

**Khomut Yu. Yu., Savytskyi I. V., Ostapets M. O. Cognitive and behavioral changes in rats under conditions of experimental ischemic stroke and their correction with mesenchymal stem cells and resveratrol. Journal of Education, Health and Sport. 2024;57: 232-242. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2024.57.018> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/69191> <https://zenodo.org/records/18729954>**

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 05.01.2024 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical culture sciences (Field of medical and health sciences); Health Sciences (Field of medical and health sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 05.01.2024 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2024;  
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 08.03.2024. Revised: 16.03.2024. Accepted: 22.03.2024. Published: 29.03.2024.

UDK 616.831-005.1-092.9:602.9:611.013.395

## **COGNITIVE AND BEHAVIORAL CHANGES IN RATS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ISCHEMIC STROKE AND THEIR CORRECTION WITH MESENCHYMAL STEM CELLS AND RESVERATROL**

**Yu. Yu. Khomut<sup>1</sup>, I. V. Savytskyi<sup>1</sup>, M. O. Ostapets<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>Private Higher Educational Institution “International Academy of Ecology and Medicine”, Kyiv**

**<sup>2</sup>Private Higher Educational Institution “Kyiv Medical University”, Kyiv**

### **Abstract**

The article presents the results of studying cognitive and behavioral impairments in rats under conditions of experimental acute cerebrovascular accident and of evaluating the effectiveness of its correction with mesenchymal stem cells and resveratrol. On the first day after modeling acute cerebrovascular accident, a pronounced neurological deficit was observed, accompanied by an increase in McGraw Stroke Index values ( $p < 0.05$ ) and a significant reduction in locomotor and exploratory activity. A marked deterioration in cognitive functions was recorded, manifested by an increase in the diving latency in the extrapolation release test ( $p < 0.05$ ). On day 14, a partial restoration of functions was observed; however, the impairments remained statistically significant. The administration of mesenchymal stem cells contributed to a moderate improvement in behavioral parameters, whereas combined therapy provided a more pronounced effect, which was reflected by an

increase in the number of crossed squares ( $p < 0.05$ ), an increase in the number of explored holes ( $p < 0.05$ ), and a reduction in diving latency ( $p < 0.05$ ) compared to untreated animals.

**Keywords:** acute cerebrovascular accident; mesenchymal stem cells; resveratrol; cognitive impairment; pathogenesis; experiment; neuroprotection.

## **КОГНІТИВНІ ТА ПОВЕДІНКОВІ ЗМІНИ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ШЕМИЧНОГО ІНСУЛЬТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИМИ СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ І РЕСВЕРАТРОЛОМ**

**Ю. Ю. Хомут<sup>1</sup>, І. В. Савицький<sup>1</sup>, М. О. Остапець<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», м. Київ**

**<sup>2</sup>ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ**

В статті представлені результати вивчення когнітивних та поведінкових порушень у щурів за умов експериментального гострого порушення мозкового кровообігу та оцінити ефективність його корекції мезенхімальними стовбуровими клітинами і ресвератролом. Уже на першу добу після моделювання гострого порушення мозкового кровообігу встановлено виражений неврологічний дефіцит із підвищенням показників McGraw Stroke Index ( $p < 0,05$ ) та достовірним зниженням рухової і дослідницької активності. Виявлено значне погіршення когнітивних функцій — збільшення часу пірнання у тесті екстраполяційного вивільнення ( $p < 0,05$ ). На 14-у добу зареєстровано часткове відновлення функцій, однак порушення залишалися статистично значущими. Застосування мезенхімальних стовбурових клітин сприяло помірному покращенню поведінкових показників, в свою чергу комбінована корекція забезпечувала вираженіший ефект, що проявлялося підвищенням числа перетнутих квадратів ( $p < 0,05$ ), збільшенням числа оглянутих нірок ( $p < 0,05$ ) та скороченням часу пірнання ( $p < 0,05$ ) порівняно з нелікованими тваринами.

**Ключові слова:** гостре порушення мозкового кровообігу; мезенхімальні стовбурові клітини; ресвератрол; когнітивні порушення; патогенез; експеримент; нейропротекція.

**Вступ.** Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) продовжують домінувати в структурі судинних захворювань головного мозку. У світі інсульт посідає

друге місце серед причин смертності, становлячи 11,6 % усіх випадків летальності, серед яких ішемічний інсульт (ІІ) є найпоширенішим (62,4 % усіх випадків) [1, 2]. Цей тип ураження мозку призводить до загибелі нейронів та тривалої інвалідизації дорослого населення, створюючи значний медико-соціальний та економічний тягар. За сучасними прогнозами протягом життя кожна четверта людина віком старше 25 років ризикує перенести інсульт, а ймовірність ІІ складає 18,3 %. Згідно з прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я з 2010 по 2050 роки очікується, що кількість випадків інсульту зросте більш ніж вдвічі.

Ключову роль у розвитку ушкоджень відіграють імунні механізми, дисфункція ендотелію та оксидативно-нітрозативний стрес, однак низка тригерів цих процесів досі залишається недостатньо з'ясованою [3].

Серед сучасних підходів до нейропротекції перспективним є застосування мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), здатних модулювати запалення, покращувати мікроциркуляцію та стимулювати репаративні процеси. Проте навіть їхній широкий терапевтичний потенціал не завжди забезпечує повне пригнічення оксидативного ушкодження в гострій період ішемії, що обґрунтовує доцільність поєднання МСК з антиоксидантними засобами. Комбінація стовбурових клітин із природними антиоксидантами, такими як ресвератрол, може посилювати захисні ефекти, зменшуючи оксидативний стрес і запалення. Це відкриває нові можливості для розробки патогенетично обґрунтованих методів терапії ГПМК [4, 5].

Тому **метою роботи** було дослідити когнітивні та поведінкові зміни у щурів за умов експериментального ГПМК та оцінити ефективність його корекції МСК та ресвератролом.

**Матеріали та методи дослідження.** Експериментальне ГПМК відтворювали за допомогою моделі ендovasкулярної оклюзії середньої мозкової артерії (фокальна ішемія) за E. Z. Longa [6].

Неврологічний дефіцит оцінювали з використанням шкали McGraw Stroke Index. Для кожної тварини підраховували сумарну кількість балів і за бальною шкалою оцінювали ступінь неврологічних порушень: до 3 балів – легкі порушення; від 3 до 7 балів – порушення середнього ступеня важкості; більше 7 балів – важкі порушення. Локомоторну та орієнтовно-дослідницьку активності визначали в тесті «відкрите поле». Оцінювали такі показники активностей: горизонтальну (число перетнутих квадратів), вертикальну (число стійок) та дослідницьку (число оглянутих нірок). Когнітивні функції досліджували в тесті «екстраполяційне вивільнення». Визначали кількість

тварин, які пройшли тест за 180 с, а також час виконання тесту (час пірнання) [7-9].

Запропонована нами корекція включала введення: МСК, які володіють паракринною дією, проявляють протизапальний ефект та стимулюють ангиогенез та нейрогенез; ресвератролу (дозою 50 мг/кг внутрішньоочеревинно) – теж підвищує життєздатність МСК і потенціює їх нейропротекторну дію [10]. З цією метою на етапі вивчення запропонованої корекції всіх експериментальних тварин було розподілено на 2 групи: 1 група (n=12) – тварини, які отримували монокорекцію МСК однократно на добу; 2 група (n=12) – тварини, яким проводили комбіновану корекцію МСК та ресвератролу однократно на добу.

МСК були отримані в біотехнологічній лабораторії EmProCell (Mumbai, India) відповідно до міжнародних норм і вимог GMP. Після розморожування МСК нарощували за загальноприйнятою методикою.

Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до вимог GLP, рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України, Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001 р.), Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV зі змінами “Про захист тварин від жорстокого поводження”, ухвали I Національного конгресу з біоетики (Київ, 2007 р.), Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [11].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** За шкалою McGraw Stroke Index у тварин з церебральною ішемією вже в першу добу експерименту спостерігалися виражені зміни, що підтверджувало ростом бальності в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами; на 14-у добу експерименту даний показник вірогідно знижувався в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) відносно даним, одержаним в першу добу, одна перевищував результати інтактної групи в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Враховуючи те, що дана шкала дозволяє оцінити ступінь неврологічного дефіциту та прогнозувати динаміку стану, можна стверджувати, що вже в першу добу після моделювання церебральної ішемії у тварин спостерігалася значне погіршення неврологічного стану, в той час як на 14-у добу експерименту відзначалося часткове відновлення функціонального стану центральної нервової системи, що проявлялося зниженням бальності індексу, однак показник залишався вищим за контрольний рівень, що вказує на неповне відновлення

неврологічних функцій після ішемічного ураження мозку.

Таблиця 1

Дослідження неврологічного дефіциту в щурів зі змодельованою церебральною ішемією

Показник	Інтактні тварини (n=12)	Тварини з церебральною ішемією	
		1-а доба (n=12)	14-а доба (n=12)
Шкала McGraw Stroke Index, бали	6,5±0,35	9,34±0,47*	7,52±0,28*/**
Число перетнутих квадратів	22,4±1,1	14,3±0,48*	13,2±0,37*
Число стійок	8,24±0,24	6,45±0,22*	7,25±0,28
Число оглянутих нірок	9,71±0,56	5,28±0,41*	6,17±0,55*

Примітки:

1. n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;
2. \* –  $p < 0,05$  порівняно з інтактними тваринами;
3. \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з щурами в першу добу експерименту.

Згідно з тестом «відкрите поле» було встановлено, що в першу добу експерименту число перетнутих квадратів було на 36 % ( $p < 0,05$ ) нижчим за показник інтактних тварин (14,3±0,48 проти 22,4±1,1), а на 14-у добу – на 41 % ( $p < 0,05$ ) (13,2±0,37 проти 22,4±1,1) відповідно. Також спостерігалось зниження числа стійок у експериментальних тварин: у першу добу даний показник знижувався на 21,7 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами, на 14-у добу – на 12 %. Враховуючи число оглянутих нірок, можна свідчити про достовірне зниження даного показника у тварин зі змодельованою патологією в першу добу на 45,6 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами, а на 14-у добу – на 36,4 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Результати тесту «відкрите поле» свідчать про те, що у тварин із змодельованим ІІ вже в першу добу після ушкодження відбувається достовірне зниження загальної рухової активності та дослідницької поведінки порівняно з інтактними тваринами, що підтверджувалося зменшенням кількості перетнутих квадратів, стійок та оглянутих нірок. На 14-у добу експерименту негативна динаміка зберігалася, що вказує на тривале порушення моторної та орієнтувально-дослідницької активності внаслідок ішемічного ураження головного мозку.

При вивченні когнітивної функції за допомогою тесту «екстраполяційне вивільнення» встановлено, що у тварин з церебральною ішемією даний показник в першу добу експерименту підвищувався на 136,3 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами (рис. 1).

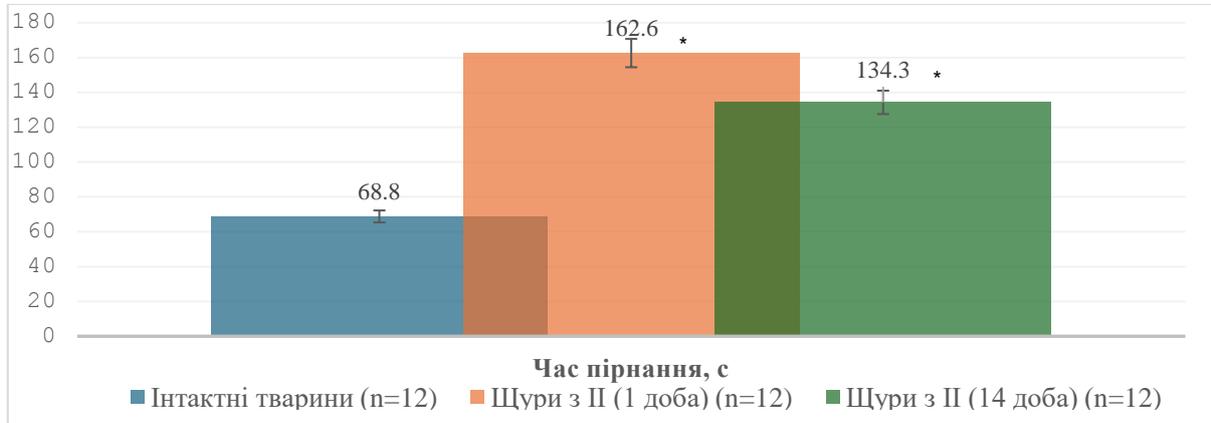


Рис. 1. Дослідження когнітивної функції щурів в тесті «екстраполяційне вивільнення»

Примітки:

1. n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;
2. \* –  $p < 0,05$  порівняно з інтактними тваринами.

На 14-у добу експериментальних досліджень час пірнання зберігався підвищеним на 95,2 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами, однак вірогідних відмінностей з даними, одержаними в першу добу експерименту не виявлено. Одержані в першу добу результати свідчать про виражений когнітивний дефіцит, який формується внаслідок ішемічного ураження головного мозку. Збереження підвищеного часу пірнання на 14-у добу експерименту (на 95,2 % більше порівняно з інтактними тваринами) за відсутності достовірних відмінностей від показників першої доби свідчить про стійке порушення когнітивних функцій та зниження здатності до навчання й орієнтації у просторі. Такі результати вказують на те, що ішемічне ураження головного мозку призводить до тривалого дефіциту пам'яті та уповільнення формування умовнорефлекторних зв'язків [12]. Відсутність покращення до 14-ї доби може свідчити про повільні або неповні процеси відновлення нейрональних функцій після ішемії.

Встановлено, що в групі тварин, які отримували корекцію лише МСК показники локомоторної та орієнтовно-дослідницької активності, а також когнітивна функція достовірно не відрізнялися від групи нелікованих тварин (табл. 2). Однак у групі, які

додатково отримували антиоксидант ресвератрол в його ефективній дозі відмічалось достовірне підвищення числа перетнутих квадратів в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) відносно нелікованих тварин та в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з результатами одержаними у групі 1. Також достовірно зростало число оглянутих нірок в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) та в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно. Спостерігалось скорочення часу пірнання в 1,5 разів ( $p < 0,05$ ) відносно тварин без корекції та в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою корекції 1.

У ранній відновний період нами отримано наступні результати. Достовірних змін відмінностей за шкалою McGraw Stroke Index у нелікованих тварин та щурів, які одержували корекцію не виявлено. У щурів, які отримували монокорекцію МСК число перетнутих квадратів підвищувалося в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з нелікованими тваринами, число оглянутих нірок – в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ), скорочувався час пірнання в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Таблиця 2

Вплив комбінованої терапії на неврологічний статус щурів зі змодельованою церебральною ішемією ( $M \pm m$ )

Показник	Тварини без корекції (n=12)	Групи лікованих тварин	
		1 група (n=12)	2 група (n=12)
<i>Гострий період</i>			
Шкала McGraw Stroke Index, бали	9,34±0,47	8,25±0,36	8,65±0,41
Число перетнутих квадратів	14,3±0,48	17,4±0,55	20,4±1,0*/**
Число стійок	6,45±0,22	6,67±0,25	7,26±0,31
Число оглянутих нірок	5,28±0,41	6,34±0,37	7,53±0,41*/**
Час пірнання, с	162,6±4,2	143,1±4,0	110,8±2,8*
<i>Ранній відновний період</i>			
Шкала McGraw Stroke Index, бали	7,52±0,28	7,35±0,31	6,78±0,42
Число перетнутих квадратів	13,2±0,37	18,1±0,61*	19,4±0,70*
Число стійок	7,25±0,28	7,56±0,28	7,96±0,33
Число оглянутих нірок	6,17±0,55	7,44±0,47*	7,93±0,51*
Час пірнання, с	134,3±3,7	113,5±3,3	95,8±2,5*

Примітки:

1. n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;
2. \* –  $p < 0,05$  порівняно з нелікованою групою тварин;
3. \*\* –  $p < 0,05$  відносно тварин, які отримували монотерапію МСК.

У групі тварин, які отримували комбіновану корекцію встановлено, що число перетнутих квадратів зросло в 1,5 разів ( $p < 0,05$ ) порівняно з нелікованими щурами; число оглянутих нірок – в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно. Виявлені достовірне скорочення часу пірнання в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з нелікованими тваринами та в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) відносно групи щурів, які отримували корекцію МСК.

Отже, як у гострий період, так і в ранній відновний після експериментальної церебральної ішемії встановлено, що застосування МСК сприяє помірному покращенню поведінкової активності щурів, про що свідчить достовірне підвищення числа перетнутих квадратів та оглянутих нірок, а також скорочення часу пірнання порівняно з нелікованими тваринами [12, 13]. Водночас використання комбінованої корекції забезпечувало більш виражений позитивний ефект, який проявлявся достовірним збільшенням показників локомоторної та орієнтовно-дослідницької активності (зростання числа перетнутих квадратів та числа оглянутих нірок) і скороченням часу пірнання порівняно з нелікованими тваринами.

**Висновки.** 1. Моделювання ГРМК у щурів супроводжується розвитком вираженого неврологічного дефіциту, що проявляється підвищенням показників за шкалою McGraw Stroke Index, а також достовірним зниженням показників локомоторної, орієнтовно-дослідницької та когнітивної активності вже в першу добу після церебральної ішемії. До 14-ї доби виявлено часткове відновлення функціонального стану центральної нервової системи, про що свідчить тенденція до зниження бальності неврологічного індексу та часткове покращення поведінкових показників.

2. Комбіноване застосування МСК та ресвератролу зумовлювало більш виражений позитивний ефект на відновлення рухової, орієнтовно-дослідницької та когнітивної функцій.

### **Література:**

1. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology*. 2021;97(2 Suppl):6–16. doi: 10.1212/WNL.00000000000012781.
2. Muratova T, Khramtsov D, Stoyanov A, Vorokhta Y. Clinical epidemiology of ischemic stroke: global trends and regional differences. *Georgian Med News*. 2020;299:83–6. PMID: 32242851.
3. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in

neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2019;24(8):1583. doi: 10.3390/molecules24081583.

4. Moñivas Gallego E, Zurita Castillo M. Mesenchymal stem cell therapy in ischemic stroke trials: a systematic review. *Regen Ther*. 2024;27:301–6. doi: 10.1016/j.reth.2024.03.026.

5. Shannon GS, Rinendyaputri R, Sunarno S, Malik A. Effects of stem cell therapy on preclinical stroke. *Open Vet J*. 2025;15(2):601–18. doi: 10.5455/OVJ.2025.v15.i2.9.

6. Canazza A, Minati L, Boffano C, et al. Experimental models of brain ischemia: a review of techniques, magnetic resonance imaging, and investigational cell-based therapies. *Front Neurol*. 2014;5:19. doi: 10.3389/fneur.2014.00019.

7. Liang Y, Chen J, Chen Y, Tong Y, Li L, Xu Y, Wu S. Advances in the detection of biomarkers for ischemic stroke. *Front Neurol*. 2025 Feb 24;16:1488726. doi: 10.3389/fneur.2025.1488726.

8. Mamedaliyeva Sevyndzh, Seleznova Sofiia, Mamedaliyev Novruz, Badiuk Nataliia, Gruzevskiy Alexander. Functional condition of platelets on the background of standard pharmaceutical treatment among patients with ischemic stroke / *PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol. 3* –1198-1205.

9. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6454. doi: 10.3390/ijms21186454.

10. Szydlak R. Mesenchymal stem cells in ischemic tissue regeneration. *World J Stem Cells*. 2023;15(2):16–30. doi: 10.4252/wjsc.v15.i2.16.

11. Резніков ОГ, Соловйов АІ, Стефанов ОВ. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. *Вісник фармакології і фармації*. 2006;7:47–61.

12. Yang QQ, Zhou JW. Neuroinflammation in the central nervous system: symphony of glial cells. *Glia*. 2019;67(6):1017–35. doi: 10.1002/glia.23571.

13. Zhou L, Liang J, Xiong T. Research progress of mesenchymal stem cell-derived exosomes on inflammatory response after ischemic stroke. *J Zhejiang Univ Med Sci*. 2022;51(4):500–6. doi: 10.3724/zdxbyxb-2022-0077.

## References:

1. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology*. 2021;97(2 Suppl):6–16. doi: 10.1212/WNL.0000000000012781.

2. Muratova T, Khramtsov D, Stoyanov A, Vorokhta Y. Clinical epidemiology of ischemic stroke: global trends and regional differences. *Georgian Med News*. 2020;299:83–6. PMID: 32242851.
3. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2019;24(8):1583. doi: 10.3390/molecules24081583.
4. Moñivas Gallego E, Zurita Castillo M. Mesenchymal stem cell therapy in ischemic stroke trials: a systematic review. *Regen Ther*. 2024;27:301–6. doi: 10.1016/j.reth.2024.03.026.
5. Shannon GS, Rinendyaputri R, Sunarno S, Malik A. Effects of stem cell therapy on preclinical stroke. *Open Vet J*. 2025;15(2):601–18. doi: 10.5455/OVJ.2025.v15.i2.9.
6. Canazza A, Minati L, Boffano C, et al. Experimental models of brain ischemia: a review of techniques, magnetic resonance imaging, and investigational cell-based therapies. *Front Neurol*. 2014;5:19. doi: 10.3389/fneur.2014.00019.
7. Liang Y, Chen J, Chen Y, Tong Y, Li L, Xu Y, Wu S. Advances in the detection of biomarkers for ischemic stroke. *Front Neurol*. 2025 Feb 24;16:1488726. doi: 10.3389/fneur.2025.1488726.
8. Mamedaliyeva Sevyndzh, Seleznova Sofiia, Mamedaliyev Novruz, Badiuk Nataliia, Gruzevskiy Alexander. Functional condition of platelets on the background of standard pharmaceutical treatment among patients with ischemic stroke / *PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol. 3* –1198-1205.
9. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6454. doi: 10.3390/ijms21186454.
10. Szydlak R. Mesenchymal stem cells in ischemic tissue regeneration. *World J Stem Cells*. 2023;15(2):16–30. doi: 10.4252/wjsc.v15.i2.16.
11. Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. *recommendations Herald of pharmacology and pharmacy*. 2006;7:47–61.
12. Yang QQ, Zhou JW. Neuroinflammation in the central nervous system: symphony of glial cells. *Glia*. 2019;67(6):1017–35. doi: 10.1002/glia.23571.
13. Zhou L, Liang J, Xiong T. Research progress of mesenchymal stem cell-derived exosomes on inflammatory response after ischemic stroke. *J Zhejiang Univ Med Sci*. 2022;51(4):500–6. doi: 10.3724/zdxbyxb-2022-0077.