

УДК 576.3/.53/.7

Клеточная терапия – новая технология восстановления церебральной циркуляции после ишемии/реперфузии

И. Б. Соколова*, О. П. Горшкова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 19034 Россия

*E-mail: SokolovaIB@infran.ru

Поступила в редакцию 07.02.2023

Принята к печати 07.04.2023

DOI: 10.32607/actanaturae.14338

РЕФЕРАТ Клеточная терапия с использованием мезенхимных стволовых клеток (МСК) может быть перспективным методом восстановления мозгового кровотока после транзиторной ишемии. Клеточный материал для его практического применения необходимо культивировать в течение 7–9 сут. В работе изучена эффективность трансплантации мезенхимных стволовых клеток человека (МСКч), проведенной на 7 сут после ишемии/реперфузии головного мозга (И/Р), для восстановления церебральной циркуляции. С использованием метода прижизненной микрофотографии проведено сравнительное изучение плотности сосудистой сети в пиальной оболочке и реактивность пиальных артерий на воздействие ацетилхолина (ACh) у крыс, перенесших И/Р (пережатие обеих сонных артерий с одновременным снижением и строгим поддержанием среднего АД на уровне 45 ± 2 мм рт. ст. на 12 мин), после и в отсутствие трансплантации МСКч. С помощью метода лазерной доплерографии оценена перфузия (П) в сенсомоторной коре. Через 14 сут у крыс, перенесших И/Р, плотность всей сосудистой сети и ее артериального участка была меньше, чем у ложнооперированных животных (ЛО) – в 1.4 и 1.2 раза соответственно, а через 21 сут – в 1.2 и 1.3 раза. Число артерий, расширяющихся под воздействием ACh, уменьшилось через 14 сут после И/Р в 1.6–1.9 раза, через 21 сут – в 1.2–1.7 раза. Уровень П снижался только через 21 сут после И/Р – в среднем в 1.6 раза. Введение МСКч на 7 сут после И/Р позволило полностью восстановить плотность сосудистой сети к 14 сут после И/Р. ACh-опосредованная дилатация в течение 21 сут полностью восстановилась только у артерий диаметром менее 40 мкм. Уровень П через 21 сут после И/Р был ниже, чем в группе ЛО в 1.2 раза, но достоверно выше, чем у крыс после И/Р без введения МСКч. Отсроченное по времени от приступа транзиторной ишемии головного мозга введение МСК позволяет подготовить клеточный материал для трансплантации и имеет хороший терапевтический эффект, наблюдаемый в микроциркуляторном участке пиальной сосудистой сети.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА ишемия/реперфузия, головной мозг, внутривенная трансплантация, мезенхимные стволовые клетки, плотность микрососудистого русла, реактивность, перфузия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ АД – артериальное давление; И/Р – ишемия/реперфузия; ЛО – ложнооперированные крысы; МСК и МСКч – мезенхимные стволовые клетки и МСК человека соответственно; П – показатель перфузии; ЭД – эндотелиальная дисфункция; ACh – ацетилхолин.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время при изучении ишемических патологий головного мозга широко используется концепция нейроваскулярной единицы (НВЕ) [1]. НВЕ – структурно-функциональный комплекс, состоящий из нейронов, глиальных клеток, астроцитов, перицитов и сосудов, обеспечивающих газовый и метаболический обмен [2]. НВЕ участвует в регулировании кровотока посредством сократительной способности перицитов на уровне капиллярного русла [3] и гладкомышечных клеток (ГМК) в стенках артерий [4]. Определяющим фактором в восстановлении НВЕ

после транзиторной ишемии является реактивность входящих в нее артерий [5]. Клеточная терапия с использованием мезенхимных стволовых клеток (МСК) может быть одним из наиболее перспективных современных методов восстановления структуры и функции сосудистого русла головного мозга после транзиторной ишемии [6]. Но для практического применения клеточного материала требуется время для культивирования МСК. При условии, что МСК пациента были выделены заранее и находятся на хранении в криобанке, для наработки необходимого объема клеточного материала нужно 7–9 дней [7].

Цель исследования – выяснить, как влияет внутривенная трансплантация МСКч, проведенная через 7 сут после ишемии/реперфузии, на плотность сосудистой сети, реактивность пиальных артерий и тканевую перфузию в коре головного мозга через 14 и 21 сут после ишемического воздействия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Работа проведена на животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем» (Санкт-Петербург). Исследования проводили в соответствии с регламентом, установленным МЗСР РФ № 708н от 23.08.10 («Правила лабораторной практики»), Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, и требованиями Комиссии по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 09/05 от 05.09.2022 г.).

Животные

Эксперименты проведены на крысах-самцах Wistar ($n = 68$). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище.

Ишемия/реперфузия

У наркотизированных хлоралгидратом (внутрибрюшинно, 43 мг/100 г массы тела) крыс ишемию воспроизводили с использованием техники 12-минутной окклюзии обеих сонных артерий с одновременной управляемой гипотензией (снижение и строгое поддержание артериального давления (АД) на уровне 45 ± 2 мм рт. ст. путем забора/реинфузии крови в гепаринизированный шприц). Прямое измерение АД производили через катетер в бедренной артерии, соединенный с датчиком DTXPlus™ (Argon Critical Care Systems, Сингапур), подключенным к компьютеру, работающему с оригинальной программой визуализации значений АД, разработанной в нашей лаборатории. По окончании периода ишемии производили полную реинфузию забранной крови. После ушивания операционных ран и выхода из наркоза (на подогреваемых столиках) животных возвращали в клетки обычного содержания.

МСКч и их трансплантация

Для внутривенной трансплантации использовали МСКч, полученные от одного донора. Выделение МСК из костного мозга, их культивирование и фенотипирование проводили в ООО «Транс-

Технологии» по стандартным, общепринятым методикам с минимальными изменениями [8, 9]. В частности, для культивирования МСКч использовали питательную среду α -MEM (Hyclone, Новая Зеландия) с добавлением 20% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота (Gibco, США) и 100 мкг/мл пенициллина/стрептомицина (Gibco). Фенотипирование МСКч проводили методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре FACSscan (Beckton Dickinson, США). МСКч окрашивали с помощью антител против позитивных маркеров CD90, CD105, CD44, CD73 и антител против негативных маркеров CD45, CD34, CD14, CD11b, HLA-DR и 7AAD (Beckton Dickinson, США). Для трансплантации использовали МСКч на 2–3 пассажах. Внутривенная трансплантация была проведена в отдельных группах крыс на 7 сут после И/Р головного мозга. Каждому животному было введено 5 млн МСКч в 30 мкл культуральной среды.

Все последующие хирургические и экспериментальные действия были проведены на наркотизированных (золетил, 20 мг/кг, внутривенно, Virbac, Франция) крысах; эвтаназия проведена путем введения увеличенной дозы зоветила.

Группы животных

1. Контрольная группа: ложнооперированные (ЛО) крысы Вистар, которые подвергались оперативному вмешательству, но без проведения И/Р. Исследования плотности сосудистой сети, реактивности пиальных артерий и перфузии в сенсомоторной коре у данной и всех последующих групп на отдельных подгруппах животных (острые опыты) были проведены через 14 и 21 сут после хирургического воздействия. Вес крыс и АД на 14 сут ($n = 10$) составили 303 ± 12.7 г и 133 ± 5 мм рт. ст. соответственно, на 21 сут ($n = 9$) – 330 ± 12.2 г и 135 ± 2 мм рт. ст. соответственно.

2. Крысы Вистар, которым была проведена И/Р головного мозга. Вес и АД на 14 сут ($n = 8$) – 256 ± 5.2 г и 133 ± 5 мм рт. ст. соответственно, на 21 сут ($n = 9$) – 318 ± 4.2 г и 124 ± 4 мм рт. ст. соответственно.

3. Крысы Вистар, которым проведена И/Р головного мозга и на 7 сут внутривенно введены МСКч. Вес и АД на 14 сут ($n = 10$) – 340 ± 4.5 г и 128 ± 4 мм рт. ст. соответственно и на 21 сут ($n = 10$) – 336.7 ± 8.4 г и 132 ± 3.1 мм рт. ст. соответственно.

Визуализация и мониторинг микрососудистой сети

Для проведения прижизненного исследования реакций пиальных артерий в теменной области чере-

па животного высверливали отверстие ($S \approx 1 \text{ см}^2$). Твердую мозговую оболочку в пределах отверстия удаляли, тем самым открывая поле для дальнейшего исследования. Поверхность мозга непрерывно орошали раствором Кребса (рН 7.4), температура которого составляла 37°C . На протяжении всего эксперимента контролировали среднее АД, показатели которого в течение всего эксперимента оставались примерно на одном уровне. Температуру тела животных в течение всего опыта поддерживали на уровне 38°C , с помощью многофункционального лазерного диагностического комплекса ЛАКК-М («ЛАЗМА», Россия) измеряли перфузию (П) в ткани коры головного мозга. Датчик прибора размещали в 3 точках над сенсомоторной корой с приближенными координатами AP = 1, 2, 3 мм от брегмы; SD = 1.0 мм латерально от сагиттального шва. Прилагаемое к комплексу ЛАКК-М программное обеспечение автоматически рассчитывало среднюю величину показателя микроциркуляции – П.

Визуализацию пиальных артерий проводили на тех же экспериментальных животных с помощью оригинальной установки, включающей стереоскопический микроскоп MC-2ZOOM («Микромед», Россия), цветную камеру – видеоокуляр для микроскопа DCM-510 (Scopetek, Китай) и персональный компьютер. На статических изображениях с помощью компьютерной программы для цитофотометрии «Photo M» (авторская разработка А. Черниговского, http://www.t_lambda.chat.ru) подсчитывали число артерий и общее число сосудов на определенной площади. По отношению числа сосудов к площади подсчета получали плотность сосудистой сети (ед./мкм²). Затем измеряли диаметры пиальных артериальных сосудов. В ходе эксперимента у каждого животного было исследовано от 40 до 120 пиальных артерий. Диаметр артерий фиксировали в стандартных условиях при непрерывном орошении поверхности мозга раствором Кребса и при орошении мозга раствором ацетилхолина (ACh) (10^{-7} М/л) (Sigma-Aldrich, США). Все исследованные пиальные артерии были разбиты на группы по диаметрам: 60–80, 40–60, 20–40 мкм, менее 20 мкм. О результатах воздействия ACh судили по количеству расширившихся артериальных сосудов и по степени их расширения. Изменение числа сосудов, расширившихся в ответ на воздействие, выражали в процентах относительно общего числа исследованных сосудов в группе. Степень дилатации ΔD оценивали как разность между значениями диаметра после (D_2) и до (D_1) воздействия ACh, отнесенную к диаметру сосуда D_1 перед воздействием, %:

$$\Delta D = (D_2 - D_1)/D_1 \times 100.$$

Считали, что реакция на воздействие отсутствует, если изменения диаметра не превышали $5.0 \pm 0.5\%$. Это значение, как мы предварительно установили, регистрируется в покое в отсутствие каких-либо воздействий. Данные по каждой группе сосудов, полученные на разных животных, усреднялись для отдельной экспериментальной группы крыс и использовались для статистических сравнений.

Статистическая оценка данных

Математическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2003 и программы InStat 3.02 (GraphPad Software Inc., США). Данные представлены в виде среднего арифметического значения и его ошибки. Проверка экспериментальных данных на нормальное распределение проведена с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение средних данных независимых выборок при нормальном характере распределения вариант в совокупности данных (выборке) рассчитывали при помощи дисперсионного анализа с последующим попарным сравнением групп согласно критерию Тьюки. При распределении вариант в выборке, отличном от нормального, при сравнении групп применяли критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением групп согласно U-критерию Манна–Уитни. Статистически значимым уровнем отличий считали вероятность не менее 95% ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ культуры МСКч методом проточной цитофлуориметрии показал, что она состояла на 99.7% из CD90⁺, CD73⁺, CD105⁺, CD44⁺-клеток (собственно МСК), на 0.3% CD45⁺, CD34⁺-клеток (клетки гемопоэтического ряда) и на 0.5% из CD14⁺, CD11b⁺, HLA-DR⁺. 7AAD⁺-клеток (нежизнеспособных) было не более 0.9–1%.

Результаты исследования плотности микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры у ЛО и крыс, перенесших И/Р головного мозга, представлены на рис. 1. Через 14 сут после И/Р плотность всей микрососудистой сети и плотность артериальных сосудов были ниже, чем в ЛО-группе в 1.4 и 1.2 раза соответственно, а через 21 сут – в 1.2 и 1.3 раза. В группе животных, перенесших И/Р, которым была проведена внутривенная трансплантация МСКч, плотность микрососудистой сети пиальной оболочки была такой же, как и у ЛО крыс и на 14, и на 21 сут после И/Р.

В группе животных, перенесших И/Р головного мозга (без применения клеточной терапии), мы выявили значительное ухудшение реактивности пи-

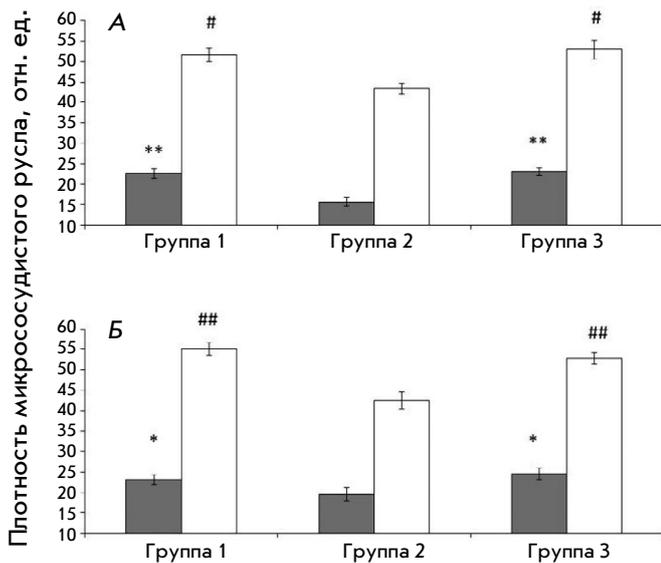


Рис. 1. Показатель плотности сосудистого русла пиальной оболочки сенсомоторной коры у экспериментальных животных. А – 14 сут после И/Р; Б – 21 сут после И/Р. Темная заливка – плотность артерий; светлая заливка – плотность всей сосудистой сети. По горизонтали – группы экспериментальных животных; по вертикали – показатель плотности микрососудистого русла (число сосудов/единицу площади). * – Отмечены изменения плотности артерий, значимые по сравнению с соответствующими изменениями у животных, перенесших И/Р. # – Отмечены изменения плотности всей сосудистой сети, значимые по сравнению с соответствующими значениями у животных, перенесших И/Р (*.# $p < 0.05$, **.## $p < 0.01$, критерий Тьюки)

альных артерий при аппликации на поверхность мозга ACh (рис. 2). У крыс из группы 2 число артериальных сосудов, ответивших расширением (увеличением диаметра) на воздействие ACh, через 14 сут было меньше по сравнению с ЛО-крысами в среднем в 1.8 раза; через 21 сут – в 1.3–2.1 раза.

В группе животных, которым МСКч были введены на 7 сут после И/Р, были получены следующие результаты. Через 14 сут после И/Р и соответственно через 7 сут после введения МСКч дилататорная реакция крупных пиальных артерий диаметром более 40 мкм была меньше, чем у ЛО-крыс в среднем в 1.3–2 раза, т.е. примерно такой же как у животных из 2-й группы. Число расширившихся при воздействии ACh артерий диаметром 20–40 мкм было меньше, чем у ЛО-крыс (в среднем в 1.3 раза), но больше, чем из группы 2 (в среднем в 1.4 раза). У самых мелких артерий диаметром менее 20 мкм выявлено полное восстановление дилататорной реакции на ACh до уровня ЛО крыс. Через 21 сут после И/Р (через 14 сут после введения МСКч) ре-

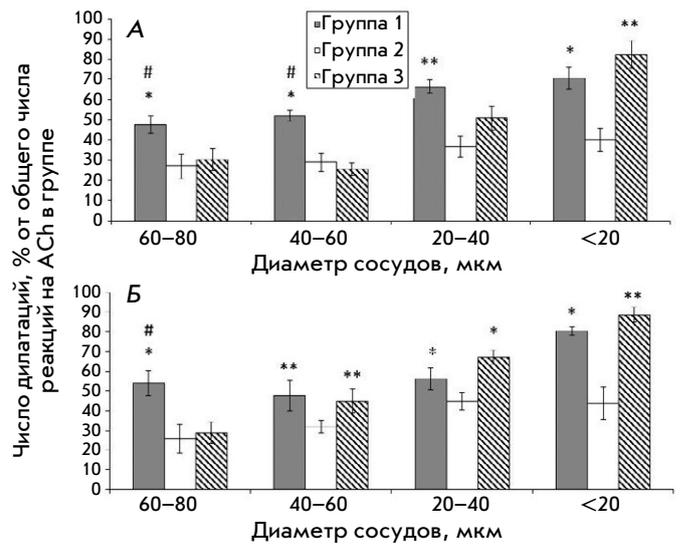


Рис. 2. Число пиальных артерий, ответивших дилатацией на воздействие ацетилхолина. А – 14 сут после И/Р, Б – 21 сут после И/Р. Темная заливка – ЛО-крысы, светлая заливка – крысы, перенесшие ишемию, косая штриховка – крысы, перенесшие ишемию, которым на 7 сут после И/Р проведена внутривенная трансплантация МСКч. По горизонтали – диаметр сосудов, по вертикали – число сосудов, расширившихся в ответ на воздействие ACh, % от общего числа реакций на ACh в группе. * – Изменения, значимые по сравнению с соответствующими значениями у животных, перенесших И/Р; # – значимые отличия от соответствующих значений у крыс после И/Р, которым внутривенная трансплантация МСКч проведена на 7 сут после И/Р (*.# $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, критерий Тьюки)

активность самых крупных артерий диаметром 60–80 мкм не восстановилась. Число дилатаций на воздействие ACh у артерий диаметром 20–60 мкм стало примерно таким же, как у ЛО-крыс; у сосудов диаметром менее 20 мкм этот показатель статистически значимо превышал число дилатаций у таких же артерий по сравнению с ЛО. По степени изменения диаметров (данные не показаны) не выявлено различий между группами животных.

Уровень П в ткани сенсомоторной коры через 14 сут у всех животных, перенесших И/Р головного мозга, оставался примерно таким же, как у ЛО-крыс (рис. 3). На 21 сут мы выявили значительное понижение П в среднем в 1.6 раза в группе № 2. У животных из групп клеточной терапии на 21 сут после ишемии также выявлено понижение П, но менее значимое – в среднем в 1.2 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение клеточных технологий в практику требует разработки методов трансплантации МСК,

максимально удаленных от события транзиторной ишемии, ишемического инсульта, травмы головного мозга и т.д. Однако при лечении вышеназванных патологий головного мозга с помощью МСК нужно учитывать проницаемость гематоэнцефалического барьера для этих клеток. Опубликованы данные о повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера в течение первых 7 сут после И/Р [10], что позволяет МСК после венозной трансплантации мигрировать в головной мозг. Экспериментально доказано, что МСК, введенные внутривенно через 24 ч после окклюзии средней мозговой артерии, мигрируют в поврежденную мозговую ткань и выявляются в стенках церебральных сосудов пенумбры [11]. В этой же тканевой зоне наблюдали повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α). МСК секретируют факторы, способствующие неоваскуляризации ткани: фактор роста фибробластов 2 (FGF-2), VEGF, трансформирующий ростовой фактор (TGF β), интерлейкины IL-6, IL-8, ангиогенин, фактор роста гепатоцитов (HGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF BB) [12]. Помимо активации ангиогенеза, МСК могут оказывать протекторное действие на клетки церебральных сосудов после ишемического инсульта [13, 14].

В данной работе нами показано, что плотность сосудистой сети пиальной оболочки у крыс, перенесших трансплантацию МСКч на 7 сут после И/Р, была примерно такой же, как у ЛО-животных (рис. 1) и на 14, и на 21 сут после ишемического воздействия. Известно, что после И/Р в ткани головного мозга формируются ишемизированные участки [6, 15, 16]. Тканевая ишемия стимулирует пролиферацию МСКч и усиливает их паракринную функцию [17]. При культивировании МСК в условиях пониженного содержания кислорода возрастает выработка этими клетками фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α) [18]. Полагаем, что восстановление структуры сосудистой сети при трансплантации МСКч на 7 сут после И/Р в наших экспериментах произошло за счет активации ангиогенеза с помощью МСКч. Этот вывод подтверждается и реакцией пиальных артерий на воздействие ACh. Нами показано, что у крупных артерий диаметром более 60 мкм ACh-опосредованная дилатация не восстановилась ни на 14, ни на 21 сут (рис. 2). Дилататорная реакция у артерий диаметром 20–40 мкм на 14 сут была меньше, чем у контрольных животных. Вероятно, поврежденные эндотелиальные клетки в крупных сосудах не восстановились при введении МСКч через 7 сут после И/Р. Другое дело самые мелкие артерии диаметром менее 20 мкм: их реак-

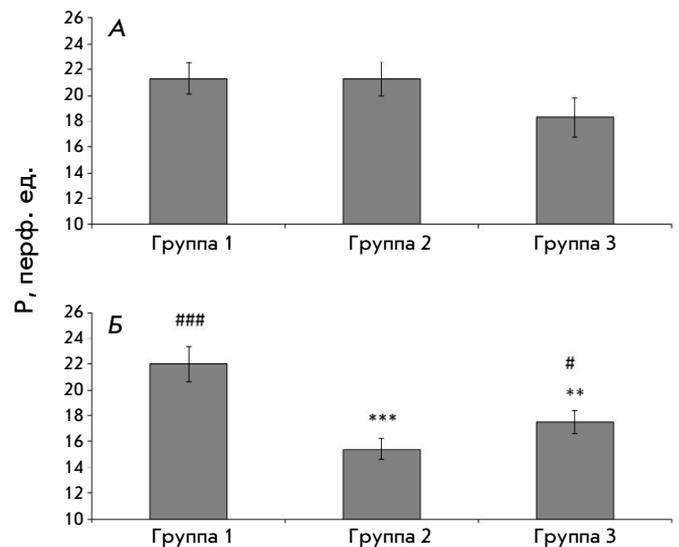


Рис. 3. Изменение показателя перфузии у ЛО и перенесших ишемию крыс. А – 14 сут после И/Р; Б – 21 сут после И/Р. По горизонтали – группы экспериментальных животных; по вертикали – показатель перфузии (перф. ед.). ** – Значимые отличия от соответствующих значений у ЛО-животных; # – значимые отличия от значений у крыс, перенесших ишемию (# $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, U-критерий Манна–Уитни)

тивность была такой же, как в контрольной группе уже на 14 сут (т.е. через 7 сут после введения МСКч). На 21 сут число дилатаций на воздействие ACh было статистически больше, чем в контрольной группе и группе клеточной терапии, проведенной в день И/Р. Это подтверждает активацию ангиогенеза в ишемизированной ткани головного мозга после трансплантации МСКч на 7 сут после И/Р. В этом случае имело место и паракринное терапевтическое воздействие на сосудистую стенку. Это видно на примере артерий диаметром 20–60 мкм, у которых реактивность к 14 сут после И/Р не восстановилась до уровня в контроле, а к 21 сут (через 14 сут после введения МСКч) была такой же, как в ЛО-группе (рис. 2). Вероятно, в этих сосудах функция эндотелиальных клеток была повреждена И/Р, но сами клетки не погибли и за счет того, что МСКч секретируют трофические факторы, смогли восстановиться [19, 20]. Например, повышенная выработка HIF-1 α может рассматриваться как терапевтическое воздействие после И/Р. HIF-1 α стимулирует в ишемизированной ткани повышение экспрессии генов, обеспечивающих адаптацию клеток к гипоксии, регулирующих сосудистый тонус, клеточную пролиферацию и апоптоз [21].

Восстановление структуры и функциональности сосудистой сети после И/Р очень важны для под-

держания скорости мозгового кровотока на физиологическом уровне. После кратковременной ишемической атаки, когда скорость кровотока в мозге резко понижена, реперфузия приводит к гиперемии. Через 7–14 сут скорость кровотока обычно снижается до исходного уровня, но не всегда. Для этого необходимо, чтобы нормализовались газовый состав крови (pO_2 и pCO_2), кислотно-щелочной баланс (pH), активировался вторичный ангиогенез, восстановилась сбалансированная выработка эндотелиальными клетками вазоконстрикторов и вазодилататоров [22]. Однако в реальной ситуации и к 21 сут после И/Р в головном мозге может наблюдаться понижение плотности микрососудистой сети, наличие эндотелиальной дисфункции (как в представленной работе), сдавливание просвета сосудов набухшими отростками астроцитов, внутрисосудистое скопление эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов [23]. Эти факторы приводят к ухудшению церебрального кровообращения. Применение МСКч на 7 сут после И/Р позволило поддержать тканевую перфузию (интегральный показатель циркуляции крови) на более высоком уровне, чем у крыс, перенесших только И/Р (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, установлено, что внутривенная трансплантация МСКч на 7 сут после И/Р головного мозга приводит к хорошим терапевтическим результатам: у животных сохраняется/восстанавливается структура сосудистой сети в пиальной оболочке. Отсроченное на 7 сут от приступа транзиторной ишемии введение МСК позволяет провести необходимые процедуры по подготовке клеточного материала для трансплантации и полностью восстанавливает реактивность артерий в микроциркуляторном участке пиальной сосудистой сети. ●

Авторы выражают глубокую благодарность ООО «Транс-Технологии» и лично генеральному директору Д.Г. Полынцеву за предоставление клеточного материала для проведения исследования.

*Конфликт интересов отсутствует.
Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134-2019-0001.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sato Y, Falcione-Juengert J, Tominaga T, Su H, Liu J. // Nat. Rev. Neurol. 2022. V. 11. № 18. P. 2823.
- Schaeffer S, Iadecola C. // Nat. Neurosci. 2021. V. 24. № 9. P. 1198–1209.
- Iadecola C. // Nat. Rev. Neurosci. 2004. V. 5. P. 347–360.
- Jaminon A, Reesink K, Kroon A, Schurgers L. // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 22. P. 5694.
- Tiedt S, Buchan A, Dichgans M, Lizasoain I, Moro M, Lo E. // Nat. Rev. Neurol. 2022. V. 18. № 10. P. 597–612.
- Sokolova I.B., Gorshkova O.P., Pavlichenko N.N. // Cell Tissue Biol. 2022. V. 16. № 1. P. 32–37.
- Lin Q, Tang X, Lin S, Chen B, Chen F. // Neural Regen. Res. 2020. V. 15. № 2. P. 324–331.
- Mushahary D, Spittler A, Kasper C, Weber V, Charwat V. // Cytometry A. 2018. V. 93. № 1. P. 19–31.
- Li X, Xie X, Yu Z, Chen Y, Qu G, Yu H, Luo B, Yifeng Lei Y, Li Y. // J. Cell. Physiol. 2019. V. 234. № 10. P. 18906–18916.
- Kangussu L.M., Almeida-Santos A.F., Fernandes L., Alenina N., Bader M., Santos R., Massensini A., Campagnole-Santos J. // Brain Res. Bull. 2023. № 192. P. 184–191.
- Sheikh A, Yano S, Mitaki S, Haque Md.A., Yamaguchi S, Nagai A. // Exp. Neurol. 2019. № 311. P. 182.
- Han Y, Yang J, Fang J, Zhou Y, Candi E, Wang J, Hua D, Shao C, Shi Y. // Signal Transduct. Target Ther. 2022. V. 7. № 1. P. 92.
- Afra S, Matin M. // Cell Tissue Res. 2020. V. 380. № 1. P. 1–13.
- Liu K, Guo L, Zhou Z, Pan M, Yan C. // Microvasc. Res. 2019. № 123. P. 74.
- Vrselja Z, Daniele S.G., Silbereis J, Talpo F, Morozov Y.M., Sousa A.M., Tanaka B.S., Skarica M., Pletikos M., Navjot Kaur N., et al. // Nature. 2019. V. 568. № 7752. P. 336–343.
- Cao L, Miao M, Qiao J, Bai M, Li R. // Saudi J. Biol. Sci. 2018. V. 25. № 6. P. 1170–1177.
- Yu H, Xu Z, Qu G, Wang H, Lin L, Li X, Xie X, Lei Y, He X, Chen Y, Li Y. // Cell Mol. Neurobiol. 2021. V. 41. № 3. P. 505–524.
- Xu W, Xu R, Li Z, Wang Y, Hu R. // J. Cell. Mol. Med. 2019. V. 23. № 3. P. 1899–1907.
- Gao Y, Chen H, Cang X, Chen H, Di Y, Qi J, Cai H, Luo K, Jin S. // Front. Cell Dev. Biol. 2022. № 10. P. 1016597.
- Liu Y, Zhao Y, Yu Min Y, Guo K, Chen Y, Huang Z, Long C. // Int. J. Stem. Cells. 2022. V. 15. № 2. P. 217–226.
- Han Y, Yang J, Fang J, Zhou Y, Candi E, Wang J, Hua D, Shao C, Yufang Shi Y. // Signal Transduct. Target Ther. 2022. V. 7. № 1. P. 92.
- Kang P, Ying C, Chen Y, Ford A.L., An H., Lee J. // Stroke. 2022. V. 53. № 5. P. 1570–1579.
- Bai J, Lyden P.D. // Int. J. Stroke. 2015. № 10. P. 143.