

РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ 1

В.А. Смирнов¹, А.А. Гринь^{1,2}, В.В. Крылов^{1,2}

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Контакты: Владимир Александрович Смирнов vl_smirnov@mail.ru

Проблема лечения травматических повреждений спинного мозга — одна из наиболее сложных и актуальных в современной медицине. В подавляющем большинстве случаев травма спинного мозга (ТСМ) приводит к стойкой инвалидизации пациентов, что имеет как медико-социальные, так и экономические последствия для пациента, его семьи и государства. Современные методы лечения ТСМ обладают крайне ограниченной эффективностью и не позволяют в достаточной степени восстановить утраченные функции центральной нервной системы. Регенеративные методы и, в частности, клеточная терапия — очень многообещающее направление, дающее надежду на эффективное лечение ТСМ. В обзоре освещены проблемы эпидемиологии и патогенеза ТСМ, описаны существующие методы терапии, а также перспективные методы регенеративной терапии. Особое внимание уделено результатам доклинических и клинических исследований в области клеточной терапии. Обзор разделен на 4 части. В 1-й части освещаются эпидемиология и патогенез ТСМ, а также хирургические, физические, фармакологические методы ее лечения.

Ключевые слова: травма спинного мозга, клеточная терапия, регенеративная терапия, клетки пуповинной крови

Для цитирования: Смирнов В.А., Гринь А.А. Регенеративные методы лечения травмы спинного мозга. Обзор литературы. Часть 1. *Нейрохирургия* 2019;21(2):66–75.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-2-66-75

Regenerative treatment of spinal cord injury. Literature review. Part 1

V.A. Smirnov¹, A.A. Grin^{1,2}, V.V. Krylov^{1,2}

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department;
3 Bol'shaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St.,
Moscow 127473, Russia

Treating traumatic spinal cord injuries is one of the most complicated and relevant problems in the modern medicine. In the vast majority of cases spinal cord injury (SCI) leads to persistent disability, with medical, social and economic consequences ensuing for the patient, the family and the state. Modern SCI therapy has a very limited effectiveness and does not allow to sufficiently restore the lost functions of central nervous system. Regenerative methods and particularly cell therapy are very promising to effectively treat SCI. The review highlights SCI epidemiological and pathogenetic problems, existing therapy, as well as promising methods of regenerative therapy. We emphasize the results of preclinical and clinical studies in the field of cell therapy. The review is divided into 4 parts. Part 1 describes SCI epidemiology and pathogenesis as well as its surgical, physical and pharmacological treatment.

Key words: spinal cord injury, cell therapy, regenerative therapy, cord blood cells

For citation: Smirnov V.A., Grin A.A. Regenerative treatment of spinal cord injury. Literature review. Part 1. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(2):66–75.

ВВЕДЕНИЕ

Травма спинного мозга (ТСМ) — это повреждение структуры центральной нервной системы (ЦНС), развивающееся вследствие различных переломов и/или вывихов позвонков различных отделов позвоночного столба.

ТСМ в структуре травматических повреждений элементов ЦНС занимает далеко не 1-е место [1], однако тяжесть состояния пациента и, по сути, почти полное отсутствие эффективных патогенетических методов лечения делают ТСМ серьезной медицинской проблемой.

В современном мире наблюдается бурное развитие технологий, что ведет к неуклонному росту распространенности ТСМ. Частота ТСМ у взрослых составляет в среднем 5 случаев на 100 тыс. человек в год [2], а у детей она ниже (<1 на 100 тыс. в год), однако у них ТСМ чаще происходит в составе множественной и сочетанной травмы, протекает тяжелее и имеет худший прогноз [2]. В России более 80 % пострадавших составляют мужчины в возрасте до 30 лет, т. е. наиболее активная и трудоспособная категория населения [3–5]. Благодаря достижениям медицины в последние несколько десятилетий большинство пострадавших даже с тяжелой ТСМ выживают, поэтому число пострадавших с травмой позвоночника в России составляет сегодня примерно 90 на 100 тыс. населения [2, 3], и каждая 10-я травма является осложненной. Таким образом, частота ТСМ в России составляет около 90 случаев на 1 млн жителей в год (приблизительно 13 тыс. случаев травмы позвоночника в год, из них 5,5–6,0 тыс. с нижней параплегией или тетраплегией) [2, 3]. В США и Канаде частота осложненной травмы позвоночника составляет от 27 до 83 случаев на 1 млн жителей в год [6–9]. В странах Европы это число ниже – 18–30 случаев на 1 млн человек в год [4, 6, 9, 10]. Принимая во внимание такую статистику, а также то, что эффективность всех применяемых рутинно методов лечения в большой степени ограничена, социальную значимость этой проблемы трудно переоценить.

Основная причина ТСМ – дорожно-транспортные происшествия (50 % случаев). Следующие по частоте – травмы спортивные и связанные с активным отдыхом (15 %, из них 2/3 – это повреждения шейного отдела позвоночника и спинного мозга, полученные при нырянии на мелководье). Примерно по 10 % составляют травмы производственные и полученные в результате противоправных действий; 15 % – ката-травмы, т. е. повреждения при падении с высоты (чаще всего в результате попытки совершить суицид), при попадании в природный катаклизм и т. д. [8, 11–13].

В структуре травм позвоночного столба, в том числе и осложненных, преобладают травмы поясничного отдела позвоночника (40–48 %). Реже наблюдаются травмы шейного отдела (28–38 %), что во многих случаях крайне неблагоприятно для пациента, и грудного отдела (12–24 %) [1, 3, 6–8].

Помимо локализации травмы, в патогенезе травматического процесса играют роль и характер повреждения, и структура травматического очага.

Наиболее часто встречается ушиб (контузия) спинного мозга [3, 7, 9, 10], при котором происходят структурные изменения в веществе мозга, корешках, оболочках и сосудах (очаговый некроз, размягчение, кровоизлияния). Вследствие ушиба спинного мозга развиваются двигательные и чувствительные расстройства, нарушения функции тазовых органов, вегетативные расстройства, обусловленные повреждением со-

ответствующих нейронов и их аксонов. Характер двигательных и чувствительных нарушений определяется локализацией и обширностью травмы.

Травма нередко приводит к возникновению не одного, а нескольких очагов ушиба. Вторичные нарушения спинального кровообращения могут привести к появлению очагов размягчения спинного мозга через несколько часов или даже дней после травмы, причем не только в зоне непосредственного повреждения, но и в прилегающих к ней зонах спинного мозга. Для терапии важно то, что при контузии часть волокон, проходящих в зоне повреждения, сохраняет свою жизнеспособность и в конечном счете может обеспечить частичное восстановление функций спинного мозга [2, 4, 6, 10, 13–15].

Другой вид повреждения – разрыв или разволокнение спинного мозга [4, 7, 9, 10]. Этот вид считается более неблагоприятным для пациента и характеризуется значительно более обширным повреждением ткани спинного мозга и гибелью основной части проводящих волокон. В большинстве случаев функции спинного мозга после такой травмы совсем не восстанавливаются либо восстанавливаются плохо [14].

Такая классификация травм по структуре и характеру имеет большое значение для определения подходов к лечению: в рамках регенеративной и клеточной терапии разные травмы требуют разных путей введения лекарственных агентов, а также разных методов реабилитации пациента.

ПАТОГЕНЕЗ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В СПИННОМ МОЗГЕ

Патогенез ТСМ можно условно разделить на 2 основные фазы, в течение которых действует множество различных патогенетических механизмов. Это фазы первичного и вторичного повреждения вещества спинного мозга [2, 16].

Первичное повреждение ткани спинного мозга происходит непосредственно в момент травмы и обусловлено прямым воздействием фрагментов поврежденных позвонков и межпозвонковых дисков на ткань спинного мозга с последующей контузией либо компрессией последней. Большое значение имеет повреждение кровеносных сосудов спинного мозга и развитие множества микрокровоизлияний, распространяющихся как радиально, так и аксиально. Это не только приводит к непосредственному повреждению нервной ткани, но и запускает каскад процессов вторичного повреждения [2, 10, 12, 13].

Вторичное повреждение ткани спинного мозга – сложный многокомпонентный процесс, запускающийся в момент травмы и продолжающийся в течение длительного времени даже после прекращения действия травмирующего агента. Механизмы вторичного повреждения включают грубые электролитные нарушения, ишемические изменения, эксайтотоксичность,

так называемый оксидативный стресс («окислительный взрыв»), воспалительный процесс и, как результат действия комплекса механизмов, массовую гибель нейронов и их аксонов в зоне повреждения [2, 10, 12, 13].

В момент травмы происходит активная деполяризация множества нейронов спинного мозга с последующим открытием натриевых, калиевых и кальциевых ионных каналов. Перегрузка клеток ионами кальция обуславливает нарушение функции митохондрий и активацию цитоплазматической NO-синтазы и фосфолипазы A₂, что, в свою очередь, вызывает повреждение нервной ткани на уровне микроциркуляторного русла и неизбежную ишемию. Повреждение нейронов, их аксонов и капилляров также приводит к резкому выбросу большого количества глутамата, который повреждает окружающие клетки; этот механизм называется эксайтотоксичностью. Глутамат, высвобождаемый в большом количестве из поврежденных аксонов и концевых кист нейронов, стимулирует выработку свободных радикалов. Образование свободных радикалов, а также процессы перекисидации вызывают повреждение клеточных мембран и нарушают процессы поляризации и деполяризации нейронов. Все это обуславливает массовую и быструю гибель множества клеток спинного мозга, причем как в зоне воздействия травмирующего агента, так и выше и ниже уровня повреждения. Важно, что в области травмы гибнут не только нейроны и их аксоны, но и другие необходимые для функционирования нервной ткани клетки: олигодендроциты, астроциты, клетки эпендимы и др. Это еще более усугубляет повреждение нервной ткани. Например, гибель олигодендроцитов (основных продуцентов миелина в ЦНС) приводит к демиелинизации сохранившихся волокон и усугублению проводниковых нарушений в области травмы [2, 10, 12, 13, 15, 17–19]. Отдельным фактором является развитие так называемого валлеровского перерождения – антероградной дегенерации поврежденных аксонов. Данный процесс начинается с 1–3-х суток после травмы и продолжается в течение 2–3 нед [15].

Еще одна составляющая патогенеза ТСМ – повреждение гематоэнцефалического барьера. При разрушении его элементов в области травмы наблюдается быстрая инфильтрация вещества спинного мозга мононуклеарными иммунными клетками крови (в первую очередь нейтрофилами и макрофагами), а затем развитие выраженного воспалительного процесса. В центре очага контузии, к примеру, концентрация воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1α и 1β и фактор некроза опухолей α, повышается в десятки тысяч раз. Кроме того, активированные иммунные клетки стимулируют активацию и пролиферацию клеток микроглии и экспрессию моноцитарных хемоаттрактантов, что усугубляет воспаление.

Все эти механизмы приводят к гибели большого числа клеток и волокон спинного мозга, которое

значительно превышает таковое в момент действия травмирующего агента [15, 17–19].

В течение 1–4 мес с момента травмы действие первичных и вторичных механизмов повреждения прекращается. К этому времени реабилитация большинства пациентов выходит на плато, и функционирование спинного мозга достигает того уровня, который сохранится в последующем. Начинается стадия так называемой хронической ТСМ, или последствий ТСМ. Основная особенность этого состояния – формирование кисты и окружающего ее астроглиального рубца в области ранее поврежденной ткани спинного мозга. Кроме того, присутствие в зоне повреждения макрофагов приводит к миграции в ту же область большого числа фибробластов. Эти клетки, в свою очередь, стимулируют фиброзные процессы и формируют фиброзный (соединительнотканый) рубец, окружающий астроглиальный. Фиброзный рубец со временем может распространяться в ткани спинного мозга краниальнее и каудальнее, причем область распространения может быть большой – по некоторым данным, до 7 см. Таким образом, в отдаленном периоде травмы в области повреждения формируется сложный комплекс патологических структур, включающий посттравматическую кисту, окружающий ее глиальный рубец и расположенный поверхностно фиброзный рубец. Целесообразно говорить о комплексной кистозно-глиально-фиброзной трансформации поврежденных отделов спинного мозга. На этом этапе травматической болезни рост аксонов, самопроизвольное восстановление нормальной структуры спинного мозга и функций практически невозможно. Глиально-фиброзный рубец не только является механическим препятствием на пути роста аксонов, но и химически подавляет процессы нейрогенерации и нейрорепарации. Кроме того, в области рубца наблюдаются стойкая демиелинизация волокон в результате недостатка олигодендроцитов, накопление большого количества макрофагов, подавляющих любую регенерационную активность в области концов поврежденных аксонов, и значительный дефицит регенерационных агентов – стволовых клеток эпендимы, которые в естественных условиях должны обеспечивать процессы регенерации и репарации. Более того, во многих случаях в отдаленном периоде хронической стадии может наблюдаться развитие так называемой ретроградной («ползушей») дегенерации нервной ткани, усугубляющей неврологический дефицит и в еще большей степени ухудшающей качество жизни пациентов, перенесших ТСМ [15, 17, 20–25].

Ясное понимание патогенеза травматической болезни и механизмов, лежащих в основе первичного и вторичного повреждения спинного мозга, необходимо для разработки методов лечения и реабилитации пациентов.

ДОСТУПНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА

В последние несколько десятилетий быстрый рост числа пострадавших с ТСМ, а также огромная социальная значимость этой проблемы заставили множество исследователей сконцентрировать свое внимание на разработке методов лечения последствий ТСМ. К сожалению, несмотря на все усилия, в арсенале врачей на сегодняшний день отсутствуют действительно эффективные методы патогенетического лечения ТСМ. Лечение является либо симптоматическим, либо экспериментальным. Некоторые способы лечения используются необоснованно: убедительность доказательств их эффективности не превышает уровень D. Применение таких методов врачами, по сути, доказывает беспомощность современной медицины перед лицом этой сложной проблемы.

В настоящее время методы лечения ТСМ можно условно разделить на 4 группы: хирургические, физические, фармакологические и биологические (методы регенеративной медицины) [15].

Хирургические методы. На протяжении многих столетий хирургическое вмешательство было единственным способом лечения ТСМ. Однако операция, будучи обязательным компонентом лечения пациентов с осложненной травмой позвоночного столба, выполняется с паллиативной целью и направлена на лечение травмы именно позвоночника, а не спинного мозга. Поскольку ТСМ — осложнение травмы структур опорно-двигательного аппарата, хирургическая декомпрессия спинного мозга и его корешков должна обязательно быть 1-м этапом лечения пациента. Независимо от характера травмы и структуры очага повреждения невралжных структур при компрессии спинного мозга отломками позвонков либо вследствие деформации позвоночного канала при вывихах позвонков декомпрессивное вмешательство — необходимый минимум, создающий условия для самопроизвольного восстановления нервной ткани [26]. Тем не менее декомпрессивная операция никак не влияет на саму структуру спинного мозга и не оказывает дополнительного регенеративного либо репаративного действия.

В том же ключе можно рассматривать вопрос о необходимости стабилизации позвоночного столба. При наличии нестабильных переломов позвонков либо дестабилизации сегментов позвоночника в процессе декомпрессии вопрос о необходимости стабилизации не стоит — в этом случае применение тех или иных стабилизирующих систем является обязательным компонентом лечения пациента. Это позволяет избежать в последующем вторичного смещения структур позвоночника и дополнительного травмирования невралжных структур. Кроме того, даже при отсутствии грубой нестабильности в поврежденном сегменте нельзя исключить наличие микроподвижности, которая

также будет для спинного мозга дополнительным травмирующим фактором, поддерживающим вторичные факторы повреждения спинного мозга.

В целом в большинстве случаев при осложненной травме позвоночника «золотым стандартом» считаются комбинированные декомпрессивно-стабилизирующие хирургические вмешательства [26–34].

Отдельно можно обсудить необходимость вскрытия твердой мозговой оболочки и удаления очагов детрита и кровоизлияний при контузионной травме. Этот вопрос крайне скудно освещен в литературе и до сих пор является предметом жарких споров в мировом нейрохирургическом сообществе. Сегодня однозначного ответа на него нет. Учитывая, что подобная методика имеет не только достоинства (дополнительная декомпрессия вещества спинного мозга, удаление очагов геморрагического пропитывания и, соответственно, источников воспалительных цитокинов), но и недостатки (дополнительное травмирование и повреждение сохранившихся волокон, воспалительные осложнения, послеоперационная ликворея), необходимо тщательно и крайне осторожно оценивать ее эффективность [35]. К сожалению, полноценных исследований по этой проблеме пока не проведено.

Следует отметить, что во множестве экспериментальных и клинических работ было показано, что возможность восстановления функций спинного мозга тем выше, чем ранее проводится декомпрессия невралжных структур [4, 6, 10, 26, 32, 33, 36]. Этот факт вполне объясним: поскольку механизмы вторичного повреждения начинают действовать начиная с момента самой травмы, а компрессия невралжных структур значительно усиливает действие этих факторов, чем ранее устранено сдавление спинного мозга, тем больше шансов остается у пациента на регресс неврологического дефицита. «Золотым стандартом» лечения осложненной травмы позвоночника считается выполнение декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства в кратчайшие сроки после травмы, в идеале — в пределах 24 ч. В рамках крупного многоцентрового клинического исследования STASCIS (Surgical Timing of Acute Spinal Cord Injury) было показано, что декомпрессия спинного мозга в течение 24 ч с момента травмы увеличивает шансы на лучшее восстановление пациента на 43 % и более [26, 37]. В одной из последних работ было установлено, что проведение ранней декомпрессии спинного мозга (в течение 8 ч после получения травмы) не улучшает неврологические функции, однако способствует улучшению функциональных исходов и восстановлению функции тазовых органов [38].

В отдельную категорию можно объединить экспериментальные хирургические методы лечения ТСМ, например попытки хирургического «шунтирования» области повреждения [39–41]. Для этого в экспериментах используют различные полимерные носители

на основе коллагена либо биоразлагаемых полимерных материалов, фрагменты периферических нервов и кровеносных сосудов, полимерные трубки с покрытием в сочетании с шванновскими клетками, графты из глиальных клеток олифакторной выстилки и генетически модифицированные фибробласты. Хорошие результаты были получены в серии работ, посвященных применению полимерного матрикса на основе пентапептида KQVAV (изолейцин, лизин, валин, аланин, валин – фрагмент активного центра белка ламинина периферической нервной системы) на резекционной модели ТСМ у животных (хирургическое удаление 1 или 2 сегментов спинного мозга) [42–45]. Многие из этих методов были эффективными в эксперименте, однако говорить об их применении в клинической медицине пока преждевременно.

Физические методы. В современной медицине физические методы терапии ТСМ направлены преимущественно на подавление вторичных факторов повреждения нервной ткани. Наиболее часто в практической медицине используют гипотермию, гипербарическую оксигенацию и лечебную физкультуру, в том числе с применением дополнительного оборудования (беговых дорожек, механических велоэргометров, экзоскелетов).

В нескольких клинических исследованиях было описано положительное воздействие локальной гипотермии – введения в область травмы охлажденного стерильного физиологического раствора по специальным дренажам [46, 47]. В основу этого метода положен тот факт, что локальное снижение температуры в области травмы оказывает защитное действие на ткань спинного мозга и препятствует гипоксии и ишемии поврежденной ткани [48]. Кроме того, гипотермия, в отличие, например, от кортикостероидов, не приводит к потере значительного количества калия.

Гипербарическая оксигенация способствует повышению парциального давления кислорода во всех тканях организма, в том числе в поврежденной ткани спинного мозга. Этот метод также достоверно предотвращает развитие гипоксии и ишемии спинного мозга, однако его применение ограничено необходимостью организации специального кабинета, использования сложного и дорогостоящего оборудования и невозможностью проведения процедур у пациентов с политравмой в тяжелом состоянии [49–51].

Фармакотерапия. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что различные лекарственные препараты обладают эффективностью в отношении ТСМ, однако эта эффективность невысока. Фактически их применение также является симптоматическим методом лечения: они неспособны полноценно воздействовать на патогенез ТСМ. Но все же благодаря даже минимальному положительному эффекту этих препаратов их применение в условиях «катастрофы в ЦНС» полностью оправданно.

Наиболее часто и повсеместно для терапии ТСМ назначают кортикостероиды, в частности дексаметазон и метилпреднизолон. Эффективность этих препаратов при ТСМ оценивали в 3 крупных многоцентровых рандомизированных слепых исследованиях NASCIS (National Acute Spinal Cord Injury Study). Результаты 1-го из них (NASCIS-1) были опубликованы в 1985 г., 2-го (NASCIS-2) – в 1992 г., 3-го (NASCIS-3) – в 1997 г. Установлено, что кортикостероиды оказывают противовоспалительное действие и предотвращают развитие отека в области ТСМ. Кроме того, метилпреднизолон стимулирует кровоток в области повреждения, стабилизирует клеточные мембраны, подавляет процесс пероксидного окисления липидов и, соответственно, образование свободных радикалов [24, 52–60].

В ряде экспериментальных работ метилпреднизолон также вводили в ткани спинного мозга с целью профилактики ишемических осложнений при различных хирургических вмешательствах, однако в аналогичных клинических исследованиях эффективность данного метода не была подтверждена [61–65].

Результаты исследований NASCIS активно использовали для формирования схем лечения пациентов с ТСМ на протяжении многих лет. При этом многие врачи постепенно увеличивали продолжительность терапии пациентов кортикостероидами. В некоторых случаях продолжительность введения метилпреднизолона составляла ≥ 1 мес. Однако со временем выяснилось, что такая терапия эффективна лишь в течение нескольких дней после травмы, а длительное применение препаратов связано со множеством тяжелых побочных эффектов [56, 61, 62, 66]. Все это заставило многие медицинские центры отказаться от применения метилпреднизолона при ТСМ либо ограничивать длительность курса до 3 дней («пульс-терапия») [61, 63]. В отличие от международных рекомендаций по нехирургическому лечению ТСМ от 2002 г. [67], которые рекомендовали применение метилпреднизолона в течение 24–48 ч после получения травмы (уровень согласованности рекомендаций I), в обновленных рекомендациях 2013 г. (и в редакции 2015 г.) применение кортикостероидов при ТСМ не рекомендуется. Авторы рекомендаций отмечают, что метилпреднизолон, как и другие стероиды, не одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) для применения при ТСМ, а также что не существует исследований с высоким или даже умеренным уровнем убедительности доказательств положительного эффекта, оказываемого стероидами при повреждениях спинного мозга. При этом высокий уровень достоверности имеют данные о том, что лечение высокими дозами стероидов может повлечь за собой тяжелые осложнения [68, 69].

Активным противовоспалительным действием обладает также группа нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Преимущество этих препаратов заключается в отсутствии большинства побочных эффектов, свойственных кортикостероидам. В нескольких исследованиях при ТСМ применяли индометацин и ибупрофен [24, 70–72]. НПВС, как было показано, оказывают противовоспалительное действие на область повреждения спинного мозга, препятствуют развитию отека, подавляют активацию микроглии и развитие перекисидации липидов [71, 73]. Кроме того, по данным гистологических исследований, НПВС достоверно снижают выраженность инфильтрации нервной ткани нейтрофилами и макрофагами [24, 72, 74]. Это имеет большое значение в лечении ТСМ, так как иммунные клетки, проходящие через поврежденный гематоэнцефалический барьер, стимулируют окончательную гибель поврежденных нейронов и аксонов и препятствуют самопроизвольному восстановлению тех структур, которые способны к нему. Единственной проблемой остается дозирование НПВС. Если в клинической практике использовать дозы НПВС, эквивалентные эффективным дозам в доклинических исследованиях, они могут оказаться в 5–7 раз выше дозы, безопасной для человека. Поэтому вопрос о применении НПВС и величине дозы остается открытым. Кроме того, в ряде исследований эффективность НПВС в отношении клеточной инфильтрации нервной ткани и предотвращения вторичного повреждения спинного мозга не была подтверждена [75–77].

Другая группа препаратов, активно применяемых при ТСМ, — ганглиозиды (производные сиаловой кислоты). В условиях *in vitro* ганглиозиды стимулируют рост аксонов, образование синапсов между отдельными нейронами, регенерацию нейронов, т. е. способствуют реализации возможностей нейропластичности структур ЦНС [60, 78]. Наиболее часто при ТСМ применяют ганглиозид GM1. В полноценных плацебоконтролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с ушибом спинного мозга тяжелой степени было показано, что GM1 статистически значимо улучшает двигательную активность и чувствительность [79–81]. Тем не менее применение ганглиозидов, несмотря на определенную степень улучшения, не превосходит по своей эффективности применение кортикостероидов в сочетании с физическими методами лечения и лечебной физкультурой [60, 65, 78]. Еще один недостаток ганглиозидов — невозможность их использования в сочетании с кортикостероидами [78].

Поскольку окислительные процессы играют ключевую роль в прогрессировании вторичного повреждения спинного мозга при травмах, подавление свободнорадикальных механизмов, перекисидации липидов и окислительного и/или нитративного повреждения белков также может быть эффективным в лечении ТСМ. В экспериментальных и некоторых ограниченных

клинических исследованиях показано, что антиоксиданты и блокаторы свободных радикалов оказывают определенное терапевтическое действие при ТСМ [82, 83].

Активностью в отношении ТСМ обладает аторвастатин. В нескольких исследованиях было установлено, что он подавляет экспрессию воспалительных цитокинов, предотвращает инфильтрацию ткани спинного мозга макрофагами, активацию астроцитов и апоптоз нейронов [84, 85]. Кроме того, аторвастатин снижает концентрацию каспазы-3 и способствует восстановлению структуры нисходящих моторных волокон [86].

Нейропротективный эффект также наблюдается у эритропоэтина. В экспериментальных исследованиях он эффективно подавлял апоптоз поврежденных нейронов, воспалительные процессы в ткани спинного мозга и перекисидацию липидов клеточных мембран и способствовал восстановлению элементов серого и белого вещества [87–89].

Повреждение клеточных мембран — важный фактор патогенеза ТСМ. Функции нейронов и их аксонов, в первую очередь возможность поляризации и деполяризации, во многом зависят от внутриклеточной концентрации ионов кальция. Повреждение мембран нейронов и миелиновых оболочек аксонов приводит к формированию патологических трансмембранных кальциевых каналов. Эти каналы в значительной степени изменяют соотношение концентрации ионов кальция внутри клетки и в межклеточном пространстве, что нарушает процессы деполяризации и передачи сигнала по аксонам. При этом блокаторы кальциевых каналов, такие как нимодипин, способствуют нормализации электрической активности поврежденных нейронов и восстановлению микроциркуляции крови в области травмы [90–92]. В ограниченных клинических исследованиях нимодипин обладал некоторой эффективностью, однако из-за побочных эффектов для применения у пациентов с ТСМ рекомендован не был [91, 93, 94]. Другой селективный блокатор кальциевых каналов типа КCa_{3.1} — TRAM-34 (триарилметан-34) — способствовал восстановлению двигательной функции нижних конечностей, достоверно уменьшал размер очага ушиба и стимулировал восстановление и рост поврежденных аксонов [90]. К сожалению, эффективность препарата у пациентов с ТСМ продемонстрирована лишь в нескольких некрупных исследованиях [90, 95]. Способствует восстановлению проведения сигнала по демиелинизированным волокнам и регрессу неврологического дефицита (как двигательного, так и чувствительного) еще один блокатор кальциевых каналов — аминокридин, однако, как и в случае TRAM-34, ни одного плацебоконтролируемого исследования его эффективности пока не проведено [70, 96].

Как было указано выше, чтобы получить хороший нейропротективный эффект от кортикостероидов, нужно использовать высокие дозы этих препаратов,

что влечет за собой большое количество тяжелых побочных эффектов — желудочно-кишечных кровотечений, инфекционных осложнений, синдрома Иценко—Кушинга и др. В связи с этим многие исследователи сосредоточились на разработке препаратов, оказывающих аналогичное протективное действие на вещество спинного мозга и не обладающих таким количеством побочных эффектов. Так был получен неглюкокортикоидный 21-аминостероидный тирилазад, эффективность которого доказана в ряде клинических исследований [97]. Препарат был включен в исследование NASCIS-3, однако в клинической практике применяется крайне редко [93].

В научной литературе описано применение при ТСМ налоксона — антагониста опиоидных рецепторов. Применение налоксона в некоторых исследованиях способствовало повышению нейропластичности ткани спинного мозга [98, 99]. Препарат также применялся в рамках исследования NASCIS-2, однако его эффективность не превысила эффект плацебо. В настоящее время препарат активно исследуют в экспериментальных исследованиях, но в клинической практике не применяют.

Развитие двигательных нарушений при ТСМ отчасти связано с нарушением серотонинергической иннервации нисходящих волокон, поэтому ученые пытались применить ингибиторы обратного захвата

серотонина. Эти препараты повышают концентрацию серотонина в ЦНС и серотониновых рецепторов в ткани спинного мозга и способствуют частичному восстановлению двигательной функции ниже уровня травмы [100–103]. Кроме того, применение ингибиторов обратного захвата серотонина предотвращает появление нейропатической боли (частой при повреждениях спинного мозга) [104, 105]. Тем не менее надежных доказательств эффективности этих препаратов в сравнении с плацебо пока не получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ТСМ — одна из наиболее актуальных в современной медицине. На текущий момент она не решена: не существует патогенетических методов лечения, позволяющих восстанавливать структуру и утраченные функции спинного мозга. Применяемые методы лечения носят сугубо паллиативный характер и лишь создают условия для самопроизвольного восстановления спинного мозга, никак не влияя на патогенез травматического процесса. Учитывая это, можно говорить о необходимости разработки новых методов лечения, обеспечивающих восстановление поврежденных структур и утраченных функций. Перспективными представляются методы регенеративной медицины, в частности клеточной терапии, о которых пойдет речь в следующих частях обзора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бабиченко Е.И. Травматическая болезнь спинного мозга. В кн.: Нейротравматология. Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М.: Вазар-Ферро, 1994. С. 292–294. [Babichenko E.I. Traumatic disease of the spinal cord. In: Neurotraumatology. Ed. by A.N. Konovalov, L.B. Likhterman, A.A. Potapov. Moscow: Vazar-Ferro, 1994. Pp. 292–294. (In Russ.)].
2. Исаев А.А., Мелихова В.С. Применение клеток пуповинной крови в клинической практике. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2008;3(1):34–43. [Isaev A.A., Melihova V.S. The use of cord blood stem cells in clinical practice. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya = Cellular Transplantation and Tissue Engineering 2008;3(1):34–43. (In Russ.)].
3. Крылов В.В., Гринь А.А., Лутик А.А. и др. Клинические рекомендации по лечению острой осложненной и неосложненной травмы позвоночника у взрослых. Н. Новгород, 2013. 43 с. [Krylov V.V., Grin A.A., Lutsik A.A. et al. Clinical guidelines for the treatment of acute complicated and uncomplicated spine injuries in adults. Nizhny Novgorod, 2013. 43 p. (In Russ.)].
4. Furlan J.C., Fehlings M.G. The impact of age on mortality impairment and disability among adults with acute traumatic spinal cord injury. J Neurotrauma 2009;26(10):1707–17. DOI: 10.1089/neu.2009.0888.
5. Крылов В.В., Гринь А.А. Травма позвоночника и спинного мозга. М.: Принт-Студио, 2014. 420 с. [Krylov V.V., Grin A.A. Trauma of the spine and spinal cord. Moscow: Print-Studio, 2014. 420 p. (In Russ.)].
6. Dobkin B.H., Havton L.A. Basic advances and new avenues in therapy of spinal cord injury. Annu Rev Med 2004;55:255–82. DOI: 10.1146/annurev.med.55.091902.104338.
7. Noonan V.K., Fingas M., Farry A. The incidence and prevalence of spinal cord injury in Canada: a national perspective. Neuroepidemiology 2012;38(4): 219–26. DOI: 10.1159/000336014.
8. The National Spinal Cord Injury Statistical Center (2010). Spinal cord injury facts and figures at a glance. Available at: https://www.nscisc.uab.edu/public_content/pdf/Facts%20and%20Figures%20at%20a%20Glance%202010.pdf.
9. Pickett G.E., Campos-Benitez M., Keller J.L., Duggal N. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in USA and Canada. Spine (Phila Pa 1976) 2006;31(7):799–805. DOI: 10.1097/01.brs.0000207258.80129.03.
10. Chen Y., Tang Y., Vogel L.C., Devivo M.J. Causes of spinal cord injury. Top Spinal Cord Inj Rehabil 2013;19(1):1–8. DOI: 10.1310/sci1901-1.
11. Garcia-Altés A., Pérez K., Novoa A. et al. Spinal cord injury and traumatic brain injury: a cost-of-illness study. Neuroepidemiology 2012;39(2):103–8. DOI: 10.1159/000338297.
12. Park D.H., Lee J.H., Borlongan C.V. et al. Transplantation of umbilical cord blood stem cells for treating spinal cord injury. Stem Cell Rev 2011;7(1):181–94. DOI: 10.1007/s12015-010-9163-0.
13. Silva N.A., Sousa N., Reis R.L., Salgado A.J. From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury. Prog Neurobiol 2014;114:25–57. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.002.
14. McDonald J.W., Sadowsky C. Spinal-cord injury. Lancet 2002;359(9304):417–25. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07603-1.
15. Rowland J.W., Hawryluk G.W., Kwon B., Fehlings M.G. Current status of acute

- spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. *Neurosurg Focus* 2008;25(2):E2. DOI: 10.3171/FOC.2008.25.11.E2.
16. DeVivo M.J., Go B.K., Jackson A.B. Overview of the National Spinal Cord Injury Statistical Center database. *J Spinal Cord Med* 2002;25(4):335–8.
 17. Dougherty K.J., Hochman S. Spinal cord injury causes plasticity in a subpopulation of lamina I GABAergic interneurons. *J Neurophysiol* 2008;100(1):212–23. DOI: 10.1152/jn.01104.2007.
 18. Gris P., Tighe A., Levin D. et al. Transcriptional regulation of scar gene expression in primary astrocytes. *Glia* 2007;55(11):1145–55. DOI: 10.1002/glia.20537.
 19. Gros T., Sakamoto J.S., Tuszynski M.H. et al. Regeneration of long-tract axons through sites of spinal cord injury using templated agarose scaffolds. *Biomaterials* 2010;31(26):6719–29. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.04.035.
 20. Auerbach A.D., Liu Q., Ghosh R. et al. Prenatal identification of potential donors for umbilical cord blood transplantation for Fanconi anemia. *Transfusion* 1990;30(8):682–7.
 21. Beattie M.S., Hermann G.E., Rogers R.C., Bresnahan J.C. Cell death in models of spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2002;137:37–47.
 22. Casha S., Yu W.R., Fehlings M.G. Oligodendroglial apoptosis occurs along degenerating axons and is associated with FAS and p75 expression following spinal cord injury in the rat. *Neuroscience* 2001;103(1):203–18.
 23. Gil J.E., Woo D.H., Shim J.H. et al. Vitronectin promotes oligodendrocyte differentiation during neurogenesis of human embryonic stem cells. *FEBS Lett* 2009;583(3):561–7. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.12.061.
 24. Hall E.D., Springer J.E. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. *NeuroRx* 2004;1(1):80–100. DOI: 10.1602/neurorx.1.1.80.
 25. Pineau I., Lacroix S. Proinflammatory cytokine synthesis in the injured mouse spinal cord: Multiphasic expression pattern and identification of the cell types involved. *J Comp Neurol* 2007;500(2):267–85. DOI: 10.1002/cne.21149.
 26. Fehlings M.G., Vaccaro A., Wilson J.R. et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLoS One* 2012;7(2):320–37. DOI: 10.1371/journal.pone.0032037.
 27. Bansal H., Verma P., Agrawal A. et al. Autologous bone marrow-derived stem cells in spinal cord injury. *J Stem Cells* 2016;11(1):51–61.
 28. Cristante A.F., Torelli A.G., Kohlmann R.B. et al. Feasibility of intralaminar, lateral mass, or pedicle axisvertebra screws in children under 10 years of age: a tomographic study. *Neurosurgery* 2012;70(4):835–9. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182367417.
 29. Damasceno M.L., Letaif O.B., Cristante A.F., Oliveira R.P. Retrospective results analysis of the use of cranial fractures halo subaxial dislocations. *Coluna (Columna)* 2010;9(4):376–80.
 30. Janssen L., Hansbout R.R. Pathogenesis of spinal cord injury and newer treatments. A review. *Spine (Phila Pa 1976)* 1989;14(1):23–32.
 31. Letaif O.B., Damasceno M.L., Cristante A.F. et al. The choice of surgical approach for treatment of cervical fractures. *Coluna (Columna)* 2010;9(4):358–62.
 32. Netto C.C., Cristante A.F., Barros Filho T.E.P. et al. Effects of decompression time after spinal cord injury on neurologic recovery in Wistar rats. *Acta Ortop Bras* 2010;18(6):315–20.
 33. Vaccaro A.R., Daugherty R.J., Sheehan T.P. et al. Neurologic outcome of early versus late surgery for cervical spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22(22):2609–13.
 34. Van Middendorp J.J., Barbagallo G., Schuetz M., Hosman A.J. Design and rationale of a Prospective, Observational European Multicenter study on the efficacy of acute surgical decompression after traumatic Spinal Cord Injury: the SCI-POEM study *Spinal Cord* 2012; 50(9):686–94. DOI: 10.1038/sc.2012.34.
 35. Лившиц А.В. Хирургия спинного мозга. М., 1990. 350 с. [Livshits V.A. Surgery of the spinal cord. Moscow, 1990. 350 p. (In Russ.)].
 36. Zhang J., Wang H., Zhang C., Li W. Intrathecal decompression versus epidural decompression in the treatment of severe spinal cord injury in rat model: a randomized controlled preclinical study. *J Orthop Surg Res* 2016;11:34. DOI: 10.1186/s13018-016-0369-y.
 37. Thibault-Halman G., Rivers C.S., Bailey C.S. et al. Predicting recruitment feasibility for acute spinal cord injury clinical trials in Canada using national registry data. *J Neurotrauma* 2017;34(3):599–606. DOI: 10.1089/neu.2016.4568.
 38. Wutte C., Klein B., Becker J. et al. Earlier decompression (<8 hours) results in better neurological and functional outcome after traumatic thoracolumbar spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2019 Jan 25. DOI: 10.1089/neu.2018.6146.
 39. Koffler J., Samara R.F., Rosenzweig E.S. Using templated agarose scaffolds to promote axon regeneration through sites of spinal cord injury. *Methods Mol Biol* 2014;1162:157–65. DOI: 10.1007/978-1-4939-0777-9_13.
 40. Ropper A.E., Thakor D.K., Han I. et al. Defining recovery neurobiology of injured spinal cord by synthetic matrix-assisted hMSC implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(5):E820–9. DOI: 10.1073/pnas.1616340114.
 41. Xiao Z., Tang F., Tang J. et al. One-year clinical study of NeuroRegen scaffold implantation following scar resection in complete chronic spinal cord injury patients. *Sci China Life Sci* 2016;59(7):647–55. DOI: 10.1007/s11427-016-5080-z.
 42. Kay E.D., Deutsch A., Wuermser L.A. Predicting walking at discharge from inpatient rehabilitation after a traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(6):745–50. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.03.013.
 43. Kubinová Š., Horák D., Hejčí A. et al. SIKVAV-modified highly superporous PHEMA scaffolds with oriented pores for spinal cord injury repair. *J Tissue Eng Regen Med* 2015;9(11):1298–309. DOI: 10.1002/term.1694.
 44. Tysseling-Mattiace V.M., Sahni V., Niece K.L. et al. Self-assembling nanofibers inhibit glial scar formation and promote axon elongation after spinal cord injury. *J Neurosci* 2008;28(14):3814–23. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0143-08.2008.
 45. Tysseling V.M., Sahni V., Pashuck E.T. et al. Self-assembling peptide amphiphile promotes plasticity of serotonergic fibers following spinal cord injury. *J Neurosci Res* 2010;88(14):3161–70. DOI: 10.1002/jnr.22472.
 46. Albin M.S., White R.J. Epidemiology, physiopathology, and experimental therapeutics of acute spinal cord injury. *Crit Care Clin* 1987;3(3):441–52.
 47. Schwab M.E., Brösamle C. Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in the adult rat spinal cord under experimental conditions. *Spinal Cord* 1997;35(7):469–73.
 48. Sedý J., Urdzíkova L., Jendelová P., Syková E. Methods for behavioral testing of spinal cord injured rats. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(3):550–80. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.10.001.
 49. Cristante A.F., Damasceno M.L., Barros Filho T.E. et al. Evaluation of the effects of hyperbaric oxygen therapy for spinal cord lesion in correlation with the moment of intervention. *Spinal Cord* 2012;50(7):502–6. DOI: 10.1038/sc.2012.16.
 50. Gale K., Kerasidis H., Wrathall J.R. Spinal cord contusion in the rat: behavioral analysis of functional neurologic impairment. *Exp Neurol* 1985;88(1):123–34.
 51. Kelly D.L. Jr, Lassiter K.R., Vongsivut A., Smith J.M. Effects of hyperbaric oxygenation and tissue oxygen studies in experimental paraplegia. *J Neurosurg* 1972;36(4):425–9. DOI: 10.3171/jns.1972.36.4.0425.
 52. Botelho R.V., Daniel J.W., Boulousa J.L. et al. [Effectiveness of methylprednisolone in the acute phase of spinal cord injuries: a systematic review of randomized controlled trials (In Portuguese)]. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2009;55(6):729–37.
 53. Bracken M.B., Shepard M.J., Hellenbrand K.G. et al. Methylprednisolone and neurological

- function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg* 1985;63(5):704–13. DOI: 10.3171/jns.1985.63.5.0704.
54. Bracken M.B., Shepard M.J., Collins W.F. Jr et al. Methylprednisolone or naloxene treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg* 1992;76(1):23–31. DOI: 10.3171/jns.1992.76.1.0023.
55. Bracken M.B., Shepard M.J., Holford T.R. et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA* 1997;277(20):1597–604.
56. Harrop J.S., Maltenfort M.G., Geisler F.H. et al. Traumatic thoracic ASIA A examinations and potential for clinical trials. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(23):2525–9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181bd1402.
57. Hurlbert R.J., Hadley M.N., Walters B.C. et al. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 2015;76 Suppl 1:S71–83. DOI: 10.1227/01.neu.0000462080.04196.f7.
58. Marcon R.M., Barros Filho T.E.P., Oliveira R.P. et al. Experimental study on the action of methylprednisolone on Wistar rats before spinal cord injury. *Acta Ortop Bras* 2010;18(1):26–30.
59. Rogers W.K., Todd M. Acute spinal cord injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2016;30(1):27–39. DOI: 10.1016/j.bpa.2015.11.003.
60. Xu D., Yang L., Li Y., Sun Y. Clinical study of ganglioside (GM) combined with methylprednisolone (MP) for early acute spinal injury. *Pak J Pharm Sci* 2015;28(2 Suppl 2):701–4.
61. Evaniew N., Belley-Côté E.P., Fallah N. et al. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 2016;33(5):468–81. DOI: 10.1089/neu.2015.4192.
62. Evaniew N., Noonan V.K., Fallah N. et al. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: a propensity score-matched cohort study from a Canadian Multi-Center Spinal Cord Injury Registry. *J Neurotrauma* 2015;32(21):1674–83. DOI: 10.1089/neu.2015.3963.
63. Fehlings M.G., Wilson J.R., Cho N. Methylprednisolone for the treatment of acute spinal cord injury: counterpoint. *Neurosurgery* 2014;61 Suppl 1:36–42. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000412.
64. Kong X.Y., Gao J., Yang Y. et al. Research advances in the application of methylprednisolone in the treatment of acute spinal cord injury. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2014;36(6):680–5. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.06.023.
65. Rosado I.R., Lavor M.S., Alves E.G. et al. Effects of methylprednisolone, dantrolene, and their combination on experimental spinal cord injury. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(8):4617–26.
66. Hurlbert R.J. Methylprednisolone for the treatment of acute spinal cord injury: point. *Neurosurgery* 2014;61 Suppl 1:32–5. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000393.
67. Hadley M.N., Walters B.C., Grabb P.A. et al. Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries. *Clin Neurosurg* 2002;49:407–98.
68. Walters B.C., Hadley M.N., Hurlbert R.J. et al. Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries: 2013 update. *Neurosurg* 2013;60 Suppl 1:82–91. DOI: 10.1227/01.neu.0000430319.32247.7f.
69. Readdy W.J., Chan A.K., Matijakovich D.J., Dhall S.D. A review and update on the guidelines for the acute non-operative management of cervical spinal cord injury. *J Neurosurg Sci* 2015;59(2):119–28.
70. Domingo A., Al-Yahya A.A., Asiri Y. et al.; Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Research Team. A systematic review of the effects of pharmacological agents on walking function in people with spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2012;29(5):865–79. DOI: 10.1089/neu.2011.2052.
71. Kopp M.A., Liebscher T., Watzlawick R. et al. SCISSOR-Spinal Cord Injury Study on Small molecule-derived Rho inhibition: a clinical study protocol. *BMJ Open* 2016;6(7):e010651. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010651.
72. Lynch M., Duffell L., Sandhu M. et al. Effect of acute intermittent hypoxia on motor function in individuals with chronic spinal cord injury following ibuprofen pretreatment: a pilot study. *J Spinal Cord Med* 2017;40(3):295–303. DOI: 10.1080/10790268.2016.1142137.
73. Waters R.L., Adkins R., Yakura J., Vigil D. Prediction of ambulatory performance based on motor scores derived from standards of the American Spinal Injury Association. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75(7):756–60.
74. Kopp M.A., Liebscher T., Niedeggen A. et al. Small-molecule-induced Rho-inhibition: NSAIDs after spinal cord injury. *Cell Tissue Res* 2012;349(1):119–32. DOI: 10.1007/s00441-012-1334-7.
75. Redondo-Castro E., Navarro X. Chronic ibuprofen administration reduces neuroprotection after spinal cord injury in adult rats. *Exp Neurol* 2014;252:95–103. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.11.008.
76. Sharp K.G., Yee K.M., Stiles T.L. et al. A re-assessment of the effects of treatment with a non-steroidal anti-inflammatory (ibuprofen) on promoting axon regeneration via RhoA inhibition after spinal cord injury. *Exp Neurol* 2013;248:321–37. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.06.023.
77. Streijger F., Lee J.H., Duncan G.J. et al. Combinatorial treatment of acute spinal cord injury with ghrelin, ibuprofen, C16, and ketogenic diet does not result in improved histologic or functional outcome. *J Neurosci Res* 2014;92(7):870–83. DOI: 10.1002/jnr.23372.
78. Carvalho M.O., Barros Filho T.E., Tebet M.A. Effects of methylprednisolone and ganglioside GM-1 on a spinal lesion: a functional analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63(3):375–80.
79. Liang Y., Ji J., Lin Y. et al. The ganglioside GM-1 inhibits bupivacaine-induced neurotoxicity in mouse neuroblastoma Neuro2a cells. *Cell Biochem Funct* 2016;34(6):455–62. DOI: 10.1002/cbf.3208.
80. Marcon R.M., Cristante A.F., de Barros Filho T.E. et al. Potentializing the effects of GM1 by hyperbaric oxygen therapy in acute experimental spinal cord lesion in rats. *Spinal Cord* 2010;48(11):808–13. DOI: 10.1038/sc.2010.37.
81. Zhai H.W., Gong Z.K., Sun J. et al. Ganglioside with nerve growth factor for the recovery of extremity function following spinal cord injury and somatosensory evoked potential. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(12):2282–6.
82. Hachem L.D., Mothe A.J., Tator C.H. Evaluation of the effects of riluzole on adult spinal cord-derived neural stem/progenitor cells in vitro and in vivo. *Int J Dev Neurosci* 2015;47(Pt B):140–6. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2015.08.007.
83. Lin C.W., Chen B., Huang K.L. et al. Inhibition of autophagy by estradiol promotes locomotor recovery after spinal cord injury in rats. *Neurosci Bull* 2016;32(2):137–44. DOI: 10.1007/s12264-016-0017-x.
84. Pannu R., Barbosa E., Singh A.K., Singh I. Attenuation of acute inflammatory response by atorvastatin after spinal cord injury in rats. *J Neurosci Res* 2005;79(3):340–50. DOI: 10.1002/jnr.20345.
85. Pannu R., Christie D.K., Barbosa E. et al. Post-trauma Lipitor treatment prevents endothelial dysfunction, facilitates neuroprotection, and promotes locomotor recovery following spinal cord injury. *J Neurochem* 2007;101(1):182–200. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04354.x.
86. Déry M.A., Rousseau G., Benderdour M., Beaumont E. Atorvastatin prevents early apoptosis after thoracic spinal cord contusion injury and promotes locomotion recovery. *Neurosci Lett* 2009;453(1):73–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.01.062.
87. Bohannon R.W., Smith M.B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67(2):206–7.

88. Gorio A., Gokmen N., Erbayraktar S. et al. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(14):9450–5. DOI: 10.1073/pnas.142287899.
89. Huang H., Fan S., Ji X. et al. Recombinant human erythropoietin protects against experimental spinal cord trauma injury by regulating expression of the proteins MKP-1 and p-ERK. *J Int Med Res* 2009;37(2):511–9. DOI: 10.1177/147323000903700227.
90. Bouhy D., Ghasemlou N., Lively S. et al. Inhibition of the Ca²⁺-dependent K⁺ channel, KCNN4/KCa3.1, improves tissue protection and locomotor recovery after spinal cord injury. *J Neurosci* 2011;31(45):16298–308. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0047-11.2011.
91. Nehrt A., Rodgers R., Shapiro S. et al. The critical role of voltage-dependent calcium channel in axonal repair following mechanical trauma. *Neuroscience* 2007;146(4):1504–12. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.015.
92. Shi R., Sun W. Potassium channel blockers as an effective treatment to restore impulse conduction in injured axons. *Neurosci Bull* 2011;27(1):36–44. DOI: 10.1007/s12264-011-1048-y.
93. Hawryluk G.W., Rowland J., Kwon B.K., Fehlings M.G. Protection and repair of the injured spinal cord: a review of completed, ongoing, and planned clinical trials for acute spinal cord injury. *Neurosurg Focus* 2008;25(5):E14. DOI: 10.3171/FOC.2008.25.11.E14.
94. Jia Y.F., Gao H.L., Ma L.J., Li J. Effect of nimodipine on rat spinal cord injury. *Genet Mol Res* 2015;14(1):1269–76. DOI: 10.4238/2015.February.13.5.
95. Yu Z., Yu P., Chen H., Geller H.M. et al. Targeted inhibition of KCa3.1 attenuates TGF- β -induced reactive astrogliosis through the Smad2/3 signaling pathway. *J Neurochem* 2014;130(1):41–9. DOI: 10.1111/jnc.12710.
96. Marino R.J., Ditunno J.F. Jr, Donovan W.H., Maynard F. Jr. Neurologic recovery after traumatic spinal cord injury: data from the Model Spinal Cord Injury Systems. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80(11):1391–6.
97. Bracken M.B., Shepard M.J., Holford T.R. et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow-up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. *J Neurosurg* 1998;89(5):699–706. DOI: 10.3171/jns.1998.89.5.0699.
98. Bracken M.B., Holford T.R. Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS 2. *J Neurosurg* 1993;79(4):500–7. DOI: 10.3171/jns.1993.79.4.0500.
99. Brackett N.L., Ibrahim E., Krassioukov A., Lynne C.M. Systemic naloxone infusion may trigger spasticity in patients with spinal cord injury: case series. *J Spinal Cord Med* 2007;30(3):272–5.
100. Lee J.Y., Kang S.R., Yune T.Y. Fluoxetine prevents oligodendrocyte cell death by inhibiting microglia activation after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2015;32(9):633–44. DOI: 10.1089/neu.2014.3527.
101. Lee B.A., Leiby B.E., Marino R.J. Neurological and functional recovery after thoracic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2016;39(1):67–76. DOI: 10.1179/2045772314Y.00000000280.
102. Scali M., Begenisic T., Mainardi M. et al. Fluoxetine treatment promotes functional recovery in a rat model of cervical spinal cord injury. *Sci Rep* 2013;3:221–7. DOI: 10.1038/srep02217.
103. Welling L.C., Welling M.S., Teixeira M.J., Figueiredo E.G. Fluoxetine and spinal cord injury: more pleiotropic effects? *World Neurosurg* 2016;86:17. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.12.013.
104. Haller M.J., Wasserfall C.H., McGrail K.M. et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(11):2041–6. DOI: 10.2337/dc09-0967.
105. Richards J.S., Bombardier C.H., Wilson C.S. et al. Efficacy of venlafaxine XR for the treatment of pain in patients with spinal cord injury and major depression: a randomized, controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96(4):680–9. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.11.024.

Вклад авторов

В.А. Смирнов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.А. Гринь: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

V.A. Smirnov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.A. Grin: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.А. Смирнов/V.A. Smirnov: <https://orcid.org/0000-0003-4096-1087>

А.А. Гринь/A.A. Grin: <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.