

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ601864>

УДК 616.831-005.4-085



Спинальная травма: патогенетические принципы молекулярной и клеточной терапии

Р.Р. Гарифулин, А.А. Измаилов, Н.В. Бойчук, М.В. Нигметзянова, В.В. Валиуллин

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Травма спинного мозга — прогностически неблагоприятное состояние из-за развития после неё первичных и вторичных повреждений нервных структур, приводящих к разнообразным расстройствам двигательных и сенсорных возможностей, что также сопровождается дисфункциями вегетативной нервной системы. Учитывая изначальные сложности процессов регенерации в центральной нервной системе, для выбора тактики лечения пациентов с травмой спинного мозга врачам важно знать клеточные основы патофизиологических процессов, протекающих в спинном мозге в острую и хроническую фазы после повреждения, в том числе и для того, чтобы адекватно выбрать клетки-мишени фармакологических препаратов. Существующие методы терапии нейротравм пока мало чем могут помочь в предотвращении гибели нейронов и образования глиальных рубцов, которые делают невозможной миграцию клеток, участвующих в процессах посттравматического ремоделирования спинного мозга, и становятся преградой для прорастания регенерирующих аксонов. К сожалению, недопущение формирования глиального рубца для клинической практики остаётся до сих пор не решённой задачей. Кроме того, при травмах спинного мозга в клинике чрезвычайно важно обеспечить гуморальную стимуляцию поддержания жизнеспособности нервных структур, например с использованием многочисленных хорошо известных на сегодняшний день факторов роста, благоприятно влияющих на внутриклеточную регенерацию нейронов и других клеток, вовлечённых в эти процессы, но методология их доставки в центральную нервную систему отработана только в моделях на животных. Вот почему существует острая необходимость в разработке принципиально новых подходов к лечению последствий травмы спинного мозга, включающих клеточные технологии, основанные на трансплантации стволовых или дифференцированных клеток, с целью восстановления нервных структур и секреции ростовых факторов, использование генетических конструкций, несущих гены нейротрофических факторов, способных минимизировать развитие посттравматических деструктивных процессов в центральной нервной системе. Этим вопросам посвящён настоящий обзор.

Ключевые слова: травма спинного мозга; нейроглия; нейротрофические факторы; генная терапия; клеточная терапия; обзор.

Как цитировать:

Гарифулин Р.Р., Измаилов А.А., Бойчук Н.В., Нигметзянова М.В., Валиуллин В.В. Спинальная травма: патогенетические принципы молекулярной и клеточной терапии // Казанский медицинский журнал. 2024. Т. 105, № 3. С. 467–482. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ601864>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ601864>

Spinal cord injury: pathogenetic principles of molecular and cellular therapy

Ravil R. Garifulin, Andrey A. Izmailov, Natalia V. Boychuk, Maria V. Nigmatzyanova, Victor V. Valiullin

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

Spinal cord injury is a prognostically unfavorable condition due to the subsequent development of primary and secondary damage to the nervous structures, leading to various disorders of motor and sensory capabilities, which is also accompanied by dysfunction of the autonomic nervous system. Considering the initial complexities of regeneration processes in the central nervous system, in order to select treatment tactics for patients with spinal cord injury, it is important for doctors to know the cellular basis of the pathophysiological processes occurring in the spinal cord in the acute and chronic phases after injury, including in order to adequately select cells-targets of pharmacological drugs. Existing methods of treating neurotrauma can still do little to help prevent the death of neurons and the formation of glial scars, which make it impossible for the migration of cells involved in the processes of post-traumatic remodeling of the spinal cord and become an obstacle to the sprouting of regenerating axons. Unfortunately, preventing the formation of a glial scar remains an unsolved problem in clinical practice. In addition, in the case of spinal cord injuries in the clinic, it is extremely important to provide humoral stimulation to maintain the viability of nerve structures, for example, using numerous growth factors that are well known today, which have a beneficial effect on the intracellular regeneration of neurons and other cells involved in these processes, but the methodology for their delivery into the central nervous system has only been tested in animal models. That is why there is an urgent need to develop fundamentally new approaches to the treatment of the consequences of spinal cord injury, including cellular technologies based on transplantation of stem or differentiated cells in order to restore nerve structures and secretion of growth factors, the use of genetic constructs carrying genes for neurotrophic factors that can minimize development of post-traumatic destructive processes in the central nervous system. This review is devoted to these issues.

Keywords: spinal cord injury; neuroglia; neurotrophic factors; gene therapy; cell therapy; review.

To cite this article:

Garifulin RR, Izmailov AA, Boichuk NV, Nigmatzyanova MV, Valiullin VV. Spinal cord injury: pathogenetic principles of molecular and cellular therapy. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(3):467–482. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ601864>

Received: 05.10.2023

Accepted: 19.12.2023

Published: 06.05.2024

Список сокращений:

АТФ — аденозинтрифосфат; ГАМК — γ -аминомасляная кислота; ИЛ — интерлейкин; МКПК — мононуклеарные клетки пуповинной крови; СМ — спинной мозг; ТСМ — травма спинного мозга; ЦНС — центральная нервная система; ASIA (от англ. American Spinal Injury Association Impairment scale) — Импактная шкала Американской ассоциации спинальной травмы; BDNF (от англ. brain derived neurotrophic factor) — мозговой нейротрофический фактор; FGF (от англ. fibroblast growth factor) — фактор роста фибробластов; GFAP (от англ. glial fibrillary acidic protein) — глиальный фибриллярный кислый белок; VEGF (от англ. vascular endothelial growth factor) — сосудистый эндотелиальный фактор роста

ВВЕДЕНИЕ

Травма спинного мозга (ТСМ) представляет собой внезапное и непредсказуемое событие, которое разрушает его часть, что приводит к развитию двигательных и сенсорных нарушений, а также к дисфункции вегетативной нервной системы [1]. Такие травмы формируют изнуряющие состояния, влияющие на физическое, психологическое и социальное благополучие человека [2].

Последствия спинномозговой травмы в значительной степени зависят от тяжести и уровня повреждения [3]. Необратимость функциональных нарушений во многом обусловлена изначально ограниченной регенерацией в центральной нервной системе (ЦНС), что отражается отсутствием возмещения утраченных нейронов, затруднительным ростом повреждённых аксонов и сложностью восстановления нарушенных функциональных связей [4].

В настоящее время методы терапии последствий спинномозговой травмы относительно ограничены и направлены на как можно более раннее хирургическое вмешательство в острую фазу, чтобы максимально ограничить потерю неврологических функций. Однако нарастающие негативные патофизиологические процессы, такие как массовая гибель нервных и глиальных клеток, демиелинизация нервных отростков, нейровоспаление, ишемия, образование гематом, кистозных полостей и глиальных рубцов, приводят к прогрессирующей нейродегенерации и подавляют возможности для регенерации [3].

До настоящего времени не существует единого и эффективного метода лечения таких пациентов. По этой причине существует острая потребность в разработке новых способов лечения, направленных на сдерживание развития основных морфофункциональных сдвигов, происходящих в спинном мозге (СМ) после нейротравмы, и на стимулирование посттравматической нейрорегенерации [5].

Последствия ТСМ представляют собой разрушительное неврологическое состояние, которое в конечном итоге часто приводит к инвалидности, функциональным нарушениям в различных системах организма и психологическому стрессу у пациента [6]. Длительное лечение, повседневный уход и финансовые затраты также негативно влияют на семью, тем самым создавая существенные социальные проблемы. Более 50% пациентов с такими травмами в последующем не способны к полному восстановлению нарушенных функций и дальнейшему возвращению к полноценной жизни [7]. По некоторым данным за последние 70 лет количество пациентов с ТСМ

увеличилось в 200 раз, и в России ежегодно регистрируют 8 тыс. таких случаев [8].

В зависимости от причин ТСМ подразделяют на травматические и нетравматические [9]. Травматические повреждения могут быть результатом прямого удара по позвоночнику или связаны со сжатием, сгибанием, разгибанием либо вращением позвоночника, выходящими за пределы физиологического диапазона [2]. Нетравматические повреждения возникают вследствие нейродегенеративных заболеваний, опухолей или инфекций, поражающих СМ [9].

Для классификации ТСМ чаще всего используют шкалу ASIA (от англ. American Spinal Injury Association Impairment scale — Импактная шкала Американской ассоциации спинальной травмы) [10]. С помощью шкалы ASIA на основании стандартизированного обследования пациентов с ТСМ, которое включает тестирование дерматомов и миотомов определённых сегментов СМ, а также определение произвольного сокращения ануса и ощущения аноректального надавливания, устанавливают уровень, степень тяжести и полноту (полное/неполное) повреждения СМ.

Полное повреждение СМ характеризуется отсутствием всех двигательных и чувствительных функций, включая крестцовые корешки, дистальнее места повреждения. При неполных повреждениях СМ частично сохраняются двигательная и/или чувствительная функции ниже места травмы [11]. По временным параметрам различают острую (до 48 ч), подострую (от 48 ч до 14 дней), промежуточную (от 14 дней до 6 мес) и хроническую (>6 мес) фазы [9].

Патогенез ТСМ включает не только прямое воздействие травмы (первичное повреждение), но и развитие вторичных посттравматических последствий. Первичные повреждения, возникающие в результате смещения позвонков или перелома позвоночника, приводят к компрессии (сдавливанию), наиболее частому проявлению нейротравмы, или трансекции (разрыву) структур СМ [12]. При этом нарушения целостности СМ сопровождаются кровотечением и образованием гематом, что приводит к снижению кровоснабжения, вплоть до полного его прекращения в области травмы с развитием локальной ишемии нервной ткани [13].

Вышеописанные процессы, а также нарушение проницаемости гематоспинального барьера и нарастание отёка усиливают негативные изменения в сером и белом веществе СМ, приводящие к массовой гибели нервных клеток путём некроза или апоптоза. Основные причины гибели нейронов — физическое воздействие, гипоксия и эксайтотоксичность [12].

В совокупности первичные повреждения запускают последующий каскад необратимых негативных изменений не только в области травмы, но и в удалённых от эпицентра повреждения сегментах СМ (вторичные повреждения), которые, в свою очередь, приводят к дальнейшей дегенерации нервной ткани и нарастающей неврологической дисфункции [9].

Вторичные повреждения преимущественно ассоциированы с нейровоспалением. Миграция макрофагов и других лейкоцитов в ткань СМ сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α и интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β). Развитие воспаления, а также вовлечение в ответную реакцию клеток макро- и микроглии препятствуют морфофункциональному восстановлению СМ [9, 13].

Суммарно негативные последствия вторичных повреждений существенно усугубляют эффект первичных нарушений, спровоцированных травмой, что в конечном итоге приводит к необратимым изменениям в структурной организации СМ, включая формирование глиального рубца и кистозных полостей. Выраженные патоморфологические сдвиги в сочетании с неудовлетворительным ростом аксонов и их ремиелинизацией свидетельствуют о том, что в этих условиях СМ имеет низкий потенциал к самостоятельному восстановлению [14]. В этой связи возникает необходимость поиска эффективных способов стимулирования посттравматической регенерации СМ.

РЕАКЦИЯ НЕЙРОГЛИИ ПРИ СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Астроциты

Астроциты составляют приблизительно 25–50% всех клеток ЦНС и делятся на протоплазматические, которые находятся в сером веществе и имеют несколько разветвлённых коротких отростков, и фибриллярные с многочисленными длинными неветвящимися отростками, локализованными в белом веществе [15]. Астроциты выполняют широкий спектр функций, включая поддержание ионного и водного гомеостаза, утилизацию нейромедиаторов и конечных продуктов обмена веществ в нейронах, участие в иммунных реакциях, регуляции синаптической пластичности [16]. Периваскулярные ножки астроцитов, контактируя с эндотелиальными клетками, входят в состав гематоэнцефалического и гематоспинального барьеров, обеспечивая их структурную целостность и функционирование [17].

Астроциты активируются в ответ на различные стимулы, такие как воспаление, ишемия или травма, и вовлекаются в патологический процесс в форме реактивного астроглиоза [18]. Многие межклеточные сигнальные молекулы способны запускать реактивный астроглиоз или регулировать степень его проявления, включая такие факторы роста и цитокины, как ИЛ-6, цилиарный нейротрофический

фактор, фактор некроза опухоли α , интерферон γ , ИЛ-11, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β , фактор роста фибробластов (FGF — от англ. fibroblast growth factor) 2-го типа, липополисахариды, нейротрансмиттеры (глутамат и норадреналин), аденозинтрифосфат (АТФ), оксид азота (NO), продукты, связанные с нейродегенерацией, например β -амилоид [19].

После ТСМ астроциты под влиянием сигнальных молекул приобретают фенотип реактивных астроцитов [18]. Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP — от англ. glial fibrillary acidic protein), входящий в состав цитоскелета астроцитов, служит одним из наиболее широко используемых маркёров реактивных астроцитов, степень повышения уровня которого коррелирует с тяжестью повреждения СМ [20]. При этом увеличение в астроцитах экспрессии GFAP всегда сопровождается их характерными морфологическими изменениями [21].

В настоящее время общепризнано, что морфологические сдвиги, происходящие в астроцитах при их переходе в реактивное состояние, заключаются в гипертрофии тела и отростков, но параллельно с этим идёт увеличение как количества отростков, так и их длины. Морфологические изменения различаются в зависимости от типа астроцитов, плотности их распределения и локализации в момент повреждения [22]. Реактивные астроциты, расположенные удалённо от эпицентра травмы, имеют звездчатую форму и гипертрофированные отростки без преимущественной ориентации, тогда как реактивные астроциты, прилегающие к эпицентру травмы, имеют более длинные отростки, всегда ориентированные в сторону повреждения [23].

В последние годы многочисленные исследования показали, что активация астроцитов может привести к изменению их функций и высвобождению целого ряда цитокинов (фактора некроза опухоли α , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ- 1β), хемокинов (CCL2, CCL3), нейротрофических факторов [таких, как мозговой нейротрофический фактор (BDNF — от англ. brain derived neurotrophic factor), глиальный нейротрофический фактор], аминокислота [γ -аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат], компонентов внеклеточного матрикса (например, хондроитинсульфат-протеогликаны, коллаген I, фибронектин, матриксная металлопротеиназа-9), которые способны изменять микроокружение нейронов СМ после его травмы [24]. Так, хондроитинсульфат-протеогликаны, секретируемые реактивными астроцитами, ингибируют регенерацию аксонов, морфогенетический белок кости и эндотелин-1 оказывают тормозящее действие на дифференцировку предшественников олигодендроцитов, что в конечном итоге снижает эффективность ремиелинизации [22].

Кроме того, молекулы, выделяемые реактивными астроцитами, вовлекают в процесс всё большее количество нативных астроцитов, приобретающих фенотип реактивных, что, в свою очередь, усиливает вторичные повреждения в СМ [24].

Однако реактивный астроглиоз можно считать и защитным механизмом, ограничивающим область эпицентра нейротравмы. В хронической фазе ТСМ реактивные астроциты приобретают фенотип «рубецобразующих» клеток, которые вместе с периваскулярными стромальными клетками, клетками микроглии, предшественниками олигодендроцитов, фибробластами и макрофагами костномозгового происхождения формируют астроглиальный рубец [18, 25].

Сформированный глиальный рубец образует плотную пограничную структуру вокруг эпицентра травмы, не только изолируя повреждённую область от окружающей нервной ткани, но и препятствуя миграции лейкоцитов в эпицентр повреждения [26]. Таким образом, одна из важных функций глиального рубца — отграничение места повреждения СМ от здоровой ткани для предотвращения дальнейшего её вторичного повреждения.

К позитивным моментам участия астроцитов в преодолении последствий травмы также следует отнести секрецию морфогенетического белка Sonic hedgehog (SHH), который активирует сигнальные каскады для восстановления плотных соединений между эндотелиальными клетками в гематоэнцефалическом барьере, и способность фагоцитировать погибшие клетки с участием АТФ-связывающих транспортных белков (ABCA1) [24].

Микроглия

Микроглия представляет собой гетерогенную группу макрофагов ЦНС и составляет около 10–15% всех глиальных клеток. Первое поколение клеток микроглии происходит из клеток кровяных островков желточного мешка, которые мигрируют в формирующийся мозг задолго до начала васкулогенеза [27]. На ранних сроках пренатального развития клетки микроглии имеют амебоидную (округлую) форму с короткими толстыми отростками и общими с другими тканевыми макрофагами иммунологическими, гистохимическими и морфологическими свойствами. Однако в процессе развития отростки ранних клеток микроглии удлиняются, разветвляются, и клетки приобретают форму, характерную для постнатальной рамифицированной (разветвлённой) микроглии [28].

Они опосредованно участвуют в развитии ЦНС, её гомеостазе, секретируют нейротрофические факторы (BDNF, инсулиноподобный фактор роста-1, фактор роста гепатоцитов), способствующие выживанию нейронов, вносят существенный вклад в формирование нейронных сетей [29].

Микроглиальные клетки вовлечены почти во все процессы, связанные с нарушениями структуры и функций ЦНС [27]. Одним из наиболее ранних функциональных сигналов для активации клеток микроглии служит АТФ, который высвобождается из повреждённых клеток и распознаётся специфическими G-белковыми рецепторами P2Y на их мембране [30]. Выброс повреждёнными клетками ЦНС цитокинов и других факторов, таких как ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли α , молекулярный фрагмент,

ассоциированный с повреждениями, интерферон γ , оксид азота (NO) и другие, также вызывает активацию микроглии и увеличивает скорость её пролиферации [31].

При активации клетки микроглии претерпевают специфические морфологические изменения. Они приобретают округлое, амебоидное тело с короткими отростками, сильно схожее со строением тканевых макрофагов [30]. В рамках выполнения своих гомеостатических функций путём секреции цитокинов они обеспечивают быструю информационную сигнализацию в ответ на повреждение или инфекцию в ЦНС [27].

В случае ТСМ микроглия является одним из первых типов клеток, реагирующих на повреждение, а количество активированных клеток микроглии максимально нарастает к 7-му дню после нейротравмы [32]. Кроме того, известно, что при патологии моноциты могут проникать через гематоэнцефалический барьер и дифференцироваться в подобные микроглиальным клетки [33].

В месте повреждения СМ различают два вида микроглиальных клеток, а именно M1 (провоспалительные) и M2 (противовоспалительные), которые могут не только участвовать в повреждении СМ, но и запускать механизмы регенерации, причём фенотипы данных клеток и их функции достаточно динамичны и могут меняться, в том числе, и в зависимости от микроокружения в области травмы.

Активированная M1-микроглия способствует вторичному повреждению СМ, выделяя провоспалительные факторы (ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , CCL5, индуцируемую синтазу оксида азота), которые создают нейротоксическую среду в месте травмы и ограничивают возможности посттравматической регенерации [34]. При этом клетки M2-микроглии, вырабатывающие трансформирующий фактор роста β , ИЛ-10, ИЛ-1Ra и очищающие зону травмы от клеточных остатков, создают нейропротективную межклеточную среду после ТСМ [35].

Однако статус и функциональное состояние M2-клеток гораздо сложнее. В накопленных данных исследований выявлено многообразие фенотипов M2-клеток, таких как M2a, M2b, M2c и M2d, где каждый фенотип характеризуется уникальными биологическими функциями, обеспечивающими процесс посттравматической регенерации СМ, поддерживая гомеостаз, подавляя воспаление и продуцируя нейротрофические факторы [32].

Олигодендроциты

Олигодендроциты — миелообразующие клетки ЦНС, выполняющие также опорную функцию и отвечающие за целостность аксонов. В сформированной ЦНС клетки-предшественники олигодендроцитов бывают основным пролиферирующим типом клеток, поддерживающих численность олигодендроцитов, которые составляют приблизительно 5% всех клеток ЦНС. Такая особенность олигодендроцитов позволяет быстро восстанавливать/обновлять миелин, который может быть утрачен в результате старения/распада или различных заболеваний [36].

Олигодендроциты — клетки, весьма восприимчивые к любым изменениям в окружающей их среде. Уже в результате первичного повреждения при ТСМ на фоне ишемии, окислительного стресса, накопления в микроокружении цитотоксических метаболитов (свободных радикалов и цитокинов) происходит гибель олигодендроцитов, и, как следствие этого, нарушается баланс миелинизации/демиелинизации нервных отростков [37].

Количество олигодендроцитов, вступивших в апоптоз, максимально в эпицентре травмы, что приводит к полной демиелинизации аксонов в этой области, тогда как аксоны, расположенные на удалении от очага повреждения, остаются более сохранными.

Немаловажным негативным фактором становятся и секретируемые олигодендроцитами молекулы-ингибиторы регенерации аксонов. Ингибитор роста нейритов А (Nogo-A), олигодендроцит-миелиновый гликопротеин и миелин-ассоциированный гликопротеин вызывают повреждение конуса роста аксонов и одновременную ретракцию нейритов [31]. Длительная потеря олигодендроцитов в хронической фазе ТСМ — одно из основных препятствий для эффективного функционального восстановления проводящих путей СМ [38].

Эпендимоциты

Эпендимоциты — нейроэпителиальные клетки, выстилающие центральный канал СМ, мозговые желудочки. Они происходят из клеток радиальной глии [39]. Кубической формы эпендимоциты, содержащие на апикальной поверхности микроворсинки и от 1 до 4 ресничек, формируют эпителиоподобный пласт, выполняющий разграничительную функцию центрального канала СМ и обеспечивающий движение ликвора [40]. Вместе с тем нейроэпителиальные клетки обладают выраженной гетерогенностью и различаются по локализации, морфологии, поверхностным маркерам и выполняемым функциям [39].

Эпендимоциты относятся к самообновляющейся популяции клеток, но их ограниченная пролиферация резко возрастает после ТСМ у животных. Fernandez-Zafra и соавт. показали, что толщина выстилки центрального канала СМ на фоне нейротравмы увеличивается за счёт пролиферации стволовых/прогениторных эпендимных клеток, которые в последующем выселяются из центрального канала и принимают участие в ремоделировании мозга [41].

Эпендимные прогениторные клетки мигрируют к месту травмы СМ и дифференцируются в олигодендроциты и астроциты, принимающие участие в образовании глиального рубца [42, 43]. Скорость пролиферации и дифференцировки эпендимных прогениторных клеток напрямую зависит от тяжести повреждения [39]. Однако характеристики эпендимоцитов СМ сильно различаются у разных биологических видов. Эпендимные клетки в СМ человека не пролиферируют, но проявляют свойства нейральных стволовых клеток при культивировании *in vitro* [44].

Таким образом, вышеприведённые аспекты молекулярных и клеточных сдвигов, возникающих при первичном и последующем вторичном повреждениях при ТСМ, обуславливают применение специфической патогенетической терапии последствий спинномозговой травмы в острую и хроническую фазы.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Генная терапия предполагает доставку в клетки реципиента нормальных генов, например для коррекции функции аналогичных мутантных генов или изменения функциональной активности клеток, обеспечивая сверхэкспрессию необходимых в данной ситуации биологически активных молекул с терапевтической целью [45]. Доставку в организм реципиента искусственного генетического материала можно осуществлять с помощью плазмидных или вирусных векторов (прямая генная терапия) либо с помощью клеточных носителей трансгена (клеточно-опосредованная генная терапия) [46].

Повышение уровня нейротрофических факторов в области нейродегенерации оказывает положительное влияние на нейропластичность СМ. По этой причине многие исследования в области генной терапии ТСМ сосредоточены на использовании различных нейротрофических факторов [47].

Нейротрофические факторы представляют собой белки, регулирующие нейрогенез, функциональную активность, синаптическую пластичность и выживаемость нейронов [48]. Выбор нейротрофического фактора для сдерживания гибели нейронов при ТСМ частично зависит от чувствительности конкретной популяции нервных клеток к определённому фактору [49]. В экспериментах по стимулированию посттравматической регенерации СМ широко используют такие факторы, как BDNF, нейротрофины, глиальный нейротрофический фактор, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF — от англ. vascular endothelial growth factor) [50].

BDNF секретируется в основном нейронами или глиальными клетками и оказывает значительное влияние на нейропластичность мозга при патологических состояниях. Он связывается с тирозинкиназным рецептором В и действует по паракринному или аутокринному механизму [51]. Эффективность BDNF установлена в отношении холинергических, серотонинергических, дофаминергических и ГАМК-эргических нейронов [52]. В экспериментах на крысах с ТСМ было показано, что BDNF оказывает нейропротективное действие (снижает количество нейронов и олигодендроцитов, вступивших в апоптоз), способствует регенерации и прорастанию аксонов после ТСМ [53].

Нейротрофин-3 — член большого семейства белков нейротрофинов, имеет широкое распространение в ЦНС. Установлено, что наибольшая экспрессия гена нейротрофина-3 происходит в мотонейронах развивающегося СМ, но снижается во взрослом периоде. Этот фактор

обеспечивает выживание мотонейронов и модулирует формирование их синапсов с клетками-мишенями [54]. Положительное влияние нейротрофина-3 на рост аксонов в кортикоспинальном тракте продемонстрировано в острой и хронической фазах ТСМ у крыс [48].

Глиальный нейротрофический фактор — важный фактор роста в ЦНС и периферической нервной системе, который обнаруживают в высоких концентрациях в ходе нейрогенеза [55]. В качестве нейропротективного агента глиальный нейротрофический фактор также был показан как фактор снижения проницаемости гематоспинального барьера и уровня синтазы оксида азота. Эти эффекты уменьшают повреждение клеток и отёк СМ при его травме и оказывают поддерживающее влияние на функциональное состояние множества различных типов клеток нервной ткани [56]. Также на фоне сверхэкспрессии глиального нейротрофического фактора у крыс с транссекцией СМ ремиелинизация аксонов сопровождалась улучшением функциональных показателей [53].

VEGF — один из наиболее известных ангиогенных факторов, принимающий участие в васкуло- и ангиогенезе [57], одновременно с этим являющийся нейротрофическим фактором [58]. Семейство VEGF включает VEGF-A (ранее известный просто как VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарный фактор роста. Проведённые исследования продемонстрировали положительное влияние VEGF на нейропластичность после ТСМ [59].

Следует упомянуть ещё и о семействе FGF. Представители этого семейства, например FGF1, FGF2, FGF4 и FGF10, уменьшают вторичные повреждения после нейротравмы, такие как воспаление, активация астроцитов, а кроме того могут стимулировать регенерацию аксонов и ангиогенез [60]. В ряде исследований для стимулирования регенерации после ТСМ использовали инсулиноподобный фактор роста-1 и цилиарный нейротрофический фактор, которые способствуют выживанию олигодендроцитов, росту аксонов и их миелинизации [61, 62]. Фактор роста нервов также может поддерживать выживание нейронов и стимулировать рост их аксонов, тем самым в целом способствовать регенерации нервов и восстановлению двигательных функций после ТСМ [63].

Практически все перечисленные нейротрофические факторы способны блокировать апоптоз нейронов и поддерживать жизнедеятельность повреждённых нервных клеток, однако они быстро разрушаются после их прямого введения. Именно поэтому для стабильного поддержания уровня нейротрофических факторов в травмированном СМ более целесообразно использовать методы генной терапии [64].

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

За последнее десятилетие значительный прогресс в области клеточных технологий способствовал внедрению клеточной терапии для коррекции патологии ЦНС [65].

В эксперименте клеточную терапию активно применяют на различных моделях для лечения посттравматических и постишемических повреждений ЦНС, а также с целью терапии нейродегенеративных заболеваний [66].

Последствия ТСМ бывают комплексными, включающими одновременное развитие различных патофизиологических процессов, в которые вовлечены многочисленные типы клеток СМ, погибающих в острую и/или хроническую фазы [67]. Вот почему вопрос о типе клеток для трансплантации всё ещё требует решения. Во многом также остаются неясными проблемы выживаемости трансплантированных клеток и их интеграции с клетками переживших травматическое повреждение [68, 69].

Для клеточной терапии ТСМ используют различные стволовые и зрелые клетки как аллогенного, так и аутогенного происхождения. Ожидаемый эффект клеточной терапии преимущественно определяется типом трансплантированных клеток [70, 71]. Следует отметить, что на сегодняшний день оценка эффектов трансплантации нескольких типов клеток, включая нейральные стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, шванновские клетки, обкладочные нейроэпителиальные клетки и мононуклеарные клетки крови пуповины, показала многообещающие результаты в преодолении последствий ТСМ [72].

Нейральные стволовые клетки

Нейральные стволовые клетки обладают высоким терапевтическим потенциалом для восстановления повреждённых структур СМ после травмы, поскольку они способны к пролиферации и дифференцировке как в нейроны, так и в нейроглиальные клетки [73]. Трансплантация нейральных стволовых клеток в СМ после травматического повреждения обнаружила положительное влияние на жизнеспособность клеток мозга, рост нейритов и их ремиелинизацию. Более того, молодые нейроны, появившиеся в результате трансплантации нейральных стволовых клеток после ТСМ, демонстрируют активный рост аксонов в ткань реципиента. Они обладают потенциалом выступать в роли «посредников» при восстановлении нарушенных межнейронных связей, например при регенерации аксонов кортикоспинального тракта [74]. Сообщения о клинических испытаниях с использованием нейральных стволовых клеток, к сожалению, ограничиваются информацией об их досрочном прекращении [75].

Мезенхимальные стволовые клетки

В качестве претендентов на использование в клеточной терапии ТСМ привлекают внимание мезенхимальные стволовые клетки, благодаря простой и безопасной процедуре их выделения из различных источников (костного мозга, крови пуповины, жировой ткани), возможности аутотрансплантации, а также из-за ограниченного риска развития опухолей [76].

Ранее считали, что положительное влияние мезенхимальных стволовых клеток на нейрорегенерацию связано с их возможностью дифференцироваться в нейрональные

или глиальные клетки, что было установлено *in vitro* [77]. Однако последние исследования показали, что терапевтический эффект в основном обеспечивается благодаря их потенциалу секретировать широкий спектр биологически активных молекул, которые по паракринному механизму оказывают влияние на функциональное состояние различных клеток в очаге травмы.

Известно, что мезенхимальные стволовые клетки способны секретировать VEGF, фактор роста гепатоцитов, инсулиноподобный фактор роста-1, станниокальцин-1, трансформирующий фактор роста β и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, которые способствуют выживанию повреждённых нейронов и олигодендроцитов. Вместе с плацентарным фактором роста, моноцитарным хемотаксическим белком-1, FGF и ИЛ-6 они оказывают стимулирующее влияние на ангиогенез. Пролиферация и регенерация сохранных нейронов поддерживается секретлируемыми мезенхимальными стволовыми клетками — глиальным нейротрофическим фактором, BDNF и фактором роста нервов [78].

Лёгкость получения и культивирования аутологичных мезенхимальных стволовых клеток, а также их возможность продуцировать факторы, необходимые для восстановления СМ после травмы, стали основными причинами проведения клинических испытаний с их участием [79]. Однако большинство испытаний указывало лишь на то обстоятельство, что трансплантация мезенхимальных стволовых клеток не приводит к их опухолевой трансформации и не вызывает каких-либо других побочных эффектов. В одном из исследований у 7 из 14 пациентов с хронической ТСМ было продемонстрировано улучшение показателей по шкале ASIA, но это ещё предстоит подтвердить в ходе дальнейших рандомизированных исследований в более широком масштабе [76].

Шванновские клетки

Шванновские клетки не только отвечают за миелинизацию нервных отростков в составе периферических нервов, но и обеспечивают их регенерацию после повреждения, что послужило основой для использования шванновских клеток в клеточной терапии ТСМ [80]. В месте трансплантации шванновских клеток создают микросреду, которая служит одновременно нейропротективной и благоприятной для регенерации аксонов благодаря трофическим факторам (фактору роста нервов, BDNF, цилиарному нейротрофическому фактору и нейротрофину-3), компонентам внеклеточного матрикса (таким, как фибронектин, ламинин и коллаген) и молекул адгезии (NCAM и L1), которые продуцируют трансплантированные клетки.

Клинические испытания клеточной терапии с помощью аутологичных шванновских клеток у пациентов с ТСМ в грудном отделе в подострой и хронической фазах показали, что у испытуемых не возникают осложнения, связанные с трансплантацией аутологичных шванновских клеток [81].

Обкладочные нейроэпителиальные клетки

Несмотря на тот факт, что подавляющая часть нейронов ЦНС во взрослости утрачивает способность к пролиферации, у человека присутствуют постоянно обновляющиеся нейроны, например гиппокампа и обонятельной выстилки [82].

Обкладочные нейроэпителиальные клетки — специализированные глиальные клетки, которые окружают обонятельные нейроны и их отростки [83]. Использование этих клеток для клеточной терапии ТСМ основано на их свойствах стимулировать обновление обонятельных нейронов и рост их отростков как в ЦНС, так и за её пределами [84]. Трансплантированные в травмированный СМ обкладочные нейроэпителиальные клетки синтезируют нейротрофические факторы (фактор роста нервов, BDNF, нейротрофин-3), оказывают позитивное влияние на миелинизацию, а также увеличивают плотность кровеносных сосудов в области травмы, за счёт продукции VEGF [85].

Клиническое испытание продемонстрировало безопасность и отсутствие осложнений трансплантации аутологичных обкладочных нейроэпителиальных клеток пациентам с ТСМ, однако нужны исследования в более широком масштабе для подтверждения улучшения неврологического исхода [75].

Мононуклеарные клетки крови пуповины

Мононуклеарные клетки пуповинной крови (МКПК) в качестве материала для клеточной терапии обращают на себя повышенное внимание специалистов в области регенеративной медицины. Клеточный состав мононуклеарной фракции включает гемопоэтические стволовые клетки, прогениторные эндотелиальные клетки, мезенхимальные стволовые клетки и другие стволовые клетки с плюрипотентными свойствами, что даёт основание рассматривать их как потенциальный источник для клеточной терапии при ишемических, травматических и нейродегенеративных заболеваниях [86].

Кроме того, МКПК синтезируют разные цитокины, ИЛ, ростовые, ангиогенные, антиоксидантные и нейротрофические факторы, которые также могут оказывать стимулирующее действие на регенерацию тканей и органов. Привлекательны также такие факторы, как доступность, простота получения, хранения и безопасность аллотрансплантации [87]. По этой причине Международная ассоциация IANR (от англ. International Association of Neurorestoratology) рекомендовала МКПК для клинического применения [88].

В клинических испытаниях для терапии ТСМ используют как МКПК, так и мезенхимальные стволовые клетки, выделенные из крови пуповины. Безопасность, восстановление чувствительности дерматомов вблизи места повреждения и незначительное восстановление двигательной активности установлены в клинических испытаниях после трансплантации МКПК в СМ пациентов с хронической ТСМ [89].

В Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в клиническом испытании

участвовали пациенты с тяжёлой ТСМ (шейный, грудной и поясничный отделы), которым внутривенно вводили МКПК (300 млн в 100 мл раствора) на 3-й день после проведения хирургической декомпрессии и/или стабилизации ТСМ [90].

Несколько научных групп пациентам с ТСМ трансплантировали МКПК + мезенхимальные стволовые клетки. Так, в одном из испытаний после курса лечения, включающего 4 интратекальные инфузии с интервалом 1 нед, у пациентов с ТСМ было достигнуто улучшение двигательных и сенсорных функций, а также повысилась способность контролировать работу кишечника и мочевого пузыря [91]. В другом исследовании улучшение вегетативной функции и восстановление вызванных потенциалов были продемонстрированы у пациентов с хронической ТСМ через 12 мес после интратекального и внутривенного введения МКПК + мезенхимальных стволовых клеток [92].

В наших исследованиях в моделях на крысах и мини-свиньях с контузионной ТСМ в грудном отделе после интратекальной инфузии генетически модифицированных МКПК, сверхэкспрессирующих VEGF, глиальный нейротрофический фактор и молекулы адгезии NCAM, в комбинации с эпидуральной электростимуляцией было показано восстановление двигательной активности задних конечностей и позитивное ремоделирование СМ в области нейротравмы [93, 94].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спинальная травма до сих пор остаётся одной из серьёзнейших проблем современного здравоохранения. Эта проблема связана со сложными морфофункциональными сдвигами, происходящими в травмированном СМ во время развития как первичных, так и вторичных повреждений, затрагивающих различные структуры мозга и, как следствие, неэффективностью применяемых терапевтических подходов. По этой причине необходим поиск новых способов лечения, включая современные разработки в области биотехнологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benedetti B., Weidenhammer A., Reisinger M., Couillard-Despres S. Spinal cord injury and loss of cortical inhibition // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, N. 10. P. 5622. doi: 10.3390/ijms23105622
2. Venkatesh K., Ghosh S.K., Mullick M., et al. Spinal cord injury: pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications // *Cell Tissue Res.* 2019. Vol. 377, N. 2. P. 125–151. doi: 10.1007/s00441-019-03039-1
3. Alizadeh A., Dyck S.M., Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: An overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms // *Front Neurol.* 2019. Vol. 10. P. 282. doi: 10.3389/fneur.2019.00282
4. Zheng B., Tuszynski M.H. Regulation of axonal regeneration after mammalian spinal cord injury // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023. Vol. 24, N. 6. P. 396–413. doi: 10.1038/s41580-022-00562-y
5. Khan F.I., Ahmed Z. Experimental treatments for spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis // *Cells.* 2022. Vol. 11, N. 21. P. 3409. doi: 10.3390/cells11213409
6. Khorasanizadeh M., Yousefifard M., Eskian M., et al. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis // *J Neurosurg Spine.* 2019. P. 1–17. doi: 10.3171/2018.10.SPINE18802
7. Elliott C.S., Dallas K.B., Zlatev D., et al. Volitional voiding of the

Генную терапию и трансплантацию клеточного материала при ТСМ считают безусловно перспективными направлениями преодоления последствий травмы. Однако на сегодняшний день, несмотря на то, что получены убедительные доказательства эффективности генной и клеточной терапии в моделях ТСМ на животных, клинические исследования подтверждают лишь безопасность использования некоторых типов клеток для терапии ТСМ. При этом генную терапию ТСМ, к сожалению, в клинических исследованиях не применяют.

Большое многообразие векторных систем, терапевтических генов и их комбинаций, множество способов доставки трансгенов в организм пациента с ТСМ, сроки проведения генной терапии, а также безопасность генно-терапевтического препарата — факторы, которые необходимо учитывать при разработке способа генной терапии спинномозговой травмы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Р.Р.Г. и А.А.И. — ресурсы; Н.В.Б. и М.В.Н. — создание черновика; В.В.В. — редактирование рукописи и общее руководство.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Благодарность. Авторы выражают благодарность профессору Р.Р. Исламову за помощь в подготовке рукописи к печати.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. R.R.G. and A.A.I. — resources; N.V.B. and M.V.N. — creating a draft; V.V.V. — manuscript editing and general guidance.

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interest in the presented article.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to Professor R.R. Islamov for assistance in preparing the manuscript for publication.

- bladder after spinal cord injury: Validation of bilateral lower extremity motor function as a key predictor // *J Urol*. 2018. Vol. 200, N. 1. P. 154–160. doi: 10.1016/j.juro.2018.02.064
8. Новосёлова И.Н. Этиология и клиническая эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы. Литературный обзор // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2019. Т. 11, № 4. С. 84–92.
9. Ahuja C.S., Wilson J.R., Nori S., et al. Traumatic spinal cord injury // *Nat Rev Dis Primers*. 2017. Vol. 3. P. 17018. doi: 10.1038/nrdp.2017.18
10. Van Middendorp J.J., Goss B., Urquhart S., et al. Diagnosis and prognosis of traumatic spinal cord injury // *Global Spine J*. 2011. Vol. 1, N. 1. P. 1–8. doi: 10.1055/s-0031-1296049
11. Roberts T.T., Leonard G.R., Cepela D.J. Classifications in brief: American spinal injury association (ASIA) impairment scale // *Clin Orthop Relat Res*. 2017. Vol. 475, N. 5. P. 1499–1504. doi: 10.1007/s11999-016-5133-4
12. Anjum A., Yazid M.D., Fauzi Daud M., et al. Spinal cord injury: Pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N. 20. P. 7533. doi: 10.3390/ijms21207533
13. Zhang Y., Al Mamun A., Yuan Y., et al. Acute spinal cord injury: Pathophysiology and pharmacological intervention (review) // *Mol Med Rep*. 2021. Vol. 23, N. 6. P. 417. doi: 10.3892/mmr.2021.12056
14. Shafqat A., Albalkhi I., Magableh H.M., et al. Tackling the glial scar in spinal cord regeneration: New discoveries and future directions // *Front Cell Neurosci*. 2023. Vol. 17. P. 1180825. doi: 10.3389/fncel.2023.1180825
15. Gradisnik L., Velhar T. Astrocytes in the central nervous system and their functions in health and disease: A review // *World J Clin Cases*. 2023. Vol. 11, N. 15. P. 3385–3394. doi: 10.12998/wjcc.v11.i15.3385
16. Giovannoni F., Quintana F.J. The role of astrocytes in CNS inflammation // *Trends Immunol*. 2020. Vol. 41, N. 9. P. 805–819. doi: 10.1016/j.it.2020.07.007
17. Abbott N.J., Patabendige A.A.K., Dolman D.E.M., et al. Structure and function of the blood-brain barrier // *Neurobiol Dis*. 2010. Vol. 37, N. 1. P. 13–25. doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030
18. Okada S., Hara M., Kobayakawa K., et al. Astrocyte reactivity and astrogliosis after spinal cord injury // *Neurosci Res*. 2018. Vol. 126. P. 39–43. doi: 10.1016/j.neures.2017.10.004
19. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: Biology and pathology // *Acta Neuropathol*. 2010. Vol. 119, N. 1. P. 7–35. doi: 10.1007/s00401-009-0619-8
20. Escartin C., Galea E., Lakatos A., et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions // *Nat Neurosci*. 2021. Vol. 24, N. 3. P. 312–325. doi: 10.1038/s41593-020-00783-4
21. Gaudet A.D., Fonken L.K. Glial cells shape pathology and repair after spinal cord injury // *Neurotherapeutics*. 2018. Vol. 15, N. 3. P. 554–577. doi: 10.1007/s13311-018-0630-7
22. Li X., Li M., Tian L., et al. Reactive astrogliosis: Implications in spinal cord injury progression and therapy // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Vol. 2020. P. 9494352. doi: 10.1155/2020/9494352
23. Sonn I., Nakamura M., Renault-Mihara F., Okano H. Polarization of reactive astrocytes in response to spinal cord injury is enhanced by M2 macrophage-mediated activation of Wnt/ β -catenin pathway // *Mol Neurobiol*. 2020. Vol. 57, N. 4. P. 1847–1862. doi: 10.1007/s12035-019-01851-y
24. Wang R., Zhou R., Chen Z., et al. The glial cells respond to spinal cord injury // *Front Neurol*. 2022. Vol. 13. P. 844497. doi: 10.3389/fneur.2022.844497
25. O'Shea T.M., Burda J.E., Sofroniew M.V. Cell biology of spinal cord injury and repair // *J Clin Invest*. 2017. Vol. 127, N. 9. P. 3259–3270. doi: 10.1172/JCI90608
26. Yang T., Dai Y., Chen G., Cui S. Dissecting the dual role of the glial scar and scar-forming astrocytes in spinal cord injury // *Front Cell Neurosci*. 2020. Vol. 14. P. 78. doi: 10.3389/fncel.2020.00078
27. Nayak D., Roth T.L., McGavern D.B. Microglia development and function // *Annu Rev Immunol*. 2014. Vol. 32. P. 367–402. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120240
28. Колос Е.А., Коржевский Д.Э. Микроглия спинного мозга в норме и при патологии // *Acta Naturae*. 2020. Т. 12, № 1. С. 4–17. doi: 10.32607/actanaturae.10934
29. Abe N., Nishihara T., Yorozuya T., Tanaka J. Microglia and macrophages in the pathological central and peripheral nervous systems // *Cells*. 2020. Vol. 9, N. 9. P. 2132. doi: 10.3390/cells9092132
30. Kroner A., Rosas Almanza J. Role of microglia in spinal cord injury // *Neurosci Lett*. 2019. Vol. 709. P. 134370. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134370
31. Fan B., Wei Z., Yao X., et al. Microenvironment imbalance of spinal cord injury // *Cell Transplant*. 2018. Vol. 27, N. 6. P. 853–866. doi: 10.1177/0963689718755778
32. Lukacova N., Kisucka A., Kiss Bimbova K., et al. Glial-neuronal interactions in pathogenesis and treatment of spinal cord injury // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N. 24. P. 13577. doi: 10.3390/ijms222413577
33. Andoh M., Koyama R. Comparative review of microglia and monocytes in CNS phagocytosis // *Cells*. 2021. Vol. 10, N. 10. P. 2555. doi: 10.3390/cells10102555
34. Zhou X., He X., Ren Y. Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury // *Neural Regen Res*. 2014. Vol. 9, N. 20. P. 1787–1795. doi: 10.4103/1673-5374.143423
35. Hu X., Leak R.K., Shi Y., et al. Microglial and macrophage polarization — new prospects for brain repair // *Nat Rev Neurol*. 2015. Vol. 11, N. 1. P. 56–64. doi: 10.1038/nrneurol.2014.207
36. Bergles D.E., Richardson W.D. Oligodendrocyte development and plasticity // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015. Vol. 8, N. 2. P. a020453. doi: 10.1101/cshperspect.a020453
37. Alizadeh A., Karimi-Abdolrezaee S. Microenvironmental regulation of oligodendrocyte replacement and remyelination in spinal cord injury // *J Physiol*. 2016. Vol. 594, N. 13. P. 3539–3552. doi: 10.1113/JP270895
38. Plemel J.R., Keough M.B., Duncan G.J., et al. Remyelination after spinal cord injury: Is it a target for repair? // *Prog Neurobiol*. 2014. Vol. 117. P. 54–72. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.02.006
39. Deng S., Gan L., Liu C., et al. Roles of ependymal cells in the physiology and pathology of the central nervous system // *Aging Dis*. 2023. Vol. 14, N. 2. P. 468–483. doi: 10.14336/AD.2022.0826-1
40. Moore S.A. The spinal ependymal layer in health and disease // *Vet Pathol*. 2016. Vol. 53, N. 4. P. 746–753. doi: 10.1177/0300985815618438
41. Fernandez-Zafra T., Codeluppi S., Uhlén P. An *ex vivo* spinal cord injury model to study ependymal cells in adult mouse tissue // *Exp Cell Res*. 2017. Vol. 357, N. 2. P. 236–242. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.06.002
42. Meletis K., Barnabé-Heider F., Carlén M., et al. Spinal cord injury reveals multilineage differentiation of ependymal cells // *PLoS Biol*. 2008. Vol. 6, N. 7. P. e182. doi: 10.1371/journal.pbio.0060182
43. Zhang Y., Yang S., Liu C., et al. Deciphering glial scar after spinal cord injury // *Burns Trauma*. 2021. Vol. 9. P. tkab035. doi: 10.1093/burnst/tkab035

44. Dromard C., Guillon H., Rigau V., et al. Adult human spinal cord harbors neural precursor cells that generate neurons and glial cells *in vitro* // *J Neurosci Res*. 2008. Vol. 86, N. 9. P. 1916–1926. doi: 10.1002/jnr.21646
45. Dunbar C.E., High K.A., Joung J.K., et al. Gene therapy comes of age // *Science*. 2018. Vol. 359, N. 6372. P. eaan4672. doi: 10.1126/science.aan4672
46. Измайлов А.А., Соколов М.Е., Баширов Ф.В., и др. Сравнительный анализ эффективности прямой и клеточно-опосредованной генной терапии крыс с контузионной травмой спинного мозга // *Гены и клетки*. 2017. Т. 12, № 4. С. 53–59. doi: 10.23868/201707030
47. Boyce V.S., Mendell L.M. Neurotrophic factors in spinal cord injury // *Handb Exp Pharmacol*. 2014. Vol. 220. P. 443–460. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_16
48. Keefe K.M., Sheikh I.S., Smith G.M. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18, N. 3. P. 548. doi: 10.3390/ijms18030548
49. Harvey A.R., Lovett S.J., Majda B.T., et al. Neurotrophic factors for spinal cord repair: Which, where, how and when to apply, and for what period of time? // *Brain Res*. 2015. Vol. 1619. P. 36–71. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.049
50. Muheremu A., Shu L., Liang J., et al. Sustained delivery of neurotrophic factors to treat spinal cord injury // *Transl Neurosci*. 2021. Vol. 12, N. 1. P. 494–511. doi: 10.1515/tnsci-2020-0200
51. Liang J., Deng G., Huang H. The activation of BDNF reduced inflammation in a spinal cord injury model by TrkB/p38 MAPK signaling // *Exp Ther Med*. 2019. Vol. 17, N. 3. P. 1688–1696. doi: 10.3892/etm.2018.7109
52. Gliwińska A., Czubińska-Łada J., Więckiewicz G., et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in diagnosis and treatment of epilepsy, depression, schizophrenia, anorexia nervosa and Alzheimer's disease as highly drug-resistant diseases: A narrative review // *Brain Sci*. 2023. Vol. 13, N. 2. P. 163. doi: 10.3390/brainsci13020163
53. Deznabi N., Hosseini S., Rajabi M. Neurotrophic factors-based therapeutic strategies in the spinal cord injury: An overview of recent preclinical studies in rodent models // *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2023. Vol. 59, N. 1. P. 63. doi: 10.1186/s41983-023-00661-3
54. Han Q., Xu X.-M. Neurotrophin-3-mediated locomotor recovery: A novel therapeutic strategy targeting lumbar neural circuitry after spinal cord injury // *Neural Regen Res*. 2020. Vol. 15, N. 12. P. 2241–2242. doi: 10.4103/1673-5374.284985
55. Ortmann S.D., Hellenbrand D.J. Glial cell line-derived neurotrophic factor as a treatment after spinal cord injury // *Neural Regen Res*. 2018. Vol. 13, N. 10. P. 1733–1734. doi: 10.4103/1673-5374.238610
56. Rosich K., Hanna B.F., Ibrahim R.K., et al. The effects of glial cell line-derived neurotrophic factor after spinal cord injury // *J Neurotrauma*. 2017. Vol. 34, N. 24. P. 3311–3325. doi: 10.1089/neu.2017.5175
57. Tsivelekas K., Evangelopoulos D.S., Pallis D., et al. Angiogenesis in spinal cord injury: Progress and treatment // *Cureus*. 2022. Vol. 14, N. 5. P. e25475. doi: 10.7759/cureus.25475
58. Wang L., Shi Q., Dai J., et al. Increased vascularization promotes functional recovery in the transected spinal cord rats by implanted vascular endothelial growth factor-targeting collagen scaffold // *J Orthop Res*. 2018. Vol. 36, N. 3. P. 1024–1034. doi: 10.1002/jor.23678
59. Sundberg L.M., Herrera J.J., Narayana P.A. Effect of vascular endothelial growth factor treatment in experimental traumatic spinal cord injury: *In vivo* longitudinal assessment // *J Neurotrauma*. 2011. Vol. 28, N. 4. P. 565–578. doi: 10.1089/neu.2010.1533
60. Zhou Y., Wang Z., Li J., et al. Fibroblast growth factors in the management of spinal cord injury // *J Cell Mol Med*. 2018. Vol. 22, N. 1. P. 25–37. doi: 10.1111/jcmm.13353
61. Allahdadi K.J., de Santana T.A., Santos G.C., et al. IGF-1 overexpression improves mesenchymal stem cell survival and promotes neurological recovery after spinal cord injury // *Stem Cell Res Ther*. 2019. Vol. 10, N. 1. P. 146. doi: 10.1186/s13287-019-1223-z
62. Ong W., Pinese C., Chew S.Y. Scaffold-mediated sequential drug/gene delivery to promote nerve regeneration and remyelination following traumatic nerve injuries // *Adv Drug Deliv Rev*. 2019. Vol. 149–150. P. 19–48. doi: 10.1016/j.addr.2019.03.004
63. Xu D., Wu D., Qin M., et al. Efficient delivery of nerve growth factors to the central nervous system for neural regeneration // *Adv Mater*. 2019. Vol. 31, N. 33. P. e1900727. doi: 10.1002/adma.201900727
64. Sosnovtseva A.O., Stepanova O.V., Stepanenko A.A., et al. Recombinant adenoviruses for delivery of therapeutics following spinal cord injury // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 777628. doi: 10.3389/fphar.2021.777628
65. Fischer I., Dulin J.N., Lane M.A. Transplanting neural progenitor cells to restore connectivity after spinal cord injury // *Nat Rev Neurosci*. 2020. Vol. 21, N. 7. P. 366–383. doi: 10.1038/s41583-020-0314-2
66. Mahla R.S. Stem cells applications in regenerative medicine and disease therapeutics // *Int J Cell Biol*. 2016. Vol. 2016. P. 6940283. doi: 10.1155/2016/6940283
67. Shinozaki M., Nagoshi N., Nakamura M., Okano H. Mechanisms of stem cell therapy in spinal cord injuries // *Cells*. 2021. Vol. 10, N. 10. P. 2676. doi: 10.3390/cells10102676
68. Reshamwala R., Shah M., St John J., Ekberg J. Survival and integration of transplanted olfactory ensheathing cells are crucial for spinal cord injury repair: Insights from the last 10 years of animal model studies // *Cell Transplant*. 2019. Vol. 28, N. 1. P. 132S–159S. doi: 10.1177/0963689719883823
69. Zhou P., Guan J., Xu P., et al. Cell therapeutic strategies for spinal cord injury // *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019. Vol. 8, N. 11. P. 585–605. doi: 10.1089/wound.2019.1046
70. El-Kadiry A.E.-H., Rafei M., Shammaa R. Cell therapy: Types, regulation, and clinical benefits // *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. P. 756029. doi: 10.3389/fmed.2021.756029
71. Zakrzewski W., Dobrzyński M., Szymonowicz M., Rybak Z. Stem cells: Past, present, and future // *Stem Cell Res Ther*. 2019. Vol. 10. P. 68. doi: 10.1186/s13287-019-1165-5
72. Ashammakhi N., Kim H.-J., Ehsanipour A., et al. Regenerative therapies for spinal cord injury // *Tissue Eng Part B Rev*. 2019. Vol. 25, N. 6. P. 471–491. doi: 10.1089/ten.TEB.2019.0182
73. Guo W., Zhang X., Zhai J., Xue J. The roles and applications of neural stem cells in spinal cord injury repair // *Front Bioeng Biotechnol*. 2022. Vol. 10. P. 966866. doi: 10.3389/fbioe.2022.966866
74. De Freria C.M., Van Niekerk E., Blesch A., Lu P. Neural stem cells: Promoting axonal regeneration and spinal cord connectivity // *Cells*. 2021. Vol. 10, N. 12. P. 3296. doi: 10.3390/cells10123296
75. Yamazaki K., Kawabori M., Seki T., Houkin K. Clinical trials of stem cell treatment for spinal cord injury // *Int J Mo. Sci*. 2020. Vol. 21, N. 11. P. 3994. doi: 10.3390/ijms21113994
76. Cofano F., Boido M., Monticelli M., et al. Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: Current options, limitations, and future of cell therapy // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N. 11. P. 2698. doi: 10.3390/ijms20112698

77. Kim G.-U., Sung S.-E., Kang K.-K., et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells (MSCs) and MSC-derived extracellular vesicles for the treatment of spinal cord injury // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N. 24. P. 13672. doi: 10.3390/ijms222413672
78. Liao L.L., Looi Q.H., Chia W.C., et al. Treatment of spinal cord injury with mesenchymal stem cells // *Cell Biosci*. 2020. Vol. 10. P. 112. doi: 10.1186/s13578-020-00475-3
79. Sykova E., Cizkova D., Kubinova S. Mesenchymal stem cells in treatment of spinal cord injury and amyotrophic lateral sclerosis // *Front Cell Dev Biol*. 2021. Vol. 9. P. 695900. doi: 10.3389/fcell.2021.695900
80. Monje P.V., Deng L., Xu X.-M. Human schwann cell transplantation for spinal cord injury: Prospects and challenges in translational medicine // *Front Cell Neurosci*. 2021. Vol. 15. P. 690894. doi: 10.3389/fncel.2021.690894
81. Fu H., Hu D., Chen J., et al. Repair of the injured spinal cord by schwann cell transplantation // *Front Neurosci*. 2022. Vol. 16. P. 800513. doi: 10.3389/fnins.2022.800513
82. Ernst A., Frisén J. Adult neurogenesis in humans — common and unique traits in mammals // *PLoS Biol*. 2015. Vol. 13. N. 1. P. e1002045. doi: 10.1371/journal.pbio.1002045
83. Ahuja C.S., Mothe A., Khazaei M., et al. The leading edge: Emerging neuroprotective and neuroregenerative cell-based therapies for spinal cord injury // *Stem Cells Transl Med*. 2020. Vol. 9, N. 12. P. 1509–1530. doi: 10.1002/sctm.19-0135
84. Hu X.-C., Lu Y.-B., Yang Y.-N., et al. Progress in clinical trials of cell transplantation for the treatment of spinal cord injury: How many questions remain unanswered? // *Neural Regen Res*. 2021. Vol. 16, N. 3. P. 405–413. doi: 10.4103/1673-5374.293130
85. Ursavas S., Darici H., Karaoz E. Olfactory ensheathing cells: Unique glial cells promising for treatments of spinal cord injury // *J Neurosci Res*. 2021. Vol. 99, N. 6. P. 1579–1597. doi: 10.1002/jnr.24817
86. Xi Y., Yue G., Gao S., et al. Human umbilical cord blood mononuclear cells transplantation for perinatal brain injury // *Stem Cell Res Ther*. 2022. Vol. 13, N. 1. P. 458. doi: 10.1186/s13287-022-03153-y
87. Sanchez-Petit G., Rezvani K., Daher M., et al. Umbilical cord blood transplantation: Connecting its origin to its future // *Stem Cells Transl Med*. 2023. Vol. 12, N. 2. P. 55–71. doi: 10.1093/stctm/szac086
88. Ryabov S.I., Zvyagintseva M.A., Yadgarov M.Y., et al. Comparison of the efficiency of systemic and local cell therapy with human umbilical cord blood mononuclear cells in rats with severe spinal cord injury // *Bull Exp Biol Med*. 2020. Vol. 168, N. 4. P. 552–555. doi: 10.1007/s10517-020-04751-7
89. Zhu H., Poon W., Liu Y., et al. Phase I–II clinical trial assessing safety and efficacy of umbilical cord blood mononuclear cell transplant therapy of chronic complete spinal cord injury // *Cell Transplant*. 2016. Vol. 25, N. 11. P. 1925–1943. doi: 10.3727/096368916X691411
90. Smirnov V.A., Radaev S.M., Morozova Y.V., et al. Systemic administration of allogeneic cord blood mononuclear cells in adults with severe acute contusion spinal cord injury: Phase 1/2a Pilot clinical study — safety and primary efficacy evaluation // *World Neurosurgery*. 2022. Vol. 161. P. e319–e338. doi: 10.1016/j.wneu.2022.02.004
91. Liu J., Han D., Wang Z., et al. Clinical analysis of the treatment of spinal cord injury with umbilical cord mesenchymal stem cells // *Cytotherapy*. 2013. Vol. 15, N. 2. P. 185–191. doi: 10.1016/j.jcyt.2012.09.005
92. Yao L., He C., Zhao Y., et al. Human umbilical cord blood stem cell transplantation for the treatment of chronic spinal cord injury: Electrophysiological changes and long-term efficacy // *Neural Regen Res*. 2013. Vol. 8, N. 5. P. 397–403. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.05.002
93. Islamov R., Bashirov F., Fadeev F., et al. Epidural stimulation combined with triple gene therapy for spinal cord injury treatment // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N. 23. P. 8896. doi: 10.3390/ijms21238896
94. Islamov R.R., Izmailov A.A., Sokolov M.E., et al. Evaluation of direct and cell-mediated triple-gene therapy in spinal cord injury in rats // *Brain Res Bull*. 2017. Vol. 132. P. 44–52. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.05.005

REFERENCES

1. Benedetti B, Weidenhammer A, Reisinger M, Couillard-Despres S. Spinal cord injury and loss of cortical inhibition. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5622. doi: 10.3390/ijms23105622
2. Venkatesh K, Ghosh SK, Mullick M, Manivasagam G, Sen D. Spinal cord injury: Pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications. *Cell Tissue Res*. 2019;377(2):125–151. doi: 10.1007/s00441-019-03039-1
3. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: An overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms. *Front Neurol*. 2019;10:282. doi: 10.3389/fneur.2019.00282
4. Zheng B, Tuszynski MH. Regulation of axonal regeneration after mammalian spinal cord injury. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023;24(6):396–413. doi: 10.1038/s41580-022-00562-y
5. Khan FI, Ahmed Z. Experimental treatments for spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Cells*. 2022;11(21):3409. doi: 10.3390/cells11213409
6. Khorasanizadeh M, Yousefifard M, Eskian M, Lu Y, Chalangari M, Harrop JS, Jazayeri SB, Seyedpour S, Khodaei B, Hosseini M, Rahimi-Movaghar V. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*. 2019;1–17. doi: 10.3171/2018.10.SPINE18802
7. Elliott CS, Dallas KB, Zlatev D, Comiter CV, Crew J, Shem K. Volitional voiding of the bladder after spinal cord injury: Validation of bilateral lower extremity motor function as a key predictor. *J Urol*. 2018;200(1):154–160. doi: 10.1016/j.juro.2018.02.064
8. Novoselova IN. Etiology and clinical epidemiology of spinal cord injury. Literature review. *Russian neurosurgical journal named after professor AL Polenov*. 2019;11(4):84–92. (In Russ.)
9. Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kotter MRN, Druschel C, Curt A, Fehlings MG. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17018. doi: 10.1038/nrdp.2017.18
10. Van Middendorp JJ, Goss B, Urquhart S, Atresh S, Williams RP, Schuetz M. Diagnosis and prognosis of traumatic spinal cord injury. *Global Spine J*. 2011;1(1):1–8. doi: 10.1055/s-0031-1296049
11. Roberts TT, Leonard GR, Cepela DJ. Classifications in brief: American spinal injury association (ASIA) impairment scale. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(5):1499–1504. doi: 10.1007/s11999-016-5133-4
12. Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, Idris J, Ng AMH, Selvi Naircker A, Ismail OHR, Athi Kumar RK, Lokanathan Y. Spinal cord injury:

- Pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7533. doi: 10.3390/ijms21207533
13. Zhang Y, Al Mamun A, Yuan Y, Lu Q, Xiong J, Yang S, Wu C, Wu Y, Wang J. Acute spinal cord injury: Pathophysiology and pharmacological intervention (review). *Mol Med Rep.* 2021;23(6):417. doi: 10.3892/mmr.2021.12056
14. Shafqat A, Albalkhi I, Magableh HM, Saleh T, Alkattan K, Yaqinuddin A. Tackling the glial scar in spinal cord regeneration: New discoveries and future directions. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1180825. doi: 10.3389/fncel.2023.1180825
15. Gradisnik L, Velnar T. Astrocytes in the central nervous system and their functions in health and disease: A review. *World J Clin Cases.* 2023;11(15):3385–3394. doi: 10.12998/wjcc.v11.i15.3385
16. Giovannoni F, Quintana FJ. The role of astrocytes in CNS inflammation. *Trends Immunol.* 2020;41(9):805–819. doi: 10.1016/j.it.2020.07.007
17. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010;37(1):13–25. doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030
18. Okada S, Hara M, Kobayakawa K, Matsumoto Y, Nakashima Y. Astrocyte reactivity and astrogliosis after spinal cord injury. *Neurosci Res.* 2018;126:39–43. doi: 10.1016/j.neures.2017.10.004
19. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010;119(1):7–35. doi: 10.1007/s00401-009-0619-8
20. Escartin C, Galea E, Lakatos A, O'Callaghan JP, Petzold GC, Serrano-Pozo A, Steinhäuser C, Volterra A, Carmignoto G, Agarwal A, Allen NJ, Araque A, Barbeito L, Barzilai A, Bergles DE, Bonvento G, Butt AM, Chen W-T, Cohen-Salmon M, Cunningham C, Deneen B, De Strooper B, Díaz-Castro B, Farina C, Freeman M, Gallo V, Goldman JE, Goldman SA, Götz M, Gutiérrez A, Haydon PG, Heiland DH, Hol EM, Holt MG, Iino M, Kastanenka KV, Kettenmann H, Khakh BS, Koizumi S, Lee CJ, Liddelow SA, MacVicar BA, Magistretti P, Messing A, Mishra A, Molofsky AV, Murai KK, Norris CM, Okada S, Oliet SHR, Oliveira JF, Panatier A, Parpura V, Pekna M, Pekny M, Pellerin L, Perea G, Pérez-Nievas BG, Pfrieger FW, Poskanzer KE, Quintana FJ, Ransohoff RM, Riquelme-Perez M, Robel S, Rose CR, Rothstein JD, Rouach N, Rowitch DH, Semyanov A, Sirko S, Sontheimer H, Swanson RA, Vitorica J, Wanner I-B, Wood LB, Wu J, Zheng B, Zimmer ER, Zorec R, Sofroniew MV, Verkhratsky A. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci.* 2021;24(3):312–325. doi: 10.1038/s41593-020-00783-4
21. Gaudet AD, Fonken LK. Glial cells shape pathology and repair after spinal cord injury. *Neurotherapeutics.* 2018;15(3):554–577. doi: 10.1007/s13311-018-0630-7
22. Li X, Li M, Tian L, Chen J, Liu R, Ning B. Reactive astrogliosis: Implications in spinal cord injury progression and therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:9494352. doi: 10.1155/2020/9494352
23. Sonn I, Nakamura M, Renault-Mihara F, Okano H. Polarization of reactive astrocytes in response to spinal cord injury is enhanced by M2 macrophage-mediated activation of Wnt/ β -catenin pathway. *Mol Neurobiol.* 2020;57(4):1847–1862. doi: 10.1007/s12035-019-01851-y
24. Wang R, Zhou R, Chen Z, Gao S, Zhou F. The glial cells respond to spinal cord injury. *Front Neurol.* 2022;13:844497. doi: 10.3389/fneur.2022.844497
25. O'Shea TM, Burda JE, Sofroniew MV. Cell biology of spinal cord injury and repair. *J Clin Invest.* 2017;127(9):3259–3270. doi: 10.1172/JCI90608
26. Yang T, Dai Y, Chen G, Cui S. Dissecting the dual role of the glial scar and scar-forming astrocytes in spinal cord injury. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:78. doi: 10.3389/fncel.2020.00078
27. Nayak D, Roth TL, McGavern DB. Microglia development and function. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:367–402. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120240
28. Kolos EA, Korzhevsky DE. Spinal cord microglia in health and disease. *Acta Naturae.* 2020;12(1):4–17. doi: 10.32607/actanaturae.10934
29. Abe N, Nishihara T, Yorozuya T, Tanaka J. Microglia and macrophages in the pathological central and peripheral nervous systems. *Cells.* 2020;9(9):2132. doi: 10.3390/cells9092132
30. Kroner A, Rosas Almanza J. Role of microglia in spinal cord injury. *Neurosci Lett.* 2019;709:134370. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134370
31. Fan B, Wei Z, Yao X, Shi G, Cheng X, Zhou X, Zhou H, Ning G, Kong X, Feng S. Microenvironment imbalance of spinal cord injury. *Cell Transplant.* 2018;27(6):853–866. doi: 10.1177/0963689718755778
32. Lukacova N, Kisucka A, Kiss Bimbova K, Bacova M, Ileninova M, Kuruc T, Galik J. Glial-neuronal interactions in pathogenesis and treatment of spinal cord injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13577. doi: 10.3390/ijms222413577
33. Andoh M, Koyama R. Comparative review of microglia and monocytes in CNS phagocytosis. *Cells.* 2021;10(10):2555. doi: 10.3390/cells10102555
34. Zhou X, He X, Ren Y. Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury. *Neural Regen Res.* 2014;9(20):1787–1795. doi: 10.4103/1673-5374.143423
35. Hu X, Leak RK, Shi Y, Suenaga J, Gao Y, Zheng P, Chen J. Microglial and macrophage polarization — new prospects for brain repair. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(1):56–64. doi: 10.1038/nrneurol.2014.207
36. Bergles DE, Richardson WD. Oligodendrocyte development and plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;8(2):a020453. doi: 10.1101/cshperspect.a020453
37. Alizadeh A, Karimi-Abdolrezaee S. Microenvironmental regulation of oligodendrocyte replacement and remyelination in spinal cord injury. *J Physiol.* 2016;594(13):3539–3552. doi: 10.1113/JP270895
38. Plemel JR, Keough MB, Duncan GJ, Sparling JS, Yong VW, Stys PK, Tetzlaff W. Remyelination after spinal cord injury: Is it a target for repair? *Prog Neurobiol.* 2014;117:54–72. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.02.006
39. Deng S, Gan L, Liu C, Xu T, Zhou S, Guo Y, Zhang Z, Yang G-Y, Tian H, Tang Y. Roles of ependymal cells in the physiology and pathology of the central nervous system. *Aging Dis.* 2023;14(2):468–483. doi: 10.14336/AD.2022.0826-1
40. Moore SA. The spinal ependymal layer in health and disease. *Vet Pathol.* 2016;53(4):746–753. doi: 10.1177/0300985815618438
41. Fernandez-Zafra T, Codeluppi S, Uhlén P. An *ex vivo* spinal cord injury model to study ependymal cells in adult mouse tissue. *Exp Cell Res.* 2017;357(2):236–242. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.06.002
42. Meletis K, Barnabé-Heider F, Carlén M, Evergren E, Tomilin N, Shupliakov O, Frisén J. Spinal cord injury reveals multilineage differentiation of ependymal cells. *PLoS Biol.* 2008;6(7):e182. doi: 10.1371/journal.pbio.0060182
43. Zhang Y, Yang S, Liu C, Han X, Gu X, Zhou S. Deciphering glial scar after spinal cord injury. *Burns Trauma.* 2021;9:tkab035. doi: 10.1093/burnst/tkab035
44. Dromard C, Guillon H, Rigau V, Ripoll C, Sabourin JC, Perrin FE, Scamps F, Bozza S, Sabatier P, Lonjon N, Duffau H, Vachier-Lahaye F, Prieto M, Tran Van Ba C, Deleyrolle L, Boularan A, Langley K,

- Gaviria M, Privat A, Hugnot JP, Bauchet L. Adult human spinal cord harbors neural precursor cells that generate neurons and glial cells *in vitro*. *J Neurosci Res*. 2008;86(9):1916–1926. doi: 10.1002/jnr.21646
45. Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. *Science*. 2018;359(6372):eaan4672. doi: 10.1126/science.aan4672
46. Izmailov AA, Sokolov ME, Bashirov FV, Fadeev FO, Markosyan VA, Garifulin RR, Lisyukov AN, Kuznetsov MS, Islamov RR. Comparative analysis of efficiency of direct and cell-mediated gene therapy of rats with contusion spinal cord injury. *Genes & Cells*. 2017;12(4):53–59. (In Russ.) doi: 10.23868/201707030
47. Boyce VS, Mendell LM. Neurotrophic factors in spinal cord injury. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;220:443–460. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_16
48. Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):548. doi: 10.3390/ijms18030548
49. Harvey AR, Lovett SJ, Majda BT, Yoon JH, Wheeler LPG, Hodgetts SI. Neurotrophic factors for spinal cord repair: Which, where, how and when to apply, and for what period of time? *Brain Res*. 2015;1619:36–71. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.049
50. Muheremu A, Shu L, Liang J, Aili A, Jiang K. Sustained delivery of neurotrophic factors to treat spinal cord injury. *Transl Neurosci*. 2021;12(1):494–511. doi: 10.1515/tnsci-2020-0200
51. Liang J, Deng G, Huang H. The activation of BDNF reduced inflammation in a spinal cord injury model by TrkB/p38 MAPK signaling. *Exp Ther Med*. 2019;17(3):1688–1696. doi: 10.3892/etm.2018.7109
52. Gliwińska A, Czubińska-Lada J, Więckiewicz G, Świętochowska E, Badański A, Dworak M, Szczepańska M. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in diagnosis and treatment of epilepsy, depression, schizophrenia, anorexia nervosa and Alzheimer's disease as highly drug-resistant diseases: A narrative review. *Brain Sci*. 2023;13(2):163. doi: 10.3390/brainsci13020163
53. Deznabi N, Hosseini S, Rajabi M. Neurotrophic factors-based therapeutic strategies in the spinal cord injury: An overview of recent preclinical studies in rodent models. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2023;59(1):63. doi: 10.1186/s41983-023-00661-3
54. Han Q, Xu XM. Neurotrophin-3-mediated locomotor recovery: A novel therapeutic strategy targeting lumbar neural circuitry after spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2020;15(12):2241–2242. doi: 10.4103/1673-5374.284985
55. Ortmann SD, Hellenbrand DJ. Glial cell line-derived neurotrophic factor as a treatment after spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2018;13(10):1733–1734. doi: 10.4103/1673-5374.238610
56. Rosich K, Hanna BF, Ibrahim RK, Hellenbrand DJ, Hanna A. The effects of glial cell line-derived neurotrophic factor after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2017;34(24):3311–3325. doi: 10.1089/neu.2017.5175
57. Tsivilekas K, Evangelopoulos DS, Pallis D, Benetos IS, Papadakis SA, Vlamis J, Pneumaticos SG. Angiogenesis in spinal cord injury: Progress and treatment. *Cureus*. 2022;14(5):e25475. doi: 10.7759/cureus.25475
58. Wang L, Shi Q, Dai J, Gu Y, Feng Y, Chen L. Increased vascularization promotes functional recovery in the transected spinal cord rats by implanted vascular endothelial growth factor-targeting collagen scaffold. *J Orthop Res*. 2018;36(3):1024–1034. doi: 10.1002/jor.23678
59. Sundberg LM, Herrera JJ, Narayana PA. Effect of vascular endothelial growth factor treatment in experimental traumatic spinal cord injury: *In vivo* longitudinal assessment. *J Neurotrauma*. 2011;28(4):565–78. doi: 10.1089/neu.2010.1533
60. Zhou Y, Wang Z, Li J, Li X, Xiao J. Fibroblast growth factors in the management of spinal cord injury. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):25–37. doi: 10.1111/jcmm.13353
61. Allahdadi KJ, de Santana TA, Santos GC, Azevedo CM, Mota RA, Nonaka CK, Silva DN, Valim CXR, Figueira CP, Dos Santos WLC, do Espírito Santo RF, Evangelista AF, Villarreal CF, Dos Santos RR, de Souza BSF, Soares MBP. IGF-1 overexpression improves mesenchymal stem cell survival and promotes neurological recovery after spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):146. doi: 10.1186/s13287-019-1223-z
62. Ong W, Pinese C, Chew SY. Scaffold-mediated sequential drug/gene delivery to promote nerve regeneration and remyelination following traumatic nerve injuries. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;149–150:19–48. doi: 10.1016/j.addr.2019.03.004
63. Xu D, Wu D, Qin M, Nih LR, Liu C, Cao Z, Ren J, Chen X, He Z, Yu W, Guan J, Duan S, Liu F, Liu X, Li J, Harley D, Xu B, Hou L, Chen ISY, Wen J, Chen W, Pourtaheri S, Lu Y. Efficient Delivery of Nerve Growth Factors to the Central Nervous System for Neural Regeneration. *Adv Mater*. 2019;31(33):e1900727. doi: 10.1002/adma.201900727
64. Sosnovtseva AO, Stepanova OV, Stepanenko AA, Voronova AD, Chadin AV, Valikhov MP, Chekhonin VP. Recombinant adenoviruses for delivery of therapeutics following spinal cord injury. *Front Pharmacol*. 2021;12:777628. doi: 10.3389/fphar.2021.777628
65. Fischer I, Dulin JN, Lane MA. Transplanting neural progenitor cells to restore connectivity after spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci*. 2020;21(7):366–383. doi: 10.1038/s41583-020-0314-2
66. Mahla RS. Stem cells applications in regenerative medicine and disease therapeutics. *Int J Cell Biol*. 2016;2016:6940283. doi: 10.1155/2016/6940283
67. Shinozaki M, Nagoshi N, Nakamura M, Okano H. Mechanisms of stem cell therapy in spinal cord injuries. *Cells*. 2021;10(10):2676. doi: 10.3390/cells10102676
68. Reshamwala R, Shah M, St John J, Ekberg J. Survival and integration of transplanted olfactory ensheathing cells are crucial for spinal cord injury repair: Insights from the last 10 years of animal model studies. *Cell Transplant*. 2019;28(1):132S–159S. doi: 10.1177/0963689719883823
69. Zhou P, Guan J, Xu P, Zhao J, Zhang C, Zhang B, Mao Y, Cui W. Cell therapeutic strategies for spinal cord injury. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019;8(11):585–605. doi: 10.1089/wound.2019.1046
70. El-Kadiry AEH, Rafei M, Shammaa R. Cell therapy: Types, regulation, and clinical benefits. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:756029. doi: 10.3389/fmed.2021.756029
71. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: Past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10:68. doi: 10.1186/s13287-019-1165-5
72. Ashammakhi N, Kim HJ, Ehsanipour A, Bierman RD, Kaarela O, Xue C, Khademhosseini A, Seidlits SK. Regenerative therapies for spinal cord injury. *Tissue Eng Part B Rev*. 2019;25(6):471–491. doi: 10.1089/ten.TEB.2019.0182
73. Guo W, Zhang X, Zhai J, Xue J. The roles and applications of neural stem cells in spinal cord injury repair. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:966866. doi: 10.3389/fbioe.2022.966866
74. De Freria CM, Van Niekerk E, Blesch A, Lu P. Neural stem cells: Promoting axonal regeneration and spinal cord connectivity. *Cells*. 2021;10(12):3296. doi: 10.3390/cells10123296

75. Yamazaki K, Kawabori M, Seki T, Houkin K. Clinical trials of stem cell treatment for spinal cord injury. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3994. doi: 10.3390/ijms21113994
76. Cofano F, Boido M, Monticelli M, Zenga F, Ducati A, Vercelli A, Garbossa D. Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: Current options, limitations, and future of cell therapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2698. doi: 10.3390/ijms20112698
77. Kim GU, Sung SE, Kang KK, Choi J-H, Lee S, Sung M, Yang SY, Kim S-K, Kim YI, Lim J-H, Seo M-S, Lee GW. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells (MSCs) and MSC-derived extracellular vesicles for the treatment of spinal cord injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13672. doi: 10.3390/ijms222413672
78. Liao LL, Looi QH, Chia WC, Subramaniam T, Ng MH, Law JX. Treatment of spinal cord injury with mesenchymal stem cells. *Cell Biosci.* 2020;10:112. doi: 10.1186/s13578-020-00475-3
79. Sykova E, Cizkova D, Kubinova S. Mesenchymal stem cells in treatment of spinal cord injury and amyotrophic lateral sclerosis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:695900. doi: 10.3389/fcell.2021.695900
80. Monje PV, Deng L, Xu XM. Human schwann cell transplantation for spinal cord injury: Prospects and challenges in translational medicine. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:690894. doi: 10.3389/fncel.2021.690894
81. Fu H, Hu D, Chen J, Wang Q, Zhang Y, Qi C, Yu T. Repair of the injured spinal cord by schwann cell transplantation. *Front Neurosci.* 2022;16:800513. doi: 10.3389/fnins.2022.800513
82. Ernst A, Frisén J. Adult neurogenesis in humans — common and unique traits in mammals. *PLoS Biol.* 2015;13(1):e1002045. doi: 10.1371/journal.pbio.1002045
83. Ahuja CS, Mothe A, Khazaei M, Badhiwala JH, Gilbert EA, van der Kooy D, Morshead CM, Tator C, Fehlings MG. The leading edge: Emerging neuroprotective and neuroregenerative cell-based therapies for spinal cord injury. *Stem Cells Transl Med.* 2020;9(12):1509–1530. doi: 10.1002/sctm.19-0135
84. Hu XC, Lu YB, Yang YN, Kang X-W, Wang Y-G, Ma B, Xing S. Progress in clinical trials of cell transplantation for the treatment of spinal cord injury: How many questions remain unanswered? *Neural Regen Res.* 2021;16(3):405–413. doi: 10.4103/1673-5374.293130
85. Ursavas S, Darici H, Karaoz E. Olfactory ensheathing cells: Unique glial cells promising for treatments of spinal cord injury. *J Neurosci Res.* 2021;99(6):1579–1597. doi: 10.1002/jnr.24817
86. Xi Y, Yue G, Gao S, Ju R, Wang Y. Human umbilical cord blood mononuclear cells transplantation for perinatal brain injury. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):458. doi: 10.1186/s13287-022-03153-y
87. Sanchez-Petit G, Rezvani K, Daher M, Rafei H, Kebraie P, Shpall EJ, Olson A. Umbilical cord blood transplantation: Connecting its origin to its future. *Stem Cells Transl Med.* 2023;12(2):55–71. doi: 10.1093/stcltm/szac086
88. Ryabov SI, Zvyagintseva MA, Yadgarov MY, Bazanovich SA, Smirnov VA. Comparison of the efficiency of systemic and local cell therapy with human umbilical cord blood mononuclear cells in rats with severe spinal cord injury. *Bull Exp Biol Med.* 2020;168(4):552–555. doi: 10.1007/s10517-020-04751-7
89. Zhu H, Poon W, Liu Y, Leung GK-K, Wong Y, Feng Y, Ng SCP, Tsang KS, Sun DTF, Yeung DK, Shen C, Niu F, Xu Z, Tan P, Tang S, Gao H, Cha Y, So K-F, Fleischaker R, Sun D, Chen J, Lai J, Cheng W, Young W. Phase I–II clinical trial assessing safety and efficacy of umbilical cord blood mononuclear cell transplant therapy of chronic complete spinal cord injury. *Cell Transplant.* 2016;25(11):1925–1943. doi: 10.3727/096368916X691411
90. Smirnov VA, Radaev SM, Morozova YV, Ryabov SI, Yadgarov MY, Bazanovich SA, Lvov IS, Talygov AE, Grin' AA. Systemic administration of allogeneic cord blood mononuclear cells in adults with severe acute contusion spinal cord injury: Phase 1/2a pilot clinical study — safety and primary efficacy evaluation. *World Neurosurg.* 2022;161:e319–38. doi: 10.1016/j.wneu.2022.02.004
91. Liu J, Han D, Wang Z, Xue M, Zhu L, Yan H, Zheng X, Guo Z, Wang H. Clinical analysis of the treatment of spinal cord injury with umbilical cord mesenchymal stem cells. *Cytotherapy.* 2013;15(2):185–91. doi: 10.1016/j.jcyt.2012.09.005
92. Yao L, He C, Zhao Y, Wang J, Tang M, Li J, Wu Y, Ao L, Hu X. Human umbilical cord blood stem cell transplantation for the treatment of chronic spinal cord injury: Electrophysiological changes and long-term efficacy. *Neural Regen Res.* 2013;8(5):397–403. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.05.002
93. Islamov R, Bashirov F, Fadeev F, Shevchenko R, Izmailov A, Markosyan V, Sokolov M, Kuznetsov M, Davleeva M, Garifulin R, Salafutdinov I, Nurullin L, Chelyshev Y, Lavrov I. Epidural stimulation combined with triple gene therapy for spinal cord injury treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):8896. doi: 10.3390/ijms21238896
94. Islamov RR, Izmailov AA, Sokolov ME, Fadeev PO, Bashirov FV, Eremeev AA, Shaymardanova GF, Shmarov MM, Naroditskiy BS, Chelyshev YA, Lavrov IA, Palotás A. Evaluation of direct and cell-mediated triple-gene therapy in spinal cord injury in rats. *Brain Res Bull.* 2017;132:44–52. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.05.005

ОБ АВТОРАХ

Гарифулин Равиль Расимович, асп., каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0000-0002-6503-2316;
eLibrary SPIN: 8115-3650;
e-mail: ravil.garifulin@kazangmu.ru

***Измайлов Андрей Александрович**, канд. мед. наук, асс., каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0000-0002-8128-4636;
eLibrary SPIN: 9629-8511;
e-mail: andrei.izmaylov@kazangmu.ru

Бойчук Наталья Валентиновна, канд. биол. наук, доц., каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0009-0000-7619-0750;
eLibrary SPIN: 1549-2439;
e-mail: nboychuck@yandex.ru

Нигметзянова Мария Владимировна, канд. биол. наук, доц., каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0009-0005-6731-4041;
eLibrary SPIN: 4036-5495;
e-mail: marianigmetzanova@yandex.ru

Валиуллин Виктор Владимирович, д-р биол. наук, проф., каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России;
ORCID: 0000-0002-6030-6373;
eLibrary SPIN: 7170-4257;
e-mail: valiullinvv@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Ravil R. Garifulin, Postgrad. Stud., Depart. of Histology, Cytology and Embryology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0002-6503-2316;
eLibrary SPIN: 8115-3650;
e-mail: ravil.garifulin@kazangmu.ru

***Andrey A. Izmailov**, MD, Cand. Sci. (Med), Assistant, Depart. of Histology, Cytology and Embryology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0002-8128-4636;
eLibrary SPIN: 9629-8511;
e-mail: andrei.izmaylov@kazangmu.ru

Natalia V. Boychuk, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Depart. of Histology, Cytology and Embryology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0009-0000-7619-0750;
eLibrary SPIN: 1549-2439;
e-mail: nboychuck@yandex.ru

Maria V. Nigmatzyanova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Depart. of Histology, Cytology and Embryology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0009-0005-6731-4041;
eLibrary SPIN: 4036-5495;
e-mail: marianigmetzanova@yandex.ru

Victor V. Valiullin, D. Sci. (Biol.), Prof., Depart. of Histology, Cytology and Embryology, Kazan State Medical University;
ORCID: 0000-0002-6030-6373;
eLibrary SPIN: 7170-4257;
e-mail: valiullinvv@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author