 0000-0003-1726-6801;  
eLibrary SPIN: 9181-3091; e-mail: gubskiy.ilya@gmail.com

**Konstantin N. Yarygin**, PhD, Professor;  
ORCID: 0000-0002-2261-851X;  
eLibrary SPIN: 7567-1230; e-mail: kyarygin@yandex.ru

**Vladimir P. Baklaushev**, PhD, Assistant Professor;  
ORCID: 0000-0003-1039-4245;  
eLibrary SPIN: 3968-2971;  
e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru