

РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ 2

В.А. Смирнов¹, А.А. Гринь^{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. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Владимир Александрович Смирнов vla_smirnov@mail.ru

Проблема лечения травматических повреждений спинного мозга — одна из наиболее сложных и актуальных для современной медицины. 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. Во 2-й части описаны методы регенеративной терапии неклочного происхождения и клеточной терапии.

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 2. Нейрохирургия 2019;21(3):83–92.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-83-92

Regenerative treatment of spinal cord injury. Literature review. Part 2

V.A. Smirnov¹, A.A. Grin^{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 2 describes the methods of non-cellular regenerative therapy and cell therapy.

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 2. Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2019;21(3):83–92.

МЕТОДЫ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Все описанные в 1-й части обзора методы лекарственной терапии, воздействующие на те или иные звенья патогенеза травмы спинного мозга (ТСМ), имеют невысокую эффективность [1, 2]. Многие из них по сути являются средствами симптоматической терапии

и могут применяться сугубо ограниченно. На сегодняшний день действительно эффективных методов патогенетической терапии травматических повреждений различных структур центральной нервной системы (ЦНС) (не только ТСМ, но и травм головного мозга (ТГМ) и ишемических повреждений) не существует.

Этот факт, а также крайняя социальная значимость проблемы лечения ТСМ диктуют необходимость поиска новых методов патогенетической терапии этих повреждений.

В последние несколько десятилетий научные представления о структуре и физиологии ЦНС изменились. Если ранее ЦНС считалась закрытой и стабильной системой, неспособной к восстановлению, то в середине 90-х годов появилась концепция так называемой нейропластичности [3–5]. Были открыты нейронные стволовые клетки, сохраняющиеся на протяжении всей жизни человека в определенных зонах головного и спинного мозга — субвентрикулярной зоне боковых желудочков головного мозга, гиппокампе и зубчатой извилине, эпендиме центрального спинномозгового канала [6–9]. Все это позволило ученым по-новому взглянуть на возможность восстановления структуры и функций элементов ЦНС и, соответственно, на возможность терапии травматических повреждений различных структур, в том числе и спинного мозга.

Учитывая феномен нейропластичности головного и спинного мозга и особенности патогенеза травматического процесса в спинном мозге, можно предполагать, что единственный способ воздействия практически на все звенья патогенеза ТГМ и ТСМ — применение методов регенеративной медицины. Во многих экспериментальных и даже некоторых клинических исследованиях было показано, что методы регенеративной медицины, применяемые вовремя и в правильных условиях, способны восстанавливать структуру и функции головного и спинного мозга при травматических, ишемических повреждениях и нейродегенеративных заболеваниях [2, 10–26]. Более того, именно благодаря регенеративной медицине пациенты могут получить то самое патогенетическое лечение, столь необходимое для них.

Сегодня в рамках регенеративной медицины исследована эффективность применения ростовых и нейротрофических факторов, генно-инженерной и клеточной терапии.

Подавление активности ингибиторов роста аксонов. В 1988 г. Р. Caroni и М.Е. Schwab впервые описали молекулы, содержащиеся в миелиновых оболочках и подавляющие рост аксонов как в центральной, так и в периферической нервной системе [27]. Одним из наиболее активных белков этого ряда был гликопротеин массой 250 кДа, позднее названный Nogo-A [28]. В конце 90-х годов исследователи, занимающиеся проблемой ТГМ и ТСМ, столкнулись с необходимостью подавления активности этой молекулы для стимуляции регенерации нервных волокон. Так были созданы антитела IN-1, блокирующие активность Nogo-A [29]. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что эффективное подавление активности этой молекулы способствует восстановлению двигательной функции конечностей у животных с ТСМ, стимулирует рост аксонов и регенерацию длинных кортикоспинальных

нисходящих двигательных волокон [27, 29, 30]. Позднее была разработана другая блокирующая активность Nogo-A молекула — NEP 1-40. В 2002 и 2003 гг. ряд авторов доказал эффективность применения NEP 1-40 при ТСМ у животных [31, 32]. Позднее проведено сравнение эффективности нескольких препаратов у более крупных животных, таких как обезьяны, и применение блокирующих антител оказалось значительно эффективнее [33, 34]. В 2013 г. было начато крупное клиническое исследование, финансируемое компанией Novartis, по применению блокирующих антител к Nogo-A у пациентов с контузией спинного мозга (номер исследования NCT00406016). Сейчас это исследование завершено, однако результаты пока не опубликованы.

Помимо вышеописанных средств подавления активности ингибиторов роста аксонов имеются данные о применении других препаратов и биологически активных молекул (растворимой формы NgR) [35], иммунизации экспериментальных животных рекомбинантными формами Nogo-66 и MAG (гликопротеином, ассоциированным с миелином) [36], рекомбинантной ДНК-вакциной [37].

Еще одной мишенью при стремлении воздействовать на рост аксонов становится биохимическая система Rho [38]. Молекула Rho играет важную роль в передаче сигналов от межклеточного матрикса к белкам цитоскелета нейронов [39]. Подавление активности Rho способствует полимеризации волокон актина и тем самым стимулирует восстановление и рост аксонов. Так, авторы одной из публикаций применили трансферазу С3 для подавления активности Rho [40]. При этом как *in vitro*, так и *in vivo* наблюдался активный рост аксонов [41]. В последующем эти результаты были воспроизведены в других исследованиях [42], но в некоторых работах были отрицательными [43]. Тем не менее терапевтическое действие ингибиторов Rho и селективных Rho-киназ, так же как и неселективных протеинкиназ, при ТСМ не вызывает сомнений. На основе этих данных в 2005 г. было инициировано клиническое исследование эффективности препарата Cethrin (одного из блокаторов Rho, созданного компанией BioAxone Therapeutics Inc.) при локальном введении в область ушиба спинного мозга. Каждому пациенту препарат вводили однократно при выполнении хирургической декомпрессии. При этом наблюдали умеренное улучшение двигательной функции нижних конечностей, однако было зарегистрировано множество побочных эффектов. В связи с этим исследование было прекращено досрочно [44].

Применение нейротрофических факторов. Ввиду сложности патогенеза ТГМ и ТСМ, для которого характерно одновременное протекание множества процессов вторичного повреждения, одним из средств, способных воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза, считаются трофические факторы, присутствующие в организме в естественных условиях

и играющие важную роль в росте, развитии и функционировании нервной ткани. Давно известно, что нейротрофические факторы (нейротрофины) в ЦНС образуются в течение всей жизни человека, однако их концентрация с возрастом значительно снижается [45]. Более того, если в различных отделах головного мозга, таких как гиппокамп, ольфакторная область или кора больших полушарий, секреция нейротрофинов сохраняется на достаточном уровне, то в спинном мозге концентрация этих важных молекул снижается до критического уровня. Именно поэтому доставка нейротрофических факторов в область повреждения особенно важна именно при ТСМ [46].

Каждый из нейротрофических факторов имеет свои особенности и область воздействия. Так, фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) стимулирует рост и регенерацию аксонов холинергических мотонейронов, первичных ноцицептивных аксонов и церулоспинальных норадренергических аксонов [47–49]. Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) способствует регенерации рафеспинальных, руброспинальных и ретикулоспинальных моторных волокон, а также проприоцептивных чувствительных волокон [50–52]. Нейротрофин-3 (neurotrophin-3, NT3) по своему действию напоминает BDNF, однако воздействует также на кортикоспинальный тракт [53]. В ряде исследований было продемонстрировано, что многие из нейротрофических факторов, например NT3, NGF и глиальный нейротрофический фактор (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF), способствуют восстановлению поврежденных аксонов спинного мозга, а также их прорастанию в нервной ткани и образованию синапсов [54, 55]. Некоторые другие факторы роста, такие как фактор роста фибробластов (bFGF), эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и GDNF, также имеют эффективность при ТСМ, но она оказалась ниже, чем у истинных нейронных трофических факторов [56–59]. Тем не менее в большинстве исследований улучшение показателей при введении трофических факторов подтверждалось преимущественно гистологическими методами, тогда как функциональное восстановление описывалось как умеренное. Кроме того, крайне мало публикаций посвящено сравнению различных методов введения этих факторов, хотя они особенно важны в условиях нарушенного кровообращения в области травмы или в хронической стадии травматической болезни.

Многие авторы пытались сравнивать эффективность различных сочетаний нейротрофических факторов [50, 51, 55]. При этом в разных работах были получены отличающиеся, а зачастую и противоречащие результаты. Однако большинство исследователей сходится в одном: применение любых сочетаний ростовых и трофических факторов оказывается менее эффективным, чем клеточная терапия.

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА

В последние годы представления о механизмах терапевтического действия различных стволовых (в том числе прогениторных) клеток при различных патологиях нервной системы обновлялись несколько раз. Если ранее считалось, что клеточная терапия обладает терапевтическим эффектом исключительно благодаря возможности превращения стволовых клеток в те или иные клетки и ткани, то современная концепция гораздо сложнее и учитывает множество факторов. В основе потенциального терапевтического действия стволовых и прогениторных клеток при повреждениях и заболеваниях нервной системы, согласно современным общепринятым представлениям, лежат следующие механизмы:

- 1) паракринное действие, обеспечиваемое секрецией различных трофических и протективных факторов, которые обеспечивают выживание и сохранение клеток и волокон, а также их регенерацию и репарацию;
- 2) активация эндогенных стволовых и прогениторных клеток тех тканей, на которые воздействуют введенные клетки (в случае ЦНС, к примеру, речь идет об эндогенных тканеспецифичных нейронных стволовых клетках, располагающихся в субвентрикулярной зоне боковых желудочков головного мозга, гиппокампе и зубчатой извилине, ольфакторной области и эпендиме центрального спинномозгового канала);
- 3) нейрорегенеративное и нейрорепаративное действие, обеспечиваемое как определенными трофическими и протективными факторами, так и прямым воздействием стволовых клеток на поврежденные элементы тканей (например, прямое подавление апоптоза нейронов или воздействие на внутриклеточную теломеразу);
- 4) противовоспалительное действие — подавление инфильтрации поврежденной нервной ткани иммунными клетками, активации микроглии и формирования фиброзно-астроглиального рубца (этот тип действия наиболее свойственен стволовым клеткам мезенхимального происхождения);
- 5) ангиогенный эффект (стимуляция пролиферации сосудистого эндотелия, формирования сосудов микроциркуляторного русла *de novo* и улучшение кровоснабжения в области повреждения или заболевания);
- 6) прямая дифференцировка стволовых и прогениторных клеток в клеточные элементы поврежденной ткани [1, 51, 60–62].

Все описанные механизмы терапевтического действия свойственны всем типам стволовых клеток, но у каждого типа клеток те или иные свойства преобладают. Необходимо отметить, что, ввиду сложности патогенеза ТГМ и ТСМ, стволовые и прогениторные

клетки, оказывая все описанные выше эффекты, способны в той или иной степени воздействовать на все звенья патогенеза травматической болезни, в отличие от фармакологических и иных способов лечения [2, 62–64].

На данный момент описаны попытки применения всех известных видов стволовых и прогениторных клеток — эмбриональных, нейронных, мезенхимальных, гемопоэтических стволовых клеток, клеток ольфакторного эпителия, шванновских клеток, индуцированных плюрипотентных клеток и, что особенно важно для данного обзора, стволовых и прогениторных клеток пуповинно-плацентарной крови.

ТЕРАПИЯ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ СТВОЛОВЫХ И ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) человека — плюрипотентные стволовые клетки внутренней выстилки ранней бластоцисты. *In vitro* они способны активно пролиферировать в течение длительного времени и в определенных условиях дифференцироваться практически в любые типы клеток, включая клетки нейронного и глиального происхождения [65]. Именно поэтому некоторые исследователи рассматривают ЭСК как источник клеточного материала для лечения различных патологий ЦНС, в том числе и ТСМ.

Многие авторы, такие как N.W. Dunham и соавт. (1957) [66], S. Erceg и соавт. (2010) [67], G.E. Gil и соавт. (2009) [68], S. Liu и соавт. (2000) [69], G.I. Nistor и соавт. (2005) [70] и др., в своих исследованиях на животных моделях ТСМ описали возможность дифференцировки ЭСК человека в нейронные предшественники и сами нейроны, а также предшественники всех клеток глиального ряда. В исследованиях *in vitro* тех же авторов ЭСК человека в соответствующих условиях легко превращались в предшественники мотонейронов (motoneuron progenitors) и олигодендроцитов (oligodendrocyte progenitor cells) [70, 71]. При этом полученные клетки-предшественники эффективно развивались, созревали и были способны выполнять нормальные функции нейронов (например, образование аксонов, синаптических связей между клетками и формирование мембранного потенциала) и олигодендроцитов (секреция миелина). Более того, на модели ушиба спинного мозга было показано, что при трансплантации эти клетки выживают в условиях организма реципиента в течение длительного времени, сохраняются как в белом, так и в сером веществе спинного мозга, активно дифференцируются и образуют полноценные миелинизированные аксоны и в конечном счете способствуют восстановлению двигательной и чувствительной функций задних конечностей травмированных животных [13].

Что интересно, эффективность применения нейронных прогениторных клеток, полученных из ЭСК,

зависит от того, на какой стадии развития нейронов вводятся клетки-предшественники. Так, G. Kumagai и соавт. (2009) показали, что при введении вторичных нейросфер (secondary neurosphere), образующихся из ЭСК, животным с ТСМ наблюдается восстановление двигательной функции, рост аксонов, их ремиелинизация и активный ангиогенез, тогда как при трансплантации первичных нейросфер (primary neurosphere) эти эффекты отсутствуют [72]. Это свидетельствует о том, что на более поздних стадиях развития нейронные прогениторные клетки оказывают заметное паракринное действие.

H.S. Keirstead и соавт. (2005) использовали ЭСК для получения исключительно предшественников олигодендроцитов человека, способных дифференцироваться в полноценные олигодендроциты *in vitro* и *in vivo* [13]. При трансплантации мышам с ушибом спинного мозга вводимые клетки мигрировали в область повреждения и дифференцировались в олигодендроциты. При этом у животных наблюдалось восстановление двигательной функции задних конечностей по шкале Basso—Beattie—Bresnahan. Важно, что в данном случае функциональное восстановление было связано с активной ремиелинизацией поврежденных волокон спинного мозга; а у животных со среднетяжелой травмой, у которых, по данным гистологического исследования, отсутствовала существенная демиелинизация в зоне повреждения нервной ткани, эффект от введения предшественников олигодендроцитов не наблюдался [11–13].

На протяжении долгого времени считалось, что полный разрыв спинного мозга и животная модель подобной травмы (резекционная модель ТСМ) не подразумевают возможности сохранения части волокон и, соответственно, даже минимальной вероятности спонтанного восстановления функций. Однако в 2010 г. было продемонстрировано, что при введении недифференцированных ЭСК человека в раннем периоде резекционной ТСМ они способны активно мигрировать в область повреждения, встраиваться в существующую структуру нервной системы и способствовать восстановлению проведения нервного сигнала [66]. При этом авторы связывают механизм терапевтического действия клеток не только с их прямой дифференцировкой, но и с иммуномодулирующими свойствами, а также паракринным и нейропротективным действием получаемых клеток-предшественников. Этот вывод оспаривается другими учеными [73, 74].

Эффективность применения нативных, т. е. необработанных, эмбриональных клеток также получила подтверждение в ряде исследований. Например, D. Bottai и соавт. (2010) установили, что внутривенное введение недифференцированных ЭСК человека животным с ушибом спинного мозга способствует значительному восстановлению двигательной функции задних конечностей по сравнению с контрольной

группой (которой вводили физиологический раствор) [10]. У экспериментальных животных наблюдали также практически полное отсутствие макрофагальной и нейтрофильной инфильтрации в зоне повреждения, что свидетельствует об активном иммуносупрессивном действии ЭСК.

Таким образом, судя по результатам множества доклинических исследований, ЭСК, обладая способностью к дифференцировке почти в любые клетки организма, имеют эффективность в лечении ТСМ. Тем не менее на текущий момент применение любых клеток эмбрионального происхождения в эксперименте, а тем более в клинической практике значительно ограничено. Это связано в первую очередь с вопросом безопасности ЭСК. В настоящее время ни в одном исследовании безопасность применения ЭСК полностью не доказана [2, 14, 21, 75]. При этом основной опасностью считается нестабильность генетического материала эмбриональных клеток и возможность их превращения в раковые клетки, т. е. развития тератом [75]. Причина такого осложнения — крайне высокая способность ЭСК к пролиферации и дифференцировке. Эти процессы, как оказалось, крайне сложно контролировать, а цена ошибки в данном случае велика: развитие злокачественных новообразований является одним из наиболее опасных осложнений. Именно поэтому о безопасном применении эмбриональных клеток в клинической медицине нельзя говорить до тех пор, пока не будут разработаны методы тотального контроля деления клеток и предотвращения их малигнизации [76, 77].

Использование ЭСК в лечении ТСМ невозможно и по этическим соображениям. Источники эмбриональных клеток сегодня — абортный материал либо искусственно выращенные зародыши. В современном обществе оба этих способа получения ЭСК считаются неприемлемыми [2, 14, 26].

Наконец, еще одна проблема применения ЭСК в терапии связана с необходимостью их культивирования. Независимо от того, какой из способов получения эмбриональных клеток используют, их количество заведомо недостаточно для проведения терапии (даже у экспериментальных животных, а тем более у пациентов). Их культивирование проблематично, так как в большинстве случаев требует применения специальных сред животного происхождения. Если в эксперименте это не является препятствием для дальнейшего введения клеток в организм реципиента, то в клинической медицине использование таких клеток категорически запрещено [15, 72, 76]. Более того, применение нескольких образцов ЭСК для проведения терапии, т. е. создание гетерогенной популяции клеток, также не является выходом из ситуации, так как тоже значительно повышает риск малигнизации клеточного трансплантата и развития опухолей [76].

Тем не менее в нескольких работах было продемонстрировано, что искусственное пролонгирование процесса дифференцировки ЭСК, подавление механизмов активации клеточной пролиферации и использование чистых гомогенных клеточных линий позволяет в определенной степени снизить вероятность развития тератом [63, 67, 69]. Благодаря этому группа исследователей получила разрешение на проведение клинических исследований по применению ЭСК при ТСМ. Исследование GRNOPC1 компании Geron проводилось с целью подтверждения безопасности применения эмбриональных клеток при ТСМ. Авторы использовали ЭСК для получения предшественников олигодендроцитов, которые в последующем вводили в спинной мозг пациентов с ТСМ. Данное исследование несколько раз останавливали в связи с временными запретами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), однако в конечном счете с 2010 г. по ноябрь 2011 г. более чем у 20 пациентов с ушибами спинного мозга на уровне позвонков Th₃—Th₁₀ тяжелой степени (с неврологическим дефицитом степени А по классификации Американской ассоциации спинальной травмы (American Spine Injury Association)) было проведено лечение с применением ЭСК. К сожалению, в 2011 г. исследование было прекращено по экономическим соображениям, однако в 2013 г. были опубликованы обнадеживающие результаты. Развитие тератом не было зарегистрировано ни у одного пациента [78–80].

В настоящее время данное направление активно развивается. Однако вопрос о возможности применения ЭСК в клинической медицине остается открытым и требует большого количества новых исследований.

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки. Один из способов решения этических проблем при использовании ЭСК был предложен в 2006 г. исследовательской группой К. Takahashi и соавт. [81]. Они обнаружили возможность перепрограммирования соматических клеток организма и их дедифференцировки до уровня плюрипотентных стволовых клеток. Данные клетки в последующем были названы индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками (induced pluripotent stem cells, ИПСК). Получаемые в большинстве случаев из фибробластов кожи с помощью ряда транскрипционных факторов (SOX2, OCT4 и KLF4) и протоонкогена с-MYC либо сочетания факторов OCT4, SOX2, Nanog и Lin28, ИПСК обладают нормальным кариотипом, в них активно экспрессируется ген теломеразы и, самое главное, они соответствуют ЭСК по морфологии, маркерам, пролиферативной активности и дифференцировочному потенциалу. Как и ЭСК, они способны дифференцироваться практически в любые типы клеток, в том числе в нейроны, глиальные клетки и нейронные стволовые клетки. Таким образом, ИПСК, являясь аналогом ЭСК,

позволяют избежать применения абортного материала и других этических проблем [15, 25, 26, 81].

Однако вторая проблема ЭСК — опасность развития тератом — в случае ИПСК также не решена. Индуцированные клетки в ряде случаев вели себя еще более непредсказуемо в плане пролиферации и развития, что, вероятно, связано с вмешательством в генетический материал соматических клеток для их дедифференцировки [25, 81]. Кроме того, получение ИПСК, а точнее доставка генов в геном используемых фибробластов, осуществляется специальными вирусными векторами. На сегодняшний день разработаны альтернативные методы получения ИПСК без использования вирусных векторов, такие как применение химических соединений и так называемых малых молекул [82], белков [83], вирусов, не интегрируемых в геном, со способностью к самоуничтожению [84] и прямое «таргетное» воздействие на геном клеток [85]. Однако данные методы пока несовершенны, тогда как применение классических вирусов является непреодолимым препятствием для лечения людей. Поэтому применение ИПСК в клинической медицине на сегодняшний день не разрешено ни в одной из цивилизованных стран.

Тем не менее исследования индуцированных клеток не стоят на месте. В ряде работ была показана и доказана эффективность применения ИПСК при ТСМ у животных моделей. В условиях *in vitro* индуцированные клетки доказали способность к дифференцировке в нейронные прогениторные клетки (neural progenitor cells), предшественники олигодендроцитов, мотонейроны, астроциты и так называемые клетки нервного гребня (neural crest cells) [22, 86–92].

Нейронные клетки-предшественники, получаемые как из ИПСК, так и из ЭСК, обладают ограниченным терапевтическим потенциалом при ТСМ. В нескольких исследованиях на моделях контузионной ТСМ у грызунов и приматов было продемонстрировано, что нейронные прогениторные клетки в условиях *in vivo* дифференцируются в нейроны и клетки глии, способствуют восстановлению поврежденных аксонов и их ремиелинизации, стимулируют выживание поврежденных нейронов и в конечном счете способствуют восстановлению двигательной и чувствительной функций конечностей [87, 89–91, 93, 94]. В настоящее время на основе полученных результатов разрабатывают протокол клинического исследования, организуемого медицинским центром Университета Киото (Kyoto University) под руководством S. Yamanaka и H. Okano.

Группа исследователей, возглавляемая H. Okano, в серии экспериментальных работ использовала ИПСК животного происхождения. При этом авторы доказали онкологическую безопасность полученных клеток путем их введения мышам с отсутствием иммунитета, у которых моделировали ТСМ на уровне позвонка Th₁₀, через 9 дней после травмы. Было пока-

зано, что выживаемость введенных клеток не превышает 20 %, причем 30 % этих клеток дифференцируются в нейроны, 50 % — в астроциты и 15 % — в олигодендроциты. Ни у одного животного не было зарегистрировано развитие тератом. Что важно, у всех животных наблюдали восстановление двигательной функции конечностей на 30 % по сравнению с контрольной группой. В последующем авторы получили аналогичные результаты применения ИПСК, полученных из фибробластов человека [95, 96]. В 2012 г. результаты были воспроизведены в исследовании Y. Fujimoto и соавт. (2012), использовавших ИПСК при ТСМ у крыс на уровне позвонка Th₉. Важно, что полученные нейроны были способны образовывать между собой синаптические контакты, что считается одним из основных показателей функциональной полноценности нейронов [86].

Некоторые исследователи, например S.E. Nutt и соавт. (2013), N. Romanyuk и соавт. (2015) и M.H. Tuszynski и соавт. (2014) в своих работах показали, что для ИПСК, полученных из фибробластов человека, оптимальным временем введения является острый период травматического процесса (т.е. первые 2 нед после травмы), а в дальнейшем эффективность клеточной терапии значительно снижается [88, 90, 91].

Некоторые авторы полагают, что терапевтическое действие получаемых из индуцированных клеток нейронных клеток-предшественников (нейронных прогениторных клеток) во многом обусловлено возможностью ремиелинизации поврежденных аксонов. В этом аспекте применение недифференцированных клеток-предшественников олигодендроцитов может оказаться более эффективным. На данный момент, к сожалению, проведены лишь единичные некрупные исследования по применению предшественников олигодендроцитов, полученных из ИПСК, у животных, а клинических исследований, даже пилотных, не проводилось вообще [97–103]. Однако, если судить по результатам применения предшественников олигодендроцитов, получаемых из ЭСК, этот подход может быть эффективным. В 2013 г. компания Asterias Biotherapeutics Inc., учтя ошибки компании Geron и приобретя права на технологию использования предшественников олигодендроцитов, получила разрешение FDA на проведение ограниченного клинического исследования эффективности предшественников олигодендроцитов, развивающихся из ИПСК, при ТСМ в верхнешейном отделе [104]. В настоящее время это исследование еще не запущено.

Хорошие результаты были получены и при использовании других дериватов ИПСК, таких как мотонейроны [105–107], клетки нервного гребня или астроциты. К примеру, введение в область ушиба спинного мозга полученных из ИПСК астроцитов существенно не влияло на двигательную активность животных, однако способствовало восстановлению тактильной

и температурной чувствительности конечностей [108, 109]. В свою очередь, клетки нервного гребня, развигивающиеся из ИПСК, в условиях *in vitro* могут дифференцироваться в нейроны и шванновские клетки, введение которых в поврежденный спинной мозг также способствует функциональному улучшению [110, 111].

Таким образом, применение ИПСК сегодня является сугубо экспериментальным методом, который, тем не менее, в ряде доклинических исследований показал свою эффективность при ТСМ. Необходимо отметить, что как ЭСК, так и ИПСК, обладающие преимущественно дифференцировочной активностью, требуют локального применения, т. е. введения непосредственно в ткань поврежденного спинного мозга. Системное введение таких клеток (внутривенное, внутриартери-

альное, а также введение в ликвор) никогда ранее не изучалось. В целом можно утверждать, что применение ИПСК — потенциально высокоэффективный метод терапии ТГМ и ТСМ, не связанный с этически сомнительными технологиями наподобие ЭСК. Однако на сегодняшний день этот метод является сугубо экспериментальным и требует подтверждения эффективности и безопасности путем доклинических и клинических исследований.

В следующих частях обзора будет представлен анализ научной литературы, посвященной применению при ТСМ иных видов стволовых клеток (нейронных, мезенхимальных, шванновских клеток, клеток олифакторного эпителия), а также клеток пуповинно-плацентарной крови.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Cramer S.C., Lastra L., Lacourse M.G., Cohen M.J. Brain motor system function after chronic, complete spinal cord injury. *Brain* 2005;128(Pt 12):2941–50. DOI: 10.1093/brain/awh648.
4. Jain N., Catania K.C., Kaas J.H. Deactivation and reactivation of somatosensory cortex after dorsal spinal cord injury. *Nature* 1997;386(6624):495–8. DOI: 10.1038/386495a0.
5. Levy W.J. Jr, Amassian V.E., Traad M., Cadwell J. Focal magnetic coil stimulation reveals motor cortical system reorganized in humans after traumatic quadriplegia. *Brain Res* 1990;510(1):130–4. DOI: 10.1016/0006-8993(90)90738-w.
6. Cristante A.F., Barros-Filho T.E., Tatsui N. et al. Stem cells in the treatment of chronic spinal cord injury: evaluation of somatosensitive evoked potentials in 39 patients. *Spinal Cord* 2009;47(10):733–8. DOI: 10.1038/sc.2009.24.
7. Gage F.H., Coates P.W., Palmer T.D. et al. Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(25):11879–83. DOI: 10.1073/pnas.92.25.11879.
8. Gage F.H. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000;287(5457):1433–8. DOI: 10.1126/science.287.5457.1433.
9. Potten C.S., Loeffler M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. *Development* 1990;110(4):1001–20.
10. Bottai D., Cigognini D., Madaschi L. Embryonic stem cells promote motor recovery and affect inflammatory cell infiltration in spinal cord injured mice. *Exp Neurol* 2010;223(2):452–63. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.01.010.
11. Cloutier F., Siegenthaler M.M., Nistor G., Keirstead H.S. Transplantation of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors into rat spinal cord injuries does not cause harm. *Regen Med* 2006;1(4):469–79. DOI: 10.2217/17460751.1.4.469.
12. Faulkner J., Keirstead H.S. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors for the treatment of spinal cord injury. *Transpl Immunol* 2005;15(2):131–42. DOI: 10.1016/j.trim.2005.09.007.
13. Keirstead H.S., Nistor G., Bernal G. et al. Human embryonic stem cell derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J Neurosci* 2005;25(19):4694–705. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0311-05.2005.
14. Leavitt A.D., Hamlett I. Homologous recombination in human embryonic stem cells: a tool for advancing cell therapy and understanding and treating human disease. *Clin Transl Sci* 2011;4(4):298–305. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2011.00281.x.
15. Miura K., Okada Y., Aoi T. Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. *Nat Biotechnol* 2009;27(8):743–5. DOI: 10.1038/nbt.1554.
16. Muheremu A., Peng J., Ao Q. Stem cell based therapies for spinal cord injury. *Tissue Cell* 2016;48(4):328–33. DOI: 10.1016/j.tice.2016.05.008.
17. Nguyen L.T., Nguyen A.T., Vu C.D. et al. Outcomes of autologous bone marrow mononuclear cells for cerebral palsy: an open label uncontrolled clinical trial. *BMC Pediatr* 2017;17(1):104. DOI: 10.1186/s12887-017-0859-z.
18. Parish C.L., Thompson L.H. Developing stem cell-based therapies for neural repair. *Front Cell Neurosci* 2013;7:198. DOI: 10.3389/fncel.2013.00198.
19. 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.
20. Pittenger M.F., Mosca J.D., McIntosh K.R. Human mesenchymal stem cells: progenitor cells for cartilage, bone, fat and stroma. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000;251:3–11.
21. Puri M.C., Nagy A. Concise review: embryonic stem cells *versus* induced pluripotent stem cells: the game is on. *Stem Cells* 2012;30(1):10–4. DOI: 10.1002/stem.788.
22. Salewski R.P., Buttigieg J., Mitchell R.A. et al. The generation of definitive neural stem cells from PiggyBac transposon-induced pluripotent stem cells can be enhanced by induction of the NOTCH signaling pathway. *Stem Cells Dev* 2013;22(3):383–96. DOI: 10.1089/scd.2012.0218.
23. Saporta S., Kim J.J., Willing A.E. et al. Human umbilical cord blood stem cells infusion in spinal cord injury: engraftment and beneficial influence on behavior. *J Hematother Stem Cell Res* 2003;12(3):271–8. DOI: 10.1089/152581603322023007.
24. Sun T., Ma Q.H. Repairing neural injuries using human umbilical cord blood. *Mol Neurobiol* 2013;47(3):938–45. DOI: 10.1007/s12035-012-8388-0.
25. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126(4):663–76. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024.

26. Tsuji O., Miura K., Fujiyoshi K. et al. Cell therapy for spinal cord injury by neural stem/progenitor cells derived from iPS/ES cells. *Neurotherapeutics* 2011;8(4):668–76.
27. Caroni P., Schwab M.E. Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonpermissive substrate properties of CNS white matter. *Neuron* 1988;1(1):85–96.
28. Caroni P., Schwab M.E. Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. *J Cell Biol* 1988;106(4):1281–8. DOI: 10.1083/jcb.106.4.1281.
29. Bregman B.S., Kunkel-Bagden E., Schnell L. et al. Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. *Nature* 1995;378(6556):498–501. DOI: 10.1038/378498a0.
30. Schnell L., Schwab M.E. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. *Nature* 1990;343(6255):269–72. DOI: 10.1038/343269a0.
31. GrandPré T., Li S., Strittmatter S.M. Nogo-66 receptor antagonist peptide promotes axonal regeneration. *Nature* 2002;417(6888):547–51. DOI: 10.1038/417547a.
32. Li S., Strittmatter S.M. Delayed systemic Nogo-66 receptor antagonist promotes recovery from spinal cord injury. *J Neurosci* 2003;23(10):4219–27.
33. Fouad K., Klusman I., Schwab M.E. Regenerating corticospinal fibers in the Marmoset (*Callithrix jacchus*) after spinal cord lesion and treatment with the anti-Nogo-A antibody IN-1. *Eur J Neurosci* 2004;20(9):2479–82. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03716.x.
34. Steward O., Sharp K., Yee K.M., Hofstadter M. A re-assessment of the effects of Nogo-66 receptor antagonist on regenerative growth of axons and locomotor recovery after spinal cord injury in mice. *Exp Neurol* 2008;209(2):446–68. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.12.010.
35. Li S., Liu B.P., Budel S. et al. Blockade of Nogo-66, myelin-associated glycoprotein, and oligodendrocyte myelin glycoprotein by soluble Nogo-66 receptor promotes axonal sprouting and recovery after spinal injury. *J Neurosci* 2004;24(46):10511–20. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2828-04.2004.
36. Shin J.C., Kim K.N., Yoo J. et al. Clinical trial of human fetal brain-derived neural stem/progenitor cell transplantation in patients with traumatic cervical spinal cord injury. *Neural Plast* 2015; 2015:630932. DOI: 10.1155/2015/630932.
37. Xu G., Nie D.-Y., Chen J.-T. et al. Recombinant DNA vaccine encoding multiple domains related to inhibition of neurite outgrowth: a potential strategy for axonal regeneration. *J Neurochem* 2004;91(4):1018–23. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02803.x.
38. Dickson B.J. Rho GTPases in growth cone guidance. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11(1):103–10.
39. Song H., Poo M. The cell biology of neuronal navigation. *Nat Cell Biol* 2001;3(3):E81–8. DOI: 10.1038/35060164.
40. Jalink K., van Corven E.J., Hengeveld T. et al. Inhibition of lysophosphatidate- and thrombin-induced neurite retraction and neuronal cell rounding by ADP ribosylation of the small GTP-binding protein Rho. *J Cell Biol* 1994;126(3):801–10. DOI: 10.1083/jcb.126.3.801.
41. Dergham P., Ellezam B., Essagian C. et al. Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair. *J Neurosci* 2002;22(15):6570–7. DOI: 20026637.
42. Boato F., Hendrix S., Huelsenbeck S.C. et al. C3 peptide enhances recovery from spinal cord injury by improved regenerative growth of descending fiber tracts. *J Cell Sci* 2010;123(Pt 10):1652–62. DOI: 10.1242/jcs.066050.
43. Fournier A.E., Takizawa B.T., Strittmatter S.M. Rho kinase inhibition enhances axonal regeneration in the injured CNS. *J Neurosci* 2003;23(4):1416–23.
44. Fehlings M.G., Theodore N., Harrop J. et al. A phase I/IIa clinical trial of a recombinant Rho protein antagonist in acute spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011;28(5):787–96. DOI: 10.1089/neu.2011.1765.
45. Maisonnier P.C., Belluscio L., Friedman B. et al. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron* 1990;5(4):501–9.
46. Costigan M., Befort K., Karchewski L. et al. Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. *BMC Neurosci* 2002;3:16.
47. Granger C.V., Albrecht G.L., Hamilton B.B. Outcome of comprehensive medical rehabilitation: measurement by PULSES profile and the Barthel Index. *Arch Phys Med Rehabil* 1979;60(4):145–54.
48. Tuszynski M.H., Peterson D.A., Ray J. et al. Fibroblasts genetically modified to produce nerve growth factor induce robust neurite ingrowth after grafting to the spinal cord. *Exp Neurol* 1994;126(1):1–14. DOI: 10.1006/exnr.1994.1037.
49. Tuszynski M.H., Gabriel K., Gage F.H. et al. Nerve growth factor delivery by gene transfer induces differential outgrowth of sensory, motor, and noradrenergic neurites after adult spinal cord injury. *Exp Neurol* 1996;137(1):157–73. DOI: 10.1006/exnr.1996.0016.
50. Bregman B.S., McAttee M., Dai H.N., Kuhn P.L. Neurotrophic factors increase axonal growth after spinal cord injury and transplantation in the adult rat. *Exp Neurol* 1997;148(2):475–94. DOI: 10.1006/exnr.1997.6705.
51. Kwon B.K., Soril L.J., Bacon M. et al. Demonstrating efficacy in preclinical studies of cellular therapies for spinal cord injury – how much is enough? *Exp Neurol* 2013;248:30–44. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.05.012.
52. Liu Y., Kim D., Himes B.T. et al. Transplants of fibroblasts genetically modified to express BDNF promote regeneration of adult rat rubrospinal axons and recovery of forelimb function. *J Neurosci* 1999;19(11):4370–87.
53. Tuszynski M.H., Grill R., Jones L.L. et al. NT-3 gene delivery elicits growth of chronically injured corticospinal axons and modestly improves functional deficits after chronic scar resection. *Exp Neurol* 2003;181(1):47–56. DOI: 10.1016/s0014-4886(02)00055-9.
54. Bradbury E.J., Khemani S., Von R. et al. NT-3 promotes growth of lesioned adult rat sensory axons ascending in the dorsal columns of the spinal cord. *Eur J Neurosci* 1999;11(11):3873–83.
55. Ramer M.S., Priestley J.V., McMahon S.B. Functional regeneration of sensory axons into the adult spinal cord. *Nature* 2000;403(6767):312–6. DOI: 10.1038/35002084.
56. Blesch A., Tuszynski M.H. Cellular GDNF delivery promotes growth of motor and dorsal column sensory axons after partial and complete spinal cord transections and induces remyelination. *J Comp Neurol* 2003;467(3):403–17. DOI: 10.1002/cne.10934.
57. Facchiano F., Fernandez E., Mancarella S. et al. Promotion of regeneration of corticospinal tract axons in rats with recombinant vascular endothelial growth factor alone and combined with adenovirus coding for this factor. *J Neurosurg* 2002;97(1):161–8. DOI: 10.3171/jns.2002.97.1.0161.
58. Kasai M., Jikoh T., Fukumitsu H., Furukawa S. FGF-2-responsive and spinal cord-resident cells improve locomotor function after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2014;31(18):1584–98. DOI: 10.1089/neu.2009.1108.
59. Adeeb N., Hose N., Tubbs R.S., Mortazavi M.M. Stem cell therapy for spinal cord injury: cellular options. *Austin J Cerebrovasc Dis Stroke* 2014;1(3):1012.
60. Li J., Lepski G. Cell transplantation for spinal cord injury: a systematic review. *Biomed Res Int* 2013;2013:786475. DOI: 10.1155/2013/786475.
61. Nakamura M., Nagoshi N., Fujiyoshi K. et al. Regenerative medicine for spinal cord injury: current status and open issues. *Inflamm Regen* 2009;29(3):198–203.
62. Willerth S.M., Sakiyama-Elbert S.E. Cell therapy for spinal cord regeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60(2):263–76. DOI: 10.1016/j.addr.2007.08.028.
63. Váquero J., Zurita M., Rico M.A. et al. An approach to personalized cell therapy

- in chronic complete paraplegia: The Puerta de Hierro phase I/II clinical trial. *Cytotherapy* 2016;18(8):1025–36. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.05.003.
64. Young W. Spinal cord regeneration. *Cell Transplant* 2014;23(4–5):573–611. DOI: 10.3727/096368914X678427.
 65. Conley B.J., Young J.C., Trounson A.O., Mollard R. Derivation, propagation and differentiation of human embryonic stem cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(4):555–67. DOI: 10.1016/j.biocel.2003.07.003.
 66. Dunham N.W., Miya T.S. A note on a simple apparatus for detecting a neurological deficit in rats and mice. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc* 1957;46(3):208–9.
 67. Erceg S., Ronaghi M., Oria M. et al. Transplanted oligodendrocytes and motoneuron progenitors generated from human embryonic stem cells promote locomotor recovery after spinal cord transection. *Stem Cells* 2010;28(9):1541–9. DOI: 10.1002/stem.489.
 68. 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.
 69. Liu S., Qu Y., Stewart T.J. et al. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(11):6126–31.
 70. Nistor G.I., Totoiu M.O., Haque N. et al. Human embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes in high purity and myelinate after spinal cord transplantation. *Glia* 2005;49(3):385–96. DOI: 10.1002/glia.20127.
 71. McDonald J.W., Liu X.-Z., Qu Y. et al. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med* 1999;5(12):1410–2. DOI: 10.1038/70986.
 72. Kumagai G., Okada Y., Yamane J. et al. Roles of ES cell-derived gliogenic neural stem/progenitor cells in functional recovery after spinal cord injury. *PLoS One* 2009;4(11):e7706. DOI: 10.1371/journal.pone.0007706.
 73. Medalha C.C., Jin Y., Yamagami T. et al. Transplanting neural progenitors into a complete transection model of spinal cord injury. *J Neurosci Res* 2014;92(5):607–18. DOI: 10.1002/jnr.23340.
 74. Zhang W., Fang X., Zhang C. et al. Transplantation of embryonic spinal cord neurons to the injured distal nerve promotes axonal regeneration after delayed nerve repair. *Eur J Neurosci* 2017;45(6):750–62. DOI: 10.1111/ejn.13495.
 75. Li J.-Y., Christophersen N.S., Hall V. et al. Critical issues of clinical human embryonic stem cell therapy for brain repair. *Trends Neurosci* 2008;31(3):146–53. DOI: 10.1016/j.tins.2007.12.001.
 76. Brederlau A., Correia A.S., Anisimov S.V. et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cells to a rat model of Parkinson's disease: effect of *in vitro* differentiation on graft survival and teratoma formation. *Stem Cells* 2006;24(6):1433–40. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0393.
 77. Chambers S.M., Fasano C., Papapetrou E.P. et al. Highly efficient neural conversion of human ES and iPS cells by dual inhibition of SMAD signaling. *Nat Biotechnol* 2009;27(3):275–80. DOI: 10.1038/nbt.1529.
 78. Chapman A.R., Scala C.C. Evaluating the first-in-human clinical trial of a human embryonic stem cell-based therapy. *Kennedy Inst Ethics J* 2012;22(3):243–61.
 79. Priest C.A., Manley N.C., Denham J. et al. Preclinical safety of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors supporting clinical trials in spinal cord injury. *Regen Med* 2015;10(8):939–58. DOI: 10.2217/rme.15.57.
 80. Scott C.T., Magnus D. Wrongful termination: lessons from the Geron clinical trial. *Stem Cells Transl Med* 2014;3(12):1398–401. DOI: 10.5966/sctm.2014-0147.
 81. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131(5):861–72. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
 82. Huangfu D., Maehr R., Guo W. et al. Induction of pluripotent stem cells by defined factors is greatly improved by small-molecule compounds. *Nat Biotechnol* 2008;26(7):795–7. DOI: 10.1038/nbt1418.
 83. Kim J.B., Sebastiano V., Wu G. et al. Oct4-induced pluripotency in adult neural stem cells. *Cell* 2009;136(3):411–9. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.023.
 84. Smith R.R., Shum-Siu A., Baltzley R. et al. Effects of swimming on functional recovery after incomplete spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma* 2006;23(6):908–19. DOI: 10.1089/neu.2006.23.908.
 85. Yu J., Hu K., Smuga-Otto K. et al. Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences. *Science* 2009;324(5928):797–801. DOI: 10.1126/science.1172482.
 86. Fujimoto Y., Abematsu M., Falk A. et al. Treatment of a mouse model of spinal cord injury by transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived long-term self-renewing neuroepithelial-like stem cells. *Stem Cells* 2012;30(6):1163–73. DOI: 10.1002/stem.1083.
 87. Kobayashi Y., Okada Y., Itakura G. et al. Pre-evaluated safe human iPSC-derived neural stem cells promote functional recovery after spinal cord injury in common marmoset without tumorigenicity. *PLoS One* 2012;7(12):e52787. DOI: 10.1371/journal.pone.0052787.
 88. Lu P., Woodruff G., Wang Y. et al. Long-distance axonal growth from human induced pluripotent stem cells after spinal cord injury. *Neuron* 2014;83(4):789–96. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.07.014.
 89. Nori S., Okada Y., Yasuda A. et al. Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(40):16825–30. DOI: 10.1073/pnas.1108077108.
 90. Nutt S.E., Chang E.-A., Suhr S.T. et al. Caudalized human iPSC-derived neural progenitor cells produce neurons and glia but fail to restore function in an early chronic spinal cord injury model. *Exp Neurol* 2013;248:491–503. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.07.010.
 91. Romanyuk N., Amemori T., Turnovcova K. et al. Beneficial effect of human induced pluripotent stem cell-derived neural precursors in spinal cord injury repair. *Cell Transplant* 2015;24(9):1781–97. DOI: 10.3727/096368914X684042.
 92. Tsuji O., Miura K., Okada Y. et al. Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(28):12704–9. DOI: 10.1073/pnas.0910106107.
 93. Hawryluk G.W., Mothe A.J., Chamankhah M. et al. *In vitro* characterization of trophic factor expression in neural precursor cells. *Stem Cells Dev* 2012;21(3):432–47. DOI: 10.1089/scd.2011.0242.
 94. Hawryluk G.W.J., Spano S., Chew D. et al. An examination of the mechanisms by which neural precursors augment recovery following spinal cord injury: a key role for remyelination. *Cell Transplant* 2014;23(3):365–80. DOI: 10.3727/096368912X662408.
 95. Nakamura M., Tsuji O., Nori S. et al. Cell transplantation for spinal cord injury focusing on iPSCs. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(7):811–21. DOI: 10.1517/14712598.2012.681774.
 96. Nori S., Tsuji O., Okada Y. et al. [Therapeutic potential of induced pluripotent stem cells for spinal cord injury (In Japanese)]. *Brain Nerve* 2012;64(1):17–27.
 97. Douvaras P., Wang J., Zimmer M. et al. Efficient generation of myelinating oligodendrocytes from primary progressive multiple sclerosis patients by induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2014;3(2):250–9. DOI: 10.1016/j.stemcr.2014.06.012.
 98. Karimi-Abdolrezaee S., Schut D., Wang J., Fehlings M.G. Chondroitinase and growth factors enhance activation and oligodendrocyte differentiation of endogenous neural precursor cells after spinal cord injury. *PLoS One* 2012;7(5):e37589. DOI: 10.1371/journal.pone.0037589.

99. Lin X., Zhao T., Walker M. et al. Transplantation of pro-oligodendroblasts, preconditioned by LPS-stimulated microglia, promotes recovery after acute contusive spinal cord injury. *Cell Transplant* 2016;25(12):2111–28. DOI: 10.3727/096368916X692636.
100. Myers S.A., Bankston A.N., Burke D.A. et al. Does the preclinical evidence for functional remyelination following myelinating cell engraftment into the injured spinal cord support progression to clinical trials? *Exp Neurol* 2016;283(Pt B):560–72. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.04.009.
101. Sharma A., Gokulchandran N., Chopra G. et al. Administration of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in children with incurable neurological disorders and injury is safe and improves their quality of life. *Cell Transplant* 2012;21 Suppl 1:S79–90. DOI: 10.3727/096368912X633798.
102. Wang S., Bates J., Li X. et al. Human iPSC-derived oligodendrocyte progenitor cells can myelinate and rescue a mouse model of congenital hypomyelination. *Cell Stem Cell* 2013;12(2):252–64. DOI: 10.1016/j.stem.2012.12.002.
103. Yang W.Z., Zhang Y., Wu F. et al. Safety evaluation of allogeneic umbilical cord blood mononuclear cell therapy for degenerative conditions. *J Transl Med* 2010;8:75. DOI: 10.1186/1479-5876-8-75.
104. Treatment for spinal cord injury to start clinical trial funded by California's Stem Cell Agency. Available at: <http://www.cirm.ca.gov/about-cirm/newsroom/press-releases/08262014/treatment-spinal-cord-injury-start-clinical-trial-funded>.
105. Jarocha D., Milczarek O., Kawecki Z. et al. Preliminary study of autologous bone marrow nucleated cells transplantation in children with spinal cord injury. *Stem Cell Transl Med* 2014;3(3):395–404. DOI: 10.5966/sctm.2013-0141.
106. Karumbayaram S., Novitch B.G., Patterson M. et al. Directed differentiation of human-induced pluripotent stem cells generates active motor neurons. *Stem Cells* 2009;27(4):806–11. DOI: 10.1002/stem.31.
107. Sareen D., O'Rourke J.G., Meera P. et al. Targeting RNA foci in iPSC-derived motor neurons from ALS patients with a C9ORF72 repeat expansion. *Sci Transl Med* 2013;5(208):208ra149. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007529.
108. Khazaei M., Ahuja C.S., Fehlings M.G. Induced pluripotent stem cells for traumatic spinal cord injury. *Front Cell Dev Biol* 2017;4:152. DOI: 10.3389/fcell.2016.00152.
109. Kim B.G., Hwang D.H., Lee S.I. et al. Stem cell-based cell therapy for spinal cord injury. *Cell Transplant* 2007;16(4):355–64. DOI: 10.3727/000000007783464885.
110. Li W., Huang L., Zeng J. et al. Characterization and transplantation of enteric neural crest cells from human induced pluripotent stem cells. *Mol Psychiatry* 2018;23(3):499–508. DOI: 10.1038/mp.2016.191.
111. Ma M.S., Boddeke E., Copray S. Pluripotent stem cells for Schwann cell engineering. *Stem Cell Rev* 2015;11(2):205–18. DOI: 10.1007/s12015-014-9577-1.
112. Kwon B.K., Liu J., Messerer C. et al. Survival and regeneration of rubrospinal neurons 1 year after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(5):3246–51. DOI: 10.1073/pnas.052308899.

Вклад авторов

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

Authors' contributions

V.A. Smirnov, 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.

Статья поступила: 20.11.2018. **Принята к публикации:** 20.06.2019.

Article received: 20.11.2018. **Accepted for publication:** 20.06.2019.