

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-63-73>



СУЩЕСТВУЮЩИЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ

Юршев Ю.А.^{1,2}, Ткачук В.А.¹, Карагяур М.Н.¹

¹ Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119192, г. Москва, Ломоносовский просп., 27/1, Россия

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., 3, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Черепно-мозговая травма остаётся одной из ведущих причин инвалидизации и смертности людей в современном обществе. При этом существующие методы лечения демонстрируют ограниченную эффективность в предотвращении развития вторичного повреждения головного мозга и возникновения отсроченных неврологических осложнений. Отсутствие препаратов с комплексным мультитаргетным действием на основные патогенетические механизмы черепно-мозговой травмы предопределяет необходимость поиска новых терапевтических подходов.

Цель исследования: провести анализ современных и эффективных подходов к терапии последствий черепно-мозговых травм, выявить наиболее перспективные направления.

Методы. Систематический обзор научной литературы, анализ результатов доклинических и клинических исследований по применению различных терапевтических подходов при черепно-мозговой травме, включая стандартную интенсивную терапию, экспериментальные нейропротективные препараты и клеточную терапию.

Результаты. Установлено, что существующая стандартная терапия последствий черепно-мозговых травм направлена преимущественно на поддержание витальных функций и контроль внутричерепного давления, но она не воздействует на ключевые механизмы развития вторичного повреждения мозговой ткани. Большинство экспериментальных нейропротективных препаратов не продемонстрировали выраженной клинической эффективности. Одним из наиболее перспективных подходов к стимуляции нейропротекции мозговой ткани и предотвращению развития её вторичного повреждения после черепно-мозговой травмы является терапия стволовыми клетками или продуктами их секреции. Секретом мезенхимных стромальных клеток, содержащий широкий спектр биологически активных молекул и молекулярных комплексов, обладает уникальной способностью воздействовать на широкий спектр патогенетических механизмов, возникающих после черепно-мозговой травмы. Последние достижения молекулярной и клеточной биологии (в частности, получение клеточных линий с пролонгированным пролиферативным потенциалом) открывают возможности клинической трансляции данной технологии.

Заключение. Существующая терапия последствий черепно-мозговых травм обладает ограниченной эффективностью и не позволяет осуществлять профилактику развития отсроченных повреждений мозговой ткани. Одним из наиболее перспективных подходов к предотвращению развития нежелательных последствий черепно-мозговой травмы является терапия стволовыми клетками или продуктами их секреции.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, вторичное повреждение мозга, регенеративная медицина, нейропротекция, мезенхимные стромальные клетки, секретом

Для цитирования: Юршев Ю.А., Ткачук В.А., Карагяур М.Н. Существующие и перспективные подходы к терапии последствий черепно-мозговых травм. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(3): 63-73. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-63-73>

CURRENT AND PROSPECTIVE APPROACHES TO THE TREATMENT OF TRAUMATIC BRAIN INJURIES

Yury A. Yurshev ^{1, 2}, Vsevolod A. Tkachuk ¹, Maxim N. Karagyaur ¹

¹ Medical Scientific and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Lomonosovsky Avenue, 27/1, Russian Federation

² N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, 129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Traumatic brain injury remains one of the leading causes of disability and mortality in modern society, while existing treatment methods demonstrate limited effectiveness in preventing the development of secondary brain damage and the occurrence of delayed neurological complications. The lack of drugs with a complex multitarget effect on the main pathogenetic mechanisms of traumatic brain injury necessitates the search for new therapeutic approaches.

Aim. To analyze current and promising approaches to the treatment of the consequences of traumatic brain injury, to identify the most promising areas.

Methods. A systematic review of the scientific literature, analysis of the results of preclinical and clinical studies on the use of various therapeutic approaches in traumatic brain injury, including standard intensive care, experimental neuroprotective drugs and cell therapy.

Results. It was found that the standard existing therapy for the consequences of traumatic brain injury is aimed primarily at maintaining vital functions and controlling intracranial pressure, but does not affect the key mechanisms of secondary brain tissue damage. Most experimental neuroprotective drugs have not demonstrated significant clinical efficacy. One of the most promising approaches to stimulating brain tissue neuroprotection and preventing the development of its secondary damage after traumatic brain injury is therapy with stem cells or their secretion products. The secretome of mesenchymal stromal cells, containing a wide range of biologically active molecules and molecular complexes, has a unique ability to affect a wide range of pathogenetic mechanisms that occur after traumatic brain injury. Recent advances in molecular and cellular biology (in particular, obtaining cell lines with prolonged proliferative potential) open up opportunities for clinical translation of this technology.

Conclusion. Existing therapy for the consequences of traumatic brain injury has limited effectiveness and does not allow for the prevention of delayed damage to brain tissue. One of the most promising approaches to preventing the development of undesirable consequences of traumatic brain injury is therapy with stem cells or products of their secretion.

Key words: *traumatic brain injury, regenerative medicine, neuroprotection, secondary brain injury, mesenchymal stromal cells, secretome*

For citation: Yurshev Yu.A., Tkachuk V.A., Karagyaur M.N. Current and prospective approaches to the treatment of traumatic brain injuries. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(3): 63-73. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-63-73>

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к числу одной из наиболее значимых причин нетрудоспособности и инвалидизации населения во всём мире. По разным оценкам, в мировом масштабе ежегодный прирост людей, пострадавших от ЧМТ, колеблется от 27 до 69 млн [1, 2]. Смертность при тяжёлой ЧМТ достигает 65–70 %, тогда как примерно половина выживших пациентов отмечает различную степень стойкой утраты трудоспособности [3]. У значительной части пациентов, перенёсших черепно-мозговую травму, формируются стойкие неврологические нарушения, сохраняющиеся на протяжении всей жизни, что приводит к снижению качества жизни и существенным социально-экономическим издержкам, связанным с инвалидностью. Глобальные экономические потери, обусловленные утратой трудоспособности и расходами на медицинскую помощь пострадавшим с черепно-мозговой травмой, оцениваются примерно в 100 млрд долларов США ежегодно [3]. Американская ассоциация черепно-мозговых травм определяет ЧМТ как повреждение, характеризующееся нарушением функций головного мозга или наличием иных признаков его поражения, возникающих в результате воздействия внешних механических факторов [4]. В определении указывается, что клиническая симптоматика ЧМТ может отсутствовать либо проявляться не сразу; под «другими признаками патологии головного мозга» подразумеваются, в том числе, данные нейровизуализационных или лабораторных исследований.

1. ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ЧМТ

В основу патофизиологии черепно-мозговой травмы положена концепция первичного и вторичного повреждения головного мозга. Данная классификация является определяющей в тактике лечения больных с ЧМТ.

Первичное повреждение возникает непосредственно в момент травмы и включает очаговые ушибы, внутримозговые кровоизлияния, диффузное аксональное повреждение, а также очаговый и диффузный отёк мозговой ткани.

Диффузное аксональное повреждение развивается вследствие смещения структур головного мозга под действием его инерции, характеризуется множественными микроповреждениями в трактах белого вещества. Патологический процесс преимущественно затрагивает зоны перехода между белым и серым веществом головного мозга, а при тяжёлых травмах – мозолистое тело и ствольные структуры [5]. Пациенты с выраженным диффузным аксональным повреждением, как правило, находятся в состоянии глубокой комы без признаков внутричерепной гипертензии и имеют неблагоприятный прогноз.

Очаговые ушибы головного мозга являются наиболее распространёнными травмами при ЧМТ. Ушибы обычно наблюдаются в базальных лобных и височных областях, которые особенно чувствительны к прямому удару при травмах, связанных с ускорением/замедлением. Повреждение целостности кровеносных сосудов головного мозга может привести к внутримозговому кровоизлиянию, которое вместе с повреждённой тканью головного мозга образует первичный очаг поражения. Кровоизлияния опасны не только потому, что нарушают цитоархитектонику головного мозга и вызывают гибель клеток, но и потому, что провоцируют так называемый масс-эффект, т. е. появление инородного объекта в замкнутом пространстве черепа, что приводит к повышению внутричерепного давления. Попадание крови в ткани приводит к активации системы свёртывания крови. Её компоненты, в первую очередь тромбин, влияют на эндотелий, увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера, вызывают диффузию сывороточных белков в паренхиму головного мозга и провоцируют отёк мозговой ткани, что ухудшает кровоснабжение головного мозга и отток спинномозговой жидкости [6]. В течение следующих 7–14 дней отёк, окружающий гематому, продолжает расширяться из-за прогрессирования отсроченных негативных последствий ЧМТ, таких как нейровоспаление и вторичное повреждение головного мозга (ВППМ) [7, 8].

ВППМ представляет собой каскад молекулярных механизмов повреждения, которые запускаются в момент первоначальной травмы и продолжают в течение нескольких часов или дней. Считается, что ВППМ является общим отсроченным негативным эффектом любого повреждения головного мозга (ЧМТ, инсульт, внутримозговое кровоизлияние и т. д.). Основными механизмами, вызывающими ВППМ, являются эксайтотоксичность, вызванная чрезмерным высвобождением возбуждающих нейротрансмиттеров, митохондриальная дисфункция, возникающая в результате нарушений трофики мозговой ткани (из-за вторичного вазоспазма, очаговой микрососудистой окклюзии и повреждения сосудов), повреждение клеточных мембран свободными радикалами и нейровоспаление. Эти механизмы поддерживают повреждение мозговой ткани и способствуют распространению очага поражения. Некроптоз, ферроптоз, апоптоз и иммуно-опосредованная гибель нейронов способствуют выделению ещё большего количества воспалительных факторов в очагах повреждения и «полутени» [9, 10], что вместе с повышенной продукцией матриксных металлопротеиназ поддерживает высокую проницаемость гематоэнцефалического барьера, стимулирует экспрессию молекул адгезии эндотелиальных клеток и стимулирует миграцию иммунокомпетентных клеток в очаг повреждения.

Лейкоциты, проникающие в ткани головного мозга, способствуют резорбции кровоизлияний и не-

кратических масс [11], но из-за избыточной продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL)-1b, IL-6, фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и др.) они вызывают повреждение нервных клеток в зоне «полутени» и стимулируют длительную самоподдерживающуюся активацию микроглиальных клеток [12, 13]. В ответ на повреждение и воспаление активируется экспрессия противовоспалительных молекул, и вектор дальнейших процессов в значительной степени определяется соотношением провоспалительных и противовоспалительных сигналов [12, 13].

Частыми и крайне неблагоприятными последствиями ЧМТ являются отсроченные когнитивные нарушения (вплоть до деменции) и эмоциональные расстройства (депрессия), обусловленные дисфункцией гиппокампа. Гиппокамп представляет собой сложную гетерогенную структуру, интегрирующую когнитивные и эмоциональные процессы. Его дорсальные отделы преимущественно участвуют в механизмах обучения и памяти, тогда как вентральные – в стресс-реакциях и эмоциональном реагировании [14]. Повреждение гиппокампальных структур носит вторичный характер и связано с длительным воздействием высоких доз глюкокортикоидов, секретируемых в ответ на черепно-мозговую травму. Глюкокортикоиды взаимодействуют с кортикостероидными рецепторами, которые в избытке присутствуют в гиппокампе, и активируют сигнальные пути, стимулирующие нейровоспаление, которое в свою очередь нарушает нейрогенез в субгранулярной нише и вызывает нейродегенерацию гиппокампа [15]. При этом эти изменения могут затрагивать не только ипсилатеральный гиппокамп (на стороне повреждения), но и контралатеральный, а также другие структуры головного мозга, что лежит в основе нейродегенеративных и психиатрических заболеваний, индуцированных травмой. Это является серьёзной нерешённой проблемой современной неврологии и реабилитационной медицины.

2. СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧМТ

Существующие подходы к коррекции последствий ЧМТ глобально нацелены на удаление повреждающего фактора: кровоизлияние, кость, инородное тело (через оказание нейрохирургического пособия), на предотвращение вторичной гибели мозговой ткани путём обеспечения её адекватной оксигенации и трофики, а также на поддержание жизненных функций всего организма с помощью интенсивной терапии.

Нейрохирургическое лечение при тяжёлой ЧМТ показано при наличии внутричерепных кровоизлияний с выраженным масс-эффектом, вдавленных переломов черепа, окклюзионной гидроцефалии, внутричерепных инородных тел, ликвореи, а также

других состояний по индивидуальным показаниям. Спектр нейрохирургических вмешательств включает экстренную эвакуацию гематом, установку наружного вентрикулярного дренажа, декомпрессионную краниотомию при рефрактерной внутричерепной гипертензии, а также хирургическую обработку проникающих ранений с пластикой твёрдой мозговой оболочки для предотвращения ликвореи [5]. Более подробно с нейрохирургическими подходами к терапии последствий ЧМТ можно ознакомиться в обзорах [16, 17]. В рамках данной работы основное внимание уделено консервативным методам лечения ЧМТ.

Для предотвращения вторичной гибели нейронов необходимо поддерживать оптимальный уровень доставки кислорода к мозговой ткани. Данный показатель определяется двумя ключевыми параметрами: церебральным перфузионным давлением и насыщением крови кислородом и глюкозой. Для поддержания этих показателей в физиологических пределах в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии необходим мониторинг и коррекция комплекса параметров, объединённых в аббревиатуру «THE MANTLE» [18].

Temperature (температура). Гипертермия усиливает метаболизм нервной ткани и стимулирует продукцию свободных радикалов, что может провоцировать вторичные церебральные повреждения. Целевой уровень центральной температуры тела составляет 36–37 °C [19]. Ранее предлагалась индукция управляемой гипотермии (32–35 °C) с целью снижения метаболических потребностей мозга и нейропротекции, однако в настоящее время данный подход не рекомендован из-за значительных побочных эффектов: коагулопатии, полиурии, электролитных нарушений, проблем кондиционирования дыхательной смеси и повышенного риска инфекционных осложнений [20].

Hemoglobin (гемоглобин). Необходимо поддерживать оптимальные уровни основного переносчика кислорода. Хотя единые референсные значения не установлены, снижение гемоглобина ниже 80 г/л ассоциировано с ухудшением прогноза у пациентов с ЧМТ [20]. При этом повышение уровня гемоглобина свыше 120 г/л не улучшает кислородтранспортную функцию крови [21].

Electrolytes and acid basic status (электролиты и кислотно-щелочное состояние крови). Мониторинг данных параметров необходим для поддержания оптимальной кривой диссоциации гемоглобина и нормального внутричерепного давления. Целевые показатели включают: натрий сыворотки 140–150 ммоль/л (умеренная гиперосмолярность), pH 7,35–7,45 и нормокапнию (PaCO₂ 35–45 мм рт. ст.). Гипокапния вызывает рефлекторную вазоконстрикцию церебральных артерий, тогда как гиперкапния нарушает транспорт кислорода [22].

Metabolism (метаболизм). Повышение церебрального метаболизма повышает потребность моз-

говой ткани в кислороде. При травматическом повреждении необходимо снижать энергетические потребности мозга посредством адекватной седации, анальгезии, купирования психомотормного возбуждения и эпилептической активности. Мониторинг церебрального метаболизма может осуществляться с помощью нескольких методов исследования. Югулярная оксиметрия (SvO_2) определяет насыщение гемоглобина кислородом в венозной крови, оттекающей от головного мозга; нормальные значения составляют 55–75 %. Прямое измерение напряжения кислорода в мозговой ткани ($PbrO_2$) выполняется с помощью датчика, имплантируемого в паренхиму мозга, при этом физиологические значения находятся в пределах 25–48 мм рт. ст. Церебральная оксиметрия представляет собой неинвазивный метод оценки мозговой перфузии, основанный на ближней инфракрасной спектроскопии, с нормальным диапазоном 55–75 %, аналогичным югулярной оксиметрии. Значения ниже указанного диапазона свидетельствуют о церебральной ишемии, тогда как более высокие показатели указывают на гиперемию мозговой ткани [12, 22].

Arterial blood pressure (артериальное давление крови, АД). Артериальное давление оказывает прямое влияние на церебральное перфузионное давление, поэтому требует поддержания на оптимальном уровне [23]. Согласно различным рекомендациям, систолическое АД должно превышать 90 мм рт. ст., а среднее артериальное давление – 60 мм рт. ст. [20]. По другим данным, систолическое АД следует поддерживать выше 110 мм рт. ст. [24].

Nutrition and glucose (питание и глюкоза). Мозговая ткань, особенно при повреждении, требует адекватного энергетического обеспечения, основным источником которого служит глюкоза. Повреждённые нейроны преимущественно используют анаэробный гликолиз, при этом собственные запасы глюкозы в центральной нервной системе практически отсутствуют. Однако избыточный уровень глюкозы также неблагоприятен, поскольку приводит к нарушению электролитного баланса, развитию воспаления, микротромбозов и отёка мозга. Целевой уровень гликемии составляет 110–180 мг/дл [25] или 4–10 ммоль/л [20, 22]. Нутритивная поддержка также является важным компонентом терапии ЧМТ. В первые сутки после травмы пациент получает 30–50 % от расчётной калорической потребности с постепенным увеличением до полного объёма к 5–7 суткам [20].

Target of oxygenation (цель оксигенации). Для обеспечения энергетических потребностей повреждённой мозговой ткани необходимо поддерживать оптимальный уровень оксигенации крови, избегая как гипоксии, так и избыточной оксигенации, способной вызвать окислительный стресс. Целевые параметры включают парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) в пределах 80–120 мм рт. ст. и сатурацию кислорода (SaO_2) более 95 % [26].

Lung protective ventilation (протективная искусственная вентиляция лёгких, ИВЛ). Стратегия протективной искусственной вентиляции лёгких направлена на минимизацию вентилятор-ассоциированного повреждения лёгких посредством применения специальных режимов и параметров вентиляции. Ключевые параметры протективной ИВЛ включают: дыхательный объём 6–10 мл/кг идеальной массы тела, минимальную частоту дыхания для поддержания нормокапнии ($PaCO_2$), механическую мощность менее 17 Дж/мин, давление плато менее 30 см вод. ст. и движущее давление менее 15 см вод. ст. [27, 28].

Edema and ICP control (отёк и контроль внутричерепного давления (ВЧД)). Отёк мозговой ткани нарушает доставку кислорода к нейронам, как вследствие ишемической гипоксии на фоне снижения церебрального перфузионного давления, так и за счёт ухудшения диффузии кислорода в паренхиму мозга. В связи с этим у пациентов с тяжёлой ЧМТ часто проводится инвазивный мониторинг ВЧД. При повышении внутричерепного давления свыше 20 мм рт. ст. более, чем на 10 минут применяются различные методы его коррекции. Немедикаментозные методы включают возвышенное положение головного конца кровати под углом 30° и кратковременную умеренную гипервентиляцию. Медикаментозная терапия предусматривает поддержание адекватной гемодинамики, введение осмотических диуретиков (маннитол) и гипертонических растворов (гипертонический раствор натрия хлорида). При неэффективности консервативных мер применяются хирургические методы: установка наружного вентрикулярного дренажа, вентрикулоперитонеальное шунтирование и декомпрессивная краниотомия. При невозможности инвазивного мониторинга ВЧД ориентируются на клинические признаки внутричерепной гипертензии: динамику уровня сознания, наличие очаговой неврологической симптоматики, офтальмоскопические изменения (отёк диска зрительного нерва) [18, 20, 22].

Конкретные значения вышеприведённых параметров требуют индивидуальной коррекции в зависимости от соматического состояния пациента и сопутствующей патологии.

Антифибринолитическая терапия при умеренной ЧМТ (шкала комы Глазго – 8–13 баллов) в первые 3 часа после травмы может проводиться с использованием транексамовой кислоты. Данный подход направлен на коррекцию посттравматической коагулопатии и снижение риска прогрессирования внутримозговых кровоизлияний. Механизм действия заключается в ингибировании фибринолиза, что способствует стабилизации тромба в зоне повреждения и остановке активного кровотечения. Терапия транексамовой кислотой считается относительно безопасной и ассоциирована со снижением летальности при ЧМТ [29].

Были предприняты попытки стимулировать нейропротекцию повреждённой мозговой ткани с по-

мощью прогестерона, цитидиндифосфат-холина [30] и эритропозина [31], но они не привели к достоверному улучшению состояния пациентов после тяжёлой ЧМТ. Натуральные антиоксиданты, такие как куркумин, ресвератрол и катехины, демонстрируют определённый терапевтический потенциал, который, впрочем, не был клинически подтверждён [32, 33]. Существует ряд других молекул, которые обладают нейропротективным действием. К ним относятся молекулярный водород, миноксидин, сероводород, тиазолидиндионы, глибенкламид, амантадин и экстракты крови или тканей мозга животных. Их заявленные эффекты обусловлены снижением производства активных форм кислорода, уменьшением апоптоза клеток, уменьшением воспаления, улучшением функции митохондрий, ингибированием каспазы-3, уменьшением активации микроглии, изменениями в синтезе ряда белков и т. д. Однако, как отмечалось выше, ни один из них в настоящее время не используется широко в клинической практике [34].

Статины изучаются в качестве потенциальных нейропротективных агентов при ЧМТ благодаря их плейотропным эффектам, включающим противовоспалительное действие, улучшение эндотелиальной функции и модуляцию церебрального кровотока. Несмотря на накопление определённых положительных результатов в ряде исследований — улучшение показателей по шкале комы Глазго, потенциальное повышение выживаемости и сокращение длительности госпитализации — клиническая эффективность статинов при ЧМТ остаётся недостаточно доказанной для включения в стандартные протоколы лечения. Имеющиеся исследования характеризуются значительной гетерогенностью по дизайну, объёму выборки и качеству данных, а информация о влиянии на долгосрочные функциональные исходы ограничена. Кроме того, не исключено влияние сопутствующих факторов, таких как предшествующий приём статинов по кардиоваскулярным показаниям. В настоящее время применение статинов при ЧМТ не может рассматриваться как общепринятый терапевтический стандарт, и решение об их назначении должно приниматься индивидуально с учётом конкретной клинической ситуации [35].

Глюкокортикостероиды рассматривались в качестве потенциальных нейропротективных препаратов при ЧМТ благодаря их потенциальной способности подавлять нейровоспаление и снижать продукцию провоспалительных цитокинов. Однако клинические исследования продемонстрировали ограниченную терапевтическую эффективность данной группы препаратов на фоне значительных нежелательных эффектов. К числу основных осложнений глюкокортикостероидной терапии, особенно при длительном применении, относятся парадоксальное потенцирование воспалительных процессов на фоне предшествующего стресса, усиление глутамат-опосредованной эксайтотоксичности и индукция нейродегенера-

тивных процессов [36]. В связи с неблагоприятным соотношением польза/риск глюкокортикостероиды в настоящее время не рекомендованы для применения у пациентов с ЧМТ [20].

Несмотря на достаточно широкий спектр существующих подходов к терапии последствий ЧМТ, когортные исследования показывают, что летальность при тяжёлой ЧМТ (шкала комы Глазго ≤ 8 баллов) по-прежнему составляет около 30 %, а 5–15 % пациентов, перенёсших ЧМТ, пожизненно остаются в вегетативном состоянии. Эти данные подчёркивают необходимость поиска новых эффективных комплексных методов стимуляции нейропротекции и предотвращения развития нежелательных последствий ЧМТ [37].

3. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧМТ

Описанные выше механизмы вторичного повреждения тканей головного мозга после ЧМТ потенциально могут быть остановлены путём стимулирования прямой нейропротекции клеток головного мозга, повышения их устойчивости к повреждающим и токсическим факторам, стабилизации барьерной функции гематоэнцефалического барьера и подавления нейровоспаления, причём наилучший терапевтический эффект достигается за счёт комплексного воздействия на эти механизмы. На сегодняшний день практически нет зарегистрированных препаратов с такой комплексной активностью, способных предотвратить развитие нежелательных острых и отсроченных последствий ЧМТ. Это побуждает к необходимости их поиска среди лекарственных молекул и композиций с потенциальной нейропротективной и противовоспалительной активностью. Необходимой плейотропностью действия обладают мезенхимные стромальные клетки (МСК) и продукты их секреции, которые потенциально могут быть использованы для терапии последствий ЧМТ.

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки считаются одним из ключевых регуляторов процессов обновления и регенерации органов и тканей. Предполагается, что одним из основных механизмов реализации их регенеративной активности является продукция широкого спектра факторов роста, цитокинов, матриксных белков, микроРНК и других молекул, обладающих нейропротективной, проангиогенной и противовоспалительной активностью.

Ранее мы показали, что секретом МСК человека может стимулировать выживаемость экспериментальных животных, восстанавливать их неврологические параметры и уменьшать объём повреждения мозговой ткани в модели внутримозговой гематомы (геморрагического инсульта) у крыс [38, 39].

Поскольку патогенетические механизмы ЧМТ и геморрагического инсульта в значительной степени схожи, есть все основания полагать, что се-

кретом МСК может обладать нейропротективной активностью и уменьшать отсроченные негативные последствия ЧМТ. Предыдущие исследования показали, что МСК или их секретом стимулируют выживание нервных клеток, стабилизируют гематоэнцефалический барьер и подавляют нейровоспаление [40]. Согласно ряду исследований, при введении в поврежденный мозг МСК могут дифференцироваться в нейроно- и астроцито-подобные клетки, как будто способствуя улучшению сенсорных и моторных функций. Функциональность таких вновь образованных «нейронов» и клеток глии в настоящий момент не доказана.

Несмотря на всю перспективность, клеточная терапия ЧМТ имеет ряд недостатков (сложность получения и хранения, иммунологические проблемы), ограничивающих возможность её клинического применения. Применение продуктов секреции стволовых клеток (секретома), в частности МСК, во многом способно заменить использование самих клеток, при этом является практически более удобным (удобство хранения и транспортировки) и обладает меньшим количеством недостатков и ограничений (меньшая вероятность иммунологических осложнений, есть возможность фармакологической стандартизации) [18, 41].

Секретом МСК представляет собой совокупность биологически активных молекул (факторов роста, цитокинов, матриксных белков, микроРНК и др.) и молекулярных комплексов (внеклеточные везикулы), секретируемых МСК во внеклеточное пространство [42, 43].

В составе секретома МСК с точки зрения его терапевтической активности в лечении заболеваний ЦНС можно выделить три основные группы биологически активных молекул: нейропротективные молекулы (BDNF, GDNF, NGF, miR-133b, miR-17/92 и др.), проангиогенные молекулы (VEGF, HGF, uPA, ангиопоэтин, ангиопоэтин-подобные белки-2/4, MMP-2, -9; miR-377, miR-132 и др.) и молекулы, обладающие иммуномодулирующей активностью (TGF- β , CCL2, CXCL-3, -5, -10, G-CSF, IL-4, -6, -8, -10, -13, M-CSF, MIF) [44, 45]. Таким образом, секретом МСК проявляет иммуномодулирующий, проангиогенный и антиапоптотический эффекты, которые в совокупности способны снижать влияние повреждающих факторов при ЧМТ и стимулировать восстановление и регенерацию тканей [46, 47]. Важным компонентом секретома МСК являются внеклеточные везикулы, способствующие переносу антиапоптотических молекул, транскрипционных факторов и микроРНК непосредственно в цитоплазму целевых клеток. Подробнее про свойства внеклеточных везикул и перспективу их использования для стимуляции нейропротекции мозговой ткани после повреждения можно узнать в обзоре Н.А. Басаловой и соавт. [39].

Использование секретомов МСК имеет ряд преимуществ по сравнению с использованием самих МСК с точки зрения хранения, доставки, безопас-

ности и вариативности терапевтического ответа при черепно-мозговых травмах [41, 48]. Метаанализ 31 доклинического исследования, опубликованного до июня 2021 г., показал, что лечение ЧМТ секретомом МСК улучшает структурное и неврологическое восстановление, уменьшает воспаление и увеличивает выработку противовоспалительных цитокинов, что способствует восстановлению тканей и функциональному восстановлению [37]. Другие исследования, как *in vitro*, так и *in vivo*, показывают, что секретом МСК является многообещающим средством для лечения черепно-мозговой травмы. Однако отмечается, что необходимы дальнейшие исследования для понимания механизмов действия секретома и разработки стандартных протоколов лечения, особенно для пожилых пациентов [49, 50].

Существенным недостатком использования первичных культур МСК в качестве продуцентов секретома является их быстрое старение и накопление в их секретоме компонентов секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP) [51]. Компоненты SASP представляют собой провоспалительные молекулы, которые препятствуют регенерации тканей, запускают и поддерживают воспаление и старение тканей [52]. Альтернативой использованию первичных МСК является использование культур МСК с продленным пролиферативным потенциалом. Ранее посредством эктопической экспрессии гена каталитической субъединицы теломеразы нами были созданы линии immortalized мезенхимных стромальных клеток человека. Это продлило пролиферативный потенциал этой культуры до примерно 30–40 пассажей, сохранив качественный и количественный состав и биологическую активность продуцируемого ими секретома [53, 54]. Помимо этого, данные клеточные культуры показали отсрочку начала производства компонентов SASP (до 20 пассажей) по сравнению с тем, что наблюдалось в первичных культурах МСК (обычно 8–10 пассажей). Предположительно, immortalized культуры МСК являются перспективным источником для получения клинически значимых количеств высокоактивного секретома, обладающего относительно постоянным составом и биологическими свойствами [55].

Совокупность накопленных данных позволяет предположить, что МСК и, в особенности, продукты их секреции могут служить основой для разработки перспективных лекарственных препаратов с комплексной терапевтической активностью, нацеленных на предотвращение и снижение негативных последствий черепно-мозговой травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЧМТ остаётся одной из ведущих причин инвалидизации и смертности в мире, а возможности современной медицины по коррекции отсроченных неврологических осложнений и восстановле-

нию утраченных функций после ЧМТ всё ещё крайне ограничены, что подталкивает к необходимости поиска альтернативных более эффективных терапевтических подходов, способных оказывать комплексное действие на патогенетические механизмы вторичного повреждения мозга после ЧМТ. Одним из наиболее перспективных направлений стимуляции нейропротекции и регенерации повреждённой нервной ткани представляется использование природоподобных технологий: клеточной терапии или терапии продуктами секреции (секретами) стволовых клеток. Совокупность биологических активных молекул, входящих в состав секрета, оказывает комплексное нейропротективное, антиапоптотическое, противовоспалительное и проангиогенное действие, что, по данным доклинических исследований, стимулирует структурное и функциональное восстановление повреждённой нервной ткани. Возможности продления пролиферативного потенциала и генетической модификации клеток продуцентов значительно увеличивают вероятность и ускоряют возможность клинической трансляции данной технологии для терапии последствий ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dewan M.C., Rattani A., Gupta S., Baticulon R.E., Hung Y.C., Punchak M., et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2018; 130(4): 1080-1097. <https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS17352>
2. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(1): 56-87. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30415-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30415-0)
3. Zhu X., Tao L., Tejima-Mandeville E., Qiu J., Park J., Garber K., et al. Plasmalemma permeability and necrotic cell death phenotypes after intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke.* 2012; 43(2): 524-531. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.635672>
4. Menon D., Harrison D. Prognostic modelling in traumatic brain injury. *BMJ.* 2008; 336(7641): 397-398. <https://doi.org/10.1136/bmj.39461.616991.80>
5. Mishra R., Ucros H.E.V., Florez-Perdomo W.A., Suarez J.R., Moscote-Salazar L.R., Rahman M.M., et al. Predictive value of Rotterdam score and Marshall score in traumatic brain injury: A contemporary review. *Indian J Neurotrauma.* 2022; 19(02): 069-077. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727404>
6. Butcher K.S., Baird T., MacGregor L., Desmond P., Tress B., Davis S. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke.* 2004; 35(8): 1879-1885. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000131807.54742.1A>
7. Balami J.S., Buchan A.M. Complications of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2012; 11(1): 101-118. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70264-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70264-2)
8. Koliarakis V., Prados A., Armaka M., Kollias G. The mesenchymal context in inflammation, immunity and cancer. *Nat Immunol.* 2020; 21(9): 974-982. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0741-2>
9. Lu D., Xu Y., Liu Q., Zhang Q. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and maintenance of inflammatory microenvironment homeostasis. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 681171. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.681171>
10. Orr T.J., Lesha E., Kramer A.H., Cecia A., Dugan J.E., Schwartz B., et al. Traumatic brain injury: A comprehensive review of biomechanics and molecular pathophysiology. *World Neurosurg.* 2024; 185: 74-88. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.01.084>
11. Chang C.F., Goods B.A., Askenase M.H., Hammond M.D., Renfro S.C., Steinschneider A.F., et al. Erythrocyte efferocytosis modulates macrophages towards recovery after intracerebral hemorrhage. *J Clin Invest.* 2018; 128(2): 607-624. <https://doi.org/10.1172/JCI95612>
12. Taran S., Pelosi P., Robba C. Optimizing oxygen delivery to the injured brain. *Curr Opin Crit Care.* 2022; 28(2): 145-156. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000913>
13. Wafaisade A., Lefering R., Tjardes T., Wutzler S., Simanski C., Paffrath T., et al. Trauma registry of DGU. Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2010; 12(2): 211-219. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9281-1>
14. Rao S.M., Harrington D.L., Haaland K.Y., Bobholz J.A., Cox R.W., Binder J.R. Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J Neurosci.* 1997; 17(14): 5528-5535. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-14-05528.1997>
15. Shin M.S., Park S.Y., Park S.R., Seol S.H., Kwon J.S. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nat Protoc.* 2006; 1(2): 892-899. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.115>
16. Algahtany M., Kumar A., Algahtany M., Alqahtani M., Alnaami M., Algahtany A., et al. Surgical intervention in traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of decompressive craniotomy. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2025; 51(1): 30. <https://doi.org/10.1007/s00068-024-02725-2>
17. Хирургия тяжёлой черепно-мозговой травмы. Под общ. ред. В.В. Крылова, А.Э. Талыпова, А.А. Гриня, О.В. Левченко. 2-е изд., доп. М.: АБВ-пресс; 2022. [*Surgery of severe traumatic brain injury*. Eds: V.V. Krylov, A.E. Talygov, A.A. Grin, O.V. Levchenko. 2nd ed., suppl. Moscow: ABV-press Publ.; 2022. (In Russ.)].
18. Godoy D.A., Murillo-Cabezas F., Suarez J.I., Badenes R., Pelosi P., Robba C. "THE MANTLE" bundle for minimizing cerebral hypoxia in severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2023; 27(1): 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04242-3>
19. Bao L., Chen D., Ding L., Ling W., Xu F. Fever burden is an independent predictor for prognosis of traumatic brain injury. *PLoS One.* 2014; 9(3): e90956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090956>
20. Клинические рекомендации МЗ РФ 2022. Очаговая травма головного мозга. [*Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation 2022. Focal brain injury*. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/732_1 [дата доступа: 29.08.2025]
21. Godoy D.A., Lubillo S., Rabinstein A.A. Pathophysiology and management of intracranial hypertension

and tissular brain hypoxia after severe traumatic brain injury: An integrative approach. *Neurosurg Clin N Am.* 2018; 29(2): 195-212. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2017.12.001>

22. Крылов В.В., Петриков С.С., Рамазанов Г.Р., Солодов А.А. *Нейрореаниматология: практическое руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Krylov V.V., Petrikov S.S., Ramazanov G.R., Solodov A.A. *Neuroresuscitation: A practical guide*. 2nd ed., revised and suppl. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.)].

23. Chesnut R.M., Videtta W. Situational intracranial pressure management: An argument against a fixed treatment threshold. *Crit Care Med.* 2020; 48(8): 1214-1216. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004395>

24. Rauch S., Marzolo M., Cappello T.D., Ströhle M., Mair P., Pietsch U., et al. Severe traumatic brain injury and hypotension is a frequent and lethal combination in multiple trauma patients in mountain areas – an analysis of the prospective international Alpine Trauma Registry. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021; 29(1): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13049-021-00879-1>

25. Godoy D.A., Behrouz R., Di Napoli M. Glucose control in acute brain injury: Does it matter? *Curr Opin Crit Care.* 2016; 22(2): 120-127. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000292>

26. Robba C., Poole D., McNett M., Asehnoune K., Bösel J., Bruder N., et al. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: Recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus. *Intensive Care Med.* 2020; 46(12): 2397-2410. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06283-0>

27. Трембач Н.В., Заболотских И.Б., Стаканов А.В., Ярошецкий А.И. Протективная вентиляция лёгких в абдоминальной хирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; (3): 25. [Trembach N.V., Zabolotskih I.B., Stakanov A.V., Yaroshetsky A.I. Protective lung ventilation in abdominal surgery. *Anesthesiology and Resuscitation*. 2018; (3): 25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201803125>

28. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342(18): 1301-1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>

29. Bulger E.M., May S., Brasel K.J., Schreiber M., Kerby J.D., Tisherman S.A., et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304(13): 1455-1464. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2010.1405>

30. Zafonte R.D., Bagiella E., Ansel B.M., Novack T.A., Friedewald W.T., Hesdorffer D.C., et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA.* 2012; 308(19): 1993-2000. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2012.13256>

31. Nichol A., French C., Little L., Haddad S., Presneill J., Arabi Y., et al. Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): A double-blind randomised controlled trial. *Lan-*

cet. 2015; 386(10012): 2499-2506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00386-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00386-4)

32. Hasan G.M., Anwar S., Shamsi A., Sohal S.S., Hasan M.I. The neuroprotective potential of phytochemicals in traumatic brain injury: Mechanistic insights and pharmacological implications. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1330098. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1330098>

33. Zhao Q., Li H., Li H., Zhang J. Research progress on pleiotropic neuroprotective drugs for traumatic brain injury. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1185533. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1185533>

34. Maas A.I., Stocchetti N., Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 2008; 7(8): 728-741. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)

35. Susanto M., Pangihutan Siahaan A.M., Wirjomartani B.A., Setiawan H., Aryanti C., Michael. The neuroprotective effect of statin in traumatic brain injury: A systematic review. *World Neurosurg X.* 2023; 19: 100211. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2023.100211>

36. Komoltsev I.G., Gulyaeva N.V. Brain trauma, glucocorticoids and neuroinflammation: Dangerous liaisons for the hippocampus. *Biomedicines.* 2022; 10(5): 1139. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051139>

37. Mugenyi N., Sakaiwa N., Darko K., Shituluka M., Tango T., Tunde O., et al. Assessing the neuroprotective efficacy of atorvastatin in traumatic brain injury: A systematic review protocol. *J Surg Protoc Res Methodol.* 2023; 2023(3): 1-4. <https://doi.org/10.1093/jsprm/snad011>

38. Dzshauri S., Basalova N., Primak A., Balabanyan V., Efimenko A., Skryabina M., et al. The secretome of mesenchymal stromal cells in treating intracerebral hemorrhage: The first step to bedside. *Pharmaceutics.* 2023; 15(6): 1608. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061608>

39. Karagyaur M., Dzshauri S., Basalova N., Aleksandrushkina N., Sagaradze G., Danilova N., et al. MSC secretome as a promising tool for neuroprotection and neuroregeneration in a model of intracerebral hemorrhage. *Pharmaceutics.* 2021; 13(12): 2031. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122031>

40. Hasan A., Deeb G., Rahal R., Atwi K., Mondello S., Marei H.E., et al. Mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2017; 8: 28. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00028>

41. Cui L., Saeed Y., Li H., Yang J. Regenerative medicine and traumatic brain injury: From stem cell to cell-free therapeutic strategies. *Regen Med.* 2022; 17(1): 37-53. <https://doi.org/10.2217/rme-2021-0069>

42. Maguire G. Stem cell therapy without the cells. *Commun Integr Biol.* 2013; 6(6): e26631. <https://doi.org/10.4161/cib.26631>

43. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: Toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(9): 1852. <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>

44. Efimenko A., Sagaradze G., Akopyan Z., Lopatina T., Kalinina N. Data supporting that miR-92a suppresses angiogenic activity of adipose-derived mesenchymal stromal cells by down-regulating hepatocyte growth factor.

Data Brief. 2016; 6: 295-310. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2015.12.021>

45. Kalinina N., Kharlampieva D., Loguinova M., Butenko I., Pobeguts O., Efimenko A., et al. Characterization of secretomes provides evidence for adipose-derived mesenchymal stromal cells subtypes. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6: 221. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0209-8>

46. Harrell C.R., Fellabaum C., Jovicic N., Djonov V., Arsenijevic N., Volarevic V. Molecular mechanisms responsible for therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived secretome. *Cells.* 2019; 8(5): 467. <https://doi.org/10.3390/cells8050467>

47. Vishnubhatla I., Corteling R., Stevanato L., Hicks C., Sinden J. The development of stem cell-derived exosomes as a cell-free regenerative medicine. *J Circ Biomark.* 2014; 3(1): 1-14. <https://doi.org/10.5772/58597>

48. MRC CRASH Trial Collaborators, Perel P., Arango M., Clayton T., Edwards P., Komolafe E., Pocock S., et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: Practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ.* 2008; 336(7641): 425-429. <https://doi.org/10.1136/bmj.39461.643438.25>

49. Moore E.E., Moore H.B., Kornblith L.Z., Neal M.D., Hoffman M., Mutch N.J., et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7(1): 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00264-3>

50. Pischiutta F., Caruso E., Cavaleiro H., Salgado A.J., Loane D.J., Zanier E.R. Mesenchymal stromal cell secretome for traumatic brain injury: Focus on immunomodulatory action. *Exp Neurol.* 2022; 357: 114199. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114199>

51. Samsonraj R.M., Law S.F., Chandra A., Pignolo R.J. An unbiased proteomics approach to identify the senescence-

associated secretory phenotype of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Bone Rep.* 2023; 18: 101674. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2023.101674>

52. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol.* 2010; 5: 99-118. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102144>

53. Primak A., Kalinina N., Skryabina M., Usachev V., Chechekhin V., Vigovskiy M., et al. Novel immortalized human multipotent mesenchymal stromal cell line for studying hormonal signaling. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(4): 2421. <https://doi.org/10.3390/ijms25042421>

54. Примак А.Л., Калинина Н.И., Скрябина М.Н., Усачёв В.А., Чечехин В.И., Виговский М.А. и др. Создание и характеристика культур мезенхимных стромальных клеток человека с пролонгированным пролиферативным потенциалом для задач регенеративной медицины. *Регенерация органов и тканей.* 2024; 2(2): 24-45. [Primak A.L., Kalinina N.I., Skryabina M.N., Usachev V.A., Chechekhin V.I., Vigovskiy M.A., et al. Creation and characterization of human mesenchymal stromal cell cultures with prolonged proliferative potential for regenerative medicine tasks. *Regeneration of Organs and Tissues.* 2024; 2(2): 24-45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-2-24-45>

55. Dzhuari S.S., Primak A.L., Basalova N.A., Kalinina N.I., Monakova A.O., Bozov K.D., et al. Overexpression of BDNF and uPA combined with the suppression of Von Hippel – Lindau tumor suppressor enhances the neuroprotective activity of the secretome of human mesenchymal stromal cells in the model of intracerebral hemorrhage. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(14): 6697. <https://doi.org/10.3390/ijms26146697>

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-30007; <https://rscf.ru/project/23-75-33001/>).

Вклад авторов

Юршев Ю.А. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций, написание текста рукописи;
Ткачук В.А., Карагаур М.Н. – написание статьи, научное редактирование.

Информация об авторах

Юршев Юрий Андреевич – соискатель, кафедра биохимии и регенеративной биомедицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119192, г. Москва, Ломоносовский просп., 27/1, Россия; врач-ординатор, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 129090, г. Москва, Большая Сухареvская пл., 3, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8431-7918>

Ткачук Всеволод Арсеньевич – д.б.н., академик РАН, директор, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119192, г. Москва, Ломоносовский просп., 27/1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7492-747X>

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The study was supported by the Russian Science Foundation (project No. 19-75-30007; <https://rscf.ru/project/23-75-33001/>).

Authors' contribution

Yurshev Yu.A. – development of the study design, review of publications, writing the manuscript;
Tkachuk V.A., Karagayur M.N. – article writing, scientific editing.

Information about the authors

Yury A. Yurshev – Postgraduate, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Medical Research and Education Institute, Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Lomonosovsky Avenue, 27/1, Russian Federation; Physician, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, 129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8431-7918>

Vsevolod A. Tkachuk – Dr. Sci. (Biol.), Academician of the Russian Academy of Sciences; Director, Medical Research and Education Institute, Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Lomonosovsky Avenue, 27/1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7492-747X>

Карагяур Максим Николаевич – д.б.н., доцент кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, старший научный сотрудник Центра регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119192, г. Москва, Ломоносовский просп., 27/1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-3428>

Для переписки

Карагяур Максим Николаевич, m.karagyaur@mail.com

Maxim N. Karagyaur – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Senior Researcher of the Center for Regenerative Medicine of the Medical Scientific and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Lomonosovsky Avenue, 27/1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-3428>

Corresponding author

Maxim N. Karagyaur, m.karagyaur@mail.com

Получена 10.08.2025
Принята 31.08.2025
Опубликована 10.09.2025

Received 10.08.2025
Accepted 31.08.2025
Published 10.09.2025