РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ 3*

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. В 3-й части продолжается описание методов 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 3. Нейрохирургия 2019;21(4):97–103.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-4-97-103

Regenerative treatment of spinal cord injury. Literature review. Part 3

V.A. Smirnov¹, A.A. Grin^{1,2}

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya 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. In the part 3, the description of cell therapy methods continues.

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 3. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2019;21(4):97–103. (In Russ.).

ТЕРАПИЯ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ СТВОЛОВЫХ И ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Нейронные стволовые клетки (НСК) — плюрипотентные клетки-предшественники, способные диффе-

ренцироваться в нейроны, олигодендроциты и астроциты. Они представлены в центральной нервной системе как эмбриона, так и взрослого организма и доступны для выделения и культивирования в виде нейросфер [1]. Сегодня описаны НСК в различных тканях головного и спинного мозга — субвентрикулярной зоне боковых

*Части 1 и 2 данного обзора опубликованы в № 2 и 3 за 2019 г.

желудочков, зубчатой извилине, гиппокампе, эпендиме центрального канала спинного мозга [1]. В отличие от эмбриональных или индуцированных плюрипотентных клеток, потенциал НСК ограничен, однако благодаря возможности дифференцировки в нейроны и олигодендроциты они способны восстанавливать поврежденную структуру центральной нервной системы (ЦНС). Кроме того, НСК активно синтезируют различные нейротрофические и нейропротективные факторы, такие как фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейтрофины и глиальный нейротрофический фактор (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) [2]. В доклинических исследованиях было показано, что при трансплантации в ткань спинного мозга НСК сохраняют недифференцированное состояние либо в стандартных условиях дифференцируются в глиальные клетки [3, 4]. В тканях спинного мозга превращение этих клеток в нейроны наблюдается редко. При этом многие авторы отмечают, что направление дифференцировки в значительной степени зависит от тканевого микроокружения и что при соблюдении определенных условий и стимуляции нейронной дифференцировки НСК способны *in vivo* дифференцироваться и в нейроны. Важно, что направление дифференцировки НСК не определяет возможность их воздействия на поврежденные структуры ЦНС. Так, в ряде исследований установлено, что трансплантация НСК при травме спинного мозга (ТСМ) способствует частичному восстановлению проводящей функции спинного мозга и двигательной функции конечностей [5–10]. А.С. Lepore, I. Fischer и соавт. предложили использовать сочетание предшественников нейронов и глиальных прогениторных клеток. Это позволило авторам увеличить выживаемость трансплантированных клеток, активность их дифференцировки в нейроны и, что особенно важно, в олигодендроциты, а в конечном счете — стимулировать восстановление функций спинного мозга [11, 12]. Другой способ воздействия на пути дифференцировки НСК — применение определяющих развитие клеток факторов. К примеру, в одном из исследований использовали генноинженерные НСК, содержащие ген костного морфогенного белка (bone morphogenetic protein gene). Активный синтез фактора позволил клеткам активнее дифференцироваться в нейроны, избежав превращения в глиальные клетки [13], хотя эти результаты и не были воспроизведены в некоторых других исследованиях [14]. Необычным способом воздействия на развитие клеток может быть применение специфических антител, блокирующих активность цилиарного нейротрофического фактора (ciliary neurotrophic factor, CNTF) [15]. Такой подход в значительной степени снижает частоту дифференцировки НСК в астроциты и повышает частоту дифференцировки в нейроны. Наконец, возможно использование НСК в сочетании с различными им-

мунными клетками, такими как специфические Т-клетки, иммунизированные к белкам миелина [16]. На модели контузионной ТСМ (на уровне позвонка Th₁₂) авторы описали восстановление двигательной функции конечностей, степень которого превысила таковую при спонтанном восстановлении и стандартной терапии. Наконец, Y.I. Tarasenko и соавт. (2007) использовали НСК в сочетании с гепарином, ламинином и фактором роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), что позволило увеличить выживаемость клеток, число развивающихся из них нейронов и частично восстановить двигательную функцию конечностей [17].

Необходимо отметить, что обнадеживающие результаты были получены в ряде доклинических исследований на животных, у которых моделировали ТСМ и применяли НСК человека [18–20].

Сегодня в большинстве исследований задействованы НСК, выделенные из спинного либо головного мозга (чаще всего из зубчатой извилины и субвентрикулярной зоны боковых желудочков) эмбриона или взрослого организма. Результаты большинства из них обнадеживающие: авторы заявляют о хорошей совместимости клеток с организмом реципиента и положительном влиянии на двигательную функцию. В 2011 г. в Швейцарии было запущено первое клиническое исследование с применением НСК, финансируемое компанией Stem Cell Inc. (NCT01321333). В конце того же года началось другое исследование, предполагавшее длительное наблюдение за пациентами с ТСМ, перенесшими трансплантацию НСК (NCT01725880). Результаты исследования на данный момент опубликованы лишь частично, однако они свидетельствуют о том, что, несмотря на сложность выделения и культивирования, а также ряд этических проблем, связанных с применением НСК эмбрионального происхождения, трансплантация этих клеток улучшает функции спинного мозга и двигательную функцию конечностей.

Описано также применение НСК в сочетании с полимерными носителями [21]. Авторы имплантировали полимерный носитель, заполненный НСК, животным с гемисекцией спинного мозга на уровне позвонков Th₉–Th₁₀. После этого наблюдалось хорошее восстановление двигательной функции конечностей по сравнению с контрольной группой (в которой не применялась терапия и проходило спонтанное восстановление), хотя при гистологическом исследовании авторы не обнаружили маркеров зрелых нейронов в области введения клеток.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) — один из наиболее широко применяемых в настоящее время типов стволовых клеток, в том числе и в клинических исследованиях. МСК являются стволовыми клетками взрослого организма, т.е. они доступны в больших количествах, в том числе и в виде аутологичного материала, их применение не ограничено по этическим соображениям и их легко выделять, культивировать,

хранить в замороженном состоянии и системно либо локально применять [22]. После открытия А.Я. Фриденштейном в 1960-х годах [23] в течение долгого времени МСК считались клетками, способными дифференцироваться исключительно в клетки мезенхимальных тканей, таких как костная, хрящевая, жировая и т.д. Однако в 2000-х годах было показано, что МСК способны дифференцироваться и в клетки иных зародышевых листков, например в нейроны и клетки глии [24–26]. До сих пор многие исследователи не согласны с этим утверждением [27–29] и считают появление нейронов в культуре МСК следствием межклеточного слияния, однако доказательств существования трансдифференцировки все же больше. Основными источниками МСК в настоящее время считаются костный мозг, жировая ткань, стенка пуповины и вартоньев студень. МСК из различных источников имеют практически идентичные свойства и одинаково эффективны в лечении ТСМ [30–33].

В 2010 г. W. Tetzlaff и соавт. (2010) проанализировали 43 исследования, посвященных применению МСК костного мозга при моделировании ТСМ у различных животных [34]. В большинстве исследований клетки вводили локально — в область ТСМ или около нее, хотя в отдельных работах было выполнено эндолумбальное [35] или внутривенное [36] введение. Хорошие результаты были получены Y. Deng и соавт. (2008), которые отметили более выраженное восстановление двигательной функции задних конечностей у крыс с ТСМ (13 баллов по шкале Basso, Beattie, Bresnahan (BBB)) по сравнению с контрольной группой (6 баллов) [37]. В другом исследовании в ходе наблюдения за животными в течение 12 мес после введения аутологичных МСК костного мозга наблюдалось еще более заметное восстановление двигательной функции конечностей (до 17 баллов по шкале BBB) по сравнению с контролем (0 баллов по шкале BBB, плегия) [38]. Результаты этой работы вызывают определенные сомнения, так как даже при тяжелой контузионной ТСМ у животных в большинстве случаев наблюдается относительно высокий уровень спонтанного восстановления [39], однако аналогичное восстановление двигательной функции конечностей в итоге было описано во многих статьях. Проведены также доклинические исследования и на крупных животных — свиньях и обезьянах, и тоже получены хорошие результаты применения МСК [38, 40].

Исследователи до сих пор не пришли к единому мнению о механизмах действия МСК при ТСМ. Известно, что МСК не только способны дифференцироваться в нейроны и клетки глии, но и активно секретируют нейротрофические и нейропротективные факторы, такие как NGF, BDNF, HGF, IGF-1 и другие, а также оказывают выраженное иммуносупрессивное действие и подавляют нейтрофильную и макрофагальную инфильтрацию в области повреждения [1, 36, 41].

Проведены и клинические исследования применения МСК при ТСМ, однако в них приняло участие небольшое число пациентов, а полученные результаты были неудовлетворительными даже при наблюдении за пациентами более 1 года [42–44]. С другой стороны, во всех проведенных исследованиях достоверно установлена безопасность применения МСК (как системного, так и локального). В настоящее время в мире проходит более 5 ограниченных клинических исследований в той же области (NCT01446640, NCT01328860, NCT01325103, NCT01490242 и др.). В Корее организовано 2 клинических исследования с применением МСК жировой ткани (NCT01274975, NCT01624779), хотя механизмы действия и безопасность данного вида клеток пока изучены недостаточно.

Специализированные глиальные клетки обонятельного эпителия (ольфакторной выстилки) (olfactory ensheathing cells, OECs) — это клетки глиального типа, сохраняющиеся на протяжении всей жизни организма и регулирующие регенеративные процессы в обонятельном эпителии. Обонятельный эпителий, учитывая особенности жизни грызунов, особенно важен для них [45]. Эти клетки можно выделить прямо из слизистой оболочки в больших количествах. Кроме того, они обладают хорошим потенциалом для дифференцировки в нейроны, секретируют нейропротективные факторы, легко культивируются на обычных средах и обладают высокой биосовместимостью с различными полимерными носителями [46, 47].

При моделировании трансекции спинного мозга на уровне грудного отдела позвоночника A. Ramón-Cueto и соавт. (1998) продемонстрировали, что локальное применение OECs способствует восстановлению структуры волокон кортикоспинального тракта и двигательной функции конечностей [48]. Аналогичные результаты были получены и в отдаленном периоде после моделирования осложненной ТСМ [49]. Однако в ряде исследований терапия с применением OECs оказалась неэффективной [50, 51].

Механизмы терапевтического действия OECs при ТСМ до сих пор до конца не определены. После введения в ткань спинного мозга OECs способны мигрировать в серое и белое вещество, а также проникать в структуру глиального рубца [40]. При этом клетки также подавляют активность астроцитов и снижают уровень секреции хондроитина сульфата, основного компонента протеогликанов, образующих глиальный рубец [52]. OECs также секретируют нейротрофические факторы — NGF и BDNF [53]. Однако остается непонятным, связано ли терапевтическое действие с этими свойствами OECs и способны ли они обеспечивать ремиелинизацию восстанавливающихся аксонов.

Хорошие результаты ряда доклинических исследований и возможность применения аутологичного материала сделали OECs перспективными клетками для использования в клинических исследованиях. Сегодня

в рамках нескольких клинических исследований ОЕСС применяют более чем у 400 пациентов [46, 47]. Некоторые авторы не выявили каких-либо побочных эффектов при наблюдении за пациентами в течение 3 лет, однако и существенного терапевтического эффекта также не наблюдали [46]. В другом нерандомизированном исследовании без ослепления продемонстрирован эффект у 11 из 20 пациентов с последствиями ТСМ [47]. Однако в этой работе авторы сочетали клеточную терапию с большим количеством методов реабилитации и не набирали контрольную группу. В настоящее время в Польше проводится I фаза клинического исследования (NCT01231893).

Шванновские клетки (ШК) — основные миелинизирующие клетки периферической нервной системы, аналоги олигодендроцитов в ЦНС. При травме периферических нервов ШК способствуют восстановлению волокон нерва. Механизм терапевтического действия в данном случае заключается в секреции различных трофических факторов, таких как NGF, BDNF, NT3, CNTF, GDNF и FGF [54], продукции поверхностных молекул адгезии, например L1 и N-CAM, обеспечивающих направленный рост аксонов и секрецию молекул межклеточного матрикса — ламинина, фибронектина и коллагена [55].

В истории регенеративной медицины ШК были применены одними из первых — еще в 1981 г. I.D. Duncan и соавт. (1981) использовали их для лечения ТСМ в эксперименте [56]. В следующие 30 лет особенности ШК активно изучались [54, 57]. На модели ТСМ Т. Takami и соавт. (2002) продемонстрировали, что применение ШК способствует уменьшению объема формирующейся кисты, восстановлению двигательных волокон и их миелинизации, а также восстановлению двигательной функции задних конечностей [52]. Другие авторы описали активную миграцию эндогенных стволовых клеток реципиента в ответ на введение ШК в область повреждения [58]. Однако в некоторых исследованиях эти результаты не удалось воспроизвести: авторы описали аналогичную миграцию при введении и других видов клеток (например, прогениторных клеток кожи) и блокаторов ингибирующих молекул [59, 60]. Нельзя исключать, что эффект клеточной терапии в этом случае может быть связан с действием именно эндогенных стволовых клеток.

Удивительно, что в одном из исследований миграция ШК в ЦНС прекращалась при наличии большого числа астроцитов [61], т. е. их возможное применение оказалось ограничено острым периодом травмы и неэффективно при формировании глиального рубца. Кроме того, введение ШК в значительно меньшей степени влияет на структуру и функции кортикоспинального тракта [62]. Наконец, ШК позволяют аксонам прорасти в структуру носителя, однако их дальнейшее прорастание за его пределы и соединение с аксонами реципиента не наблюдается [63]. Эти факторы

значительно ограничивают возможность применения ШК. Их сочетание с другими терапевтическими средствами, такими как нейропротекторы, блокаторы ингибирующих молекул или нейротрофические факторы, позволяет частично снять ограничения [64], однако эффективность все равно остается достаточно низкой.

В практической медицине терапия ШК ограничена и вследствие необходимости использовать аутологичный материал. Существующие линии ШК нельзя применять у человека из-за крайне высокого риска развития новообразований. Кроме того, ШК обладают ограниченной способностью к делению, что также делает их культивирование сложной задачей. В клинических исследованиях эффективность ШК оценивалась лишь однажды: Н. Saberi и соавт. (2008) подтвердили безопасность применения ШК (никаких побочных эффектов при наблюдении в течение 1 года), однако и никакого функционального улучшения у пациентов зарегистрировано не было [65]. В настоящее время проводится I стадия ограниченного клинического исследования терапии ШК в промежуточном периоде осложненной ТСМ (NCT01739023), однако промежуточные результаты работы пока не опубликованы. В клинических исследованиях ШК применяют и при иных показаниях, например при рассеянном склерозе. Установлено, что применение ШК безопасно и обеспечивает относительно высокий уровень ремиелинизации [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении ТСМ в настоящее время считается регенеративная медицина, в особенности клеточная терапия. Различные виды стволовых и прогениторных клеток применялись и применяются в экспериментальных, доклинических и, реже, клинических исследованиях во многих лабораториях и клиниках мира. Каждый из описанных видов стволовых и прогениторных клеток имеет свои преимущества и недостатки. Так, эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) имеют наиболее выраженную способность к делению и дифференцировке. При этом иммуносупрессивные и паракринные свойства выражены у них в меньшей степени. С другой стороны, получение этих клеток порождает этические проблемы, что в значительной степени ограничивает их применение в клинической практике. Кроме того, значительная генетическая нестабильность не позволяет полностью контролировать их поведение в организме реципиента, что повышает риск развития злокачественных новообразований. Сегодня применение ЭСК в клинической практике существенно ограничено, эти клетки используются в основном в экспериментальных исследованиях *in vitro* и доклинических исследованиях.

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки решают проблему этических ограничений, так как

их получение не связано с применением абортного материала или созданием линий клеток. При этом способность клеток к делению и дифференцировке не уступает способности ЭСК. Тем не менее при терапии индуцированными клетками риск развития тератом остается высоким, что требует дополнительных исследований и совершенствования технологии их применения. В целом исследование эффективности и безопасности лечения индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками различных заболеваний, в частности ТСМ, находится на ранней стадии, однако эти клетки считаются одним из наиболее перспективных для терапии видов стволовых клеток.

Всеми описанными свойствами стволовых клеток обладают НСК, которые активно выделяют нейротрофические и нейропротективные факторы, стимулируют эндогенные тканеспецифичные стволовые клетки ЦНС. Кроме того, НСК коммитированы на развитие в клетки нейронного и глиального типа, что является преимуществом при лечении патологий нервной системы. Однако на данный момент получение НСК человека связано с серьезными сложностями, тогда как применение НСК линейного типа в клинической практике недопустимо. В клинических исследованиях, проводимых в нескольких научных центрах западных стран, применяют не первичные НСК, а клетки, полученные из других видов стволовых клеток, — этот подход рассматривается как перспективный и относительно безопасный. Еще один недостаток НСК — необходимость их локального применения, что зачастую создает дополнительные неудобства для пациента. В целом НСК и клетки-предшественники нейронов также считаются одним из наиболее перспективных для применения видов клеток, если речь идет о терапии патологии головного и спинного мозга, однако направление требует дальнейших исследований.

В отличие от предыдущих видов, МСК являются стабильными постнатальными клетками, широко применяемыми в различных областях медицины. Они об-

ладают выраженным иммуносупрессивным действием, активно синтезируют трофические и протективные факторы, способны дифференцироваться в клетки мезенхимального происхождения, оказывают активное ангиогенное действие. Из всех видов стволовых клеток они описаны наиболее полно, известны их свойства и характер поведения в организме реципиента. Кроме того, их применение не ограничено по этическим соображениям, отсутствует риск развития новообразований. Тем не менее эффективность терапии МСК отличается от эффективности терапии индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками, ЭСК и НСК. Важно, что при патологии ЦНС МСК оказывают значимое терапевтическое действие преимущественно при локальном введении, тогда как при системном применении эффективность оказывается ниже. В целом МСК пока остаются наиболее полно исследованными клетками, применяются наиболее широко, безопасность и эффективность этих клеток доказана. Однако сложность получения МСК (необходимость получения образцов костного мозга либо получения из жировой ткани), а также необходимость локального введения делают их далеко не идеальными кандидатами для использования в клеточной терапии.

Одним из наиболее перспективных видов клеток, превосходящим по эффективности, безопасности и удобству применения многие другие виды стволовых клеток, являются клетки пуповинной крови. Их терапевтическое действие обеспечено всеми механизмами, описанными выше; их легко получить и можно применять в качестве аллогенного клеточного препарата системно и/или локально. При этом эффективность терапии клетками пуповинной крови не ниже, чем эффективность терапии МСК и, возможно, более ранними видами клеток-предшественников. Особенности применения клеток пуповинной крови, их достоинства и недостатки, а также результаты завершенных и текущих исследований будут представлены в следующей части обзора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gage F.H. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000;287(5457):1433–8. DOI: 10.1126/science.287.5457.1433.
2. Lu P., Jones L.L., Snyder E.Y., Tuszynski M.H. Neural stem cells constitutively secrete neurotrophic factors and promote extensive host axonal growth after spinal cord injury. *Exp Neurol* 2003;181(2):115–29. DOI: 10.1016/s0014-4886(03)00037-2.
3. Cao Q.-L., Zhang Y.P., Howard R.M. et al. Pluripotent stem cells engrafted into the normal or lesioned adult rat spinal cord are restricted to a glial lineage. *Exp Neurol* 2001;167(1):48–58. DOI: 10.1006/exnr.2000.7536.
4. Shihabuddin L.S., Horner P.J., Ray J., Gage F.H. Adult spinal cord stem cells generate neurons after transplantation in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2000;20(23):8727–35.
5. Bottai D., Madaschi L., Di Giulio A.M., Gorio A. Viability-dependent promoting action of adult neural precursors in spinal cord injury. *Mol Med* 2008;14(9–10): 634–44. DOI: 10.2119/2008-00077. Bottai.
6. Hofstetter C.P., Holmström N.A., Lilja J.A. et al. Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. *Nat Neurosci* 2005;8(3):346–53. DOI: 10.1038/nn1405.
7. Okada S., Ishii K., Yamane J. et al. *In vivo* imaging of engrafted neural stem cells: its application in evaluating the optimal timing of transplantation for spinal cord injury. *FASEB J* 2005;19(13):1839–41. DOI: 10.1096/fj.05-4082fje.
8. Parr A.M., Kulbatski I., Zahir T. et al. Transplanted adult spinal cord-derived neural stem/progenitor cells promote early functional recovery after rat spinal cord injury. *Neuroscience* 2008;155(3):760–70. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.05.042.

9. Pfeifer K., Vroemen M., Blesch A., Weidner N. Adult neural progenitor cells provide a permissive guiding substrate for corticospinal axon growth following spinal cord injury. *Eur J Neurosci* 2004;20(7):1695–704. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03657.x.
10. Von Euler M., Sundström E., Seiger A. Morphological characterization of the evolving rat spinal cord injury after photochemically induced ischemia. *Acta Neuropathol* 1997;94(3):232–9. DOI: 10.1007/s004010050698.
11. Lepore A.C., Fischer I. Lineage-restricted neural precursors survive, migrate, and differentiate following transplantation into the injured adult spinal cord. *Exp Neurol* 2005;194(1):230–42. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.02.020.
12. Mitsui T., Shumsky J.S., Lepore A.C. et al. Transplantation of neuronal and glial restricted precursors into contused spinal cord improves bladder and motor functions, decreases thermal hypersensitivity, and modifies intraspinal circuitry. *J Neurosci* 2005;25(42):9624–36. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2175-05.2005.
13. Setoguchi T., Nakashima K., Takizawa T. et al. Treatment of spinal cord injury by transplantation of fetal neural precursor cells engineered to express BMP inhibitor. *Exp Neurol* 2004;189(1):33–44. DOI: 10.1016/j.expneurol.2003.12.007.
14. Enzmann G.U., Benton R.L., Wock J.P. et al. Consequences of noggin expression by neural stem, glial, and neuronal precursor cells engrafted into the injured spinal cord. *Exp Neurol* 2005;195(2):293–304. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.04.021.
15. Hutton J.F., Gargett T., Sadlon T.J. et al. Development of CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells from cord blood hematopoietic progenitor cells. *J Leukoc Biol* 2009;85(3):445–51. DOI: 10.1189/jlb.1008620.
16. Ziv Y., Avidan H., Pluchino S. et al. Synergy between immune cells and adult neural stem/progenitor cells promotes functional recovery from spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(35):13174–9. DOI: 10.1073/pnas.0603747103.
17. Tarasenko Y.I., Gao J., Nie L. et al. Human fetal neural stem cells grafted into contusion-injured rat spinal cords improve behavior. *J Neurosci Res* 2007;85(1):47–57. DOI: 10.1002/jnr.21098.
18. Cummings B.J., Uchida N., Tamaki S.J., Anderson A.J. Human neural stem cell differentiation following transplantation into spinal cord injured mice: association with recovery of locomotor function. *Neurol Res* 2006;28(5):474–81. DOI: 10.1179/016164106X115116.
19. Iwanami A., Kaneko S., Nakamura M. et al. Transplantation of human neural stem cells for spinal cord injury in primates. *J Neurosci Res* 2005;80(2):182–90. DOI: 10.1002/jnr.20436.
20. Wu P., Tarasenko Y.I., Gu Y. et al. Region-specific generation of cholinergic neurons from fetal human neural stem cells grafted in adult rat. *Nat Neurosci* 2002;5(12):1271–8. DOI: 10.1038/nn974.
21. Teng Y.D., Lavik E.B., Qu X. et al. Functional recovery following traumatic spinal cord injury mediated by a unique polymer scaffold seeded with neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(5):3024–9. DOI: 10.1073/pnas.052678899.
22. Fehlings M., Vawda R. Cellular treatments for spinal cord injury: the time is right for clinical trials. *Neurotherapeutics* 2011;8(4):704–20. DOI: 10.1007/s13311-011-0076-7.
23. Friedenstein A.J., Petrakova K.V., Kurolesova A.I., Frolova G.P. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation* 1968;6(2):230–47.
24. Brazelton T.R., Rossi F.M., Keshet G.I., Blau H.M. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 2000;290(5497):1775–9. DOI: 10.1126/science.290.5497.1775.
25. Mezey E., Chandross K.J., Harta G. et al. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated *in vivo* from bone marrow. *Science* 2000;290(5497):1779–82. DOI: 10.1126/science.290.5497.1779.
26. Woodbury D., Schwarz E.J., Prockop D.J., Black I.B. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res* 2000;61(4):364–70. DOI: 10.1002/1097-4547(20000815)61:4<364::AID-JNR2>3.0.CO;2-C.
27. Castro R.F., Jackson K.A., Goodell M.A. et al. Failure of bone marrow cells to transdifferentiate into neural cells *in vivo*. *Science* 2002;297(5585):1299. DOI: 10.1126/science.297.5585.1299.
28. Terada N., Hamazaki T., Oka M. et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002;416(6880):542–5. DOI: 10.1038/nature730.
29. Wurmser A.E., Gage F.H. Stem cells: cell fusion causes confusion. *Nature* 2002;416(6880):485–7. DOI: 10.1038/416485a.
30. Fraga J.S., Silva N.A., Lourenço A.S. et al. Unveiling the effects of the secretome of mesenchymal progenitors from the umbilical cord in different neuronal cell populations. *Biochimie* 2013;95(12):2297–303. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.06.028.
31. Kern S., Eichler H., Stoeve J. et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 2006;24(5):1294–301. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0342.
32. La Rocca G., Anzalone R., Corrao S. et al. Isolation and characterization of Oct-4+/HLA-G+ mesenchymal stem cells from human umbilical cord matrix: differentiation potential and detection of new markers. *Histochem Cell Biol* 2009;131(2):267–82. DOI: 10.1007/s00418-008-0519-3.
33. Troyer D.L., Weiss M.L. Wharton's jelly-derived cells are a primitive stromal cell population. *Stem Cells* 2008;26(3):591–9. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0439.
34. Tetzlaff W., Okon E.B., Karimi-Abdolrezaee S. et al. A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2010;28(8):1611–82. DOI: 10.1089/neu.2009.1177.
35. Ohta M., Suzuki Y., Noda T. et al. Bone marrow stromal cells infused into the cerebrospinal fluid promote functional recovery of the injured rat spinal cord with reduced cavity formation. *Exp Neurol* 2004;187(2):266–78. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.01.021.
36. Urdziková L., Jendelová P., Glogarová K. et al. Transplantation of bone marrow stem cells as well as mobilization by granulocyte-colony stimulating factor promotes recovery after spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma* 2006;23(9):1379–91. DOI: 10.1089/neu.2006.23.1379.
37. Deng Y.B., Liu Y., Zhu W.B. et al. The co-transplantation of human bone marrow stromal cells and embryo olfactory ensheathing cells as a new approach to treat spinal cord injury in a rat model. *Cytotherapy* 2008;10(6):551–64. DOI: 10.1080/14653240802165673.
38. Zurita M., Vaquero J. Bone marrow stromal cells can achieve cure of chronic paraplegic rats: functional and morphological outcome one year after transplantation. *Neurosci Lett* 2006;402(1–2):51–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.03.069.
39. Basso D.M., Beattie M.S., Bresnahan J.C. A sensitive and reliable locomotor rating-scale for open-field testing in rats. *J Neurotrauma* 1995;12(1):1–21. DOI: 10.1089/neu.1995.12.1.
40. Deng C., Gorrie C., Hayward I. et al. Survival and migration of human and rat olfactory ensheathing cells in intact and injured spinal cord. *J Neurosci Res* 2006;83(7):1201–12. DOI: 10.1002/jnr.20817.
41. Ribeiro C.A., Salgado A.J., Fraga J.S. et al. The secretome of bone marrow mesenchymal stem cells-conditioned media varies with time and drives a distinct effect on mature neurons and glial cells (primary cultures). *J Tissue Eng Regen Med* 2001;5(8):668–72. DOI: 10.1002/term.365.
42. Geffner L.F., Santacruz P., Izurieta M. et al. Administration of autologous bone marrow stem cells into spinal cord injury patients *via* multiple routes is safe and

- improves their quality of life: comprehensive case studies. *Cell Transplant* 2008;17(12):1277–93. DOI: 10.3727/096368908787648074.
43. Sun J.M., Song A.W., Case L.E. et al. Effect of autologous cord blood infusion on motor function and brain connectivity in young children with cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Stem Cells Transl Med* 2017;6(12):2071–8. DOI: 10.1002/sctm.17-0102.
 44. Yoon S.H., Shim Y.S., Park Y.H. et al. Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplant and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: phase I/II clinical trial. *Stem Cells* 2007;25(8):2066–73. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0807.
 45. Doucette R. PNS-CNS transitional zone of the first cranial nerve. *J Comp Neurol* 1991;312(3):451–66. DOI: 10.1002/cne.903120311.
 46. Féron F., Perry C., Cochrane J. et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplant in human spinal cord injury. *Brain* 2005;128(Pt 12):2951–60. DOI: 10.1093/brain/awh657.
 47. Lima C., Pratas-Vital J., Escada P. et al. Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: a pilot clinical study. *J Spinal Cord Med* 2006;29(3):191–203. DOI: 10.1080/10790268.2006.11753874.
 48. Ramón-Cueto A., Plant G.W., Avila J., Bunge M.B. Long-distance axonal regeneration in the transected adult rat spinal cord is promoted by olfactory ensheathing glia transplants. *J Neurosci* 1998;18(10):3803–15.
 49. Keyvan-Fouladi N., Raisman G., Li Y. Functional repair of the corticospinal tract by delayed transplantation of olfactory ensheathing cells in adult rats. *J Neurosci* 2003;23(28):9428–34.
 50. Ramer L.M., Richter M.W., Roskams A.J. et al. Peripherally-derived olfactory ensheathing cells do not promote primary afferent regeneration following dorsal root injury. *Glia* 2004;47(2):189–206. DOI: 10.1002/glia.20054.
 51. Steward O., Sharp K., Selvan G. et al. A re-assessment of the consequences of delayed transplantation of olfactory lamina propria following complete spinal cord transection in rats. *Exp Neurol* 2006;198(2):483–99. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.12.034.
 52. Takami T., Oudega M., Bates M.L. et al. Schwann cell but not olfactory ensheathing glia transplants improve hindlimb locomotor performance in the moderately contused adult rat thoracic spinal cord. *J Neurosci* 2002;22(15):6670–81. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2002-22.2002.
 53. Boruch A.V., Connors J.J., Pipitone M. et al. Neurotrophic and migratory properties of an olfactory ensheathing cell line. *Glia* 2001;33(3):225–9.
 54. Oudega M., Xu X.-M. Schwann cell transplant for repair of the adult spinal cord. *J Neurotrauma* 2006;23(3–4):453–67. DOI: 10.1089/neu.2006.23.453.
 55. Chernousov M.A., Carey D.J. Schwann cell extracellular matrix molecules and their receptors. *Histol Histopathol* 2000;15(2):593–601. DOI: 10.14670/HH-15.593.
 56. Duncan I.D., Aguayo A.J., Bunge R.P., Wood P.M. Transplantation of rat Schwann cells grown in tissue culture into the mouse spinal cord. *J Neurol Sci* 1981;49:241–52. DOI: 10.1016/0022-510x(81)90082-4.
 57. Bunge M.B. Novel combination strategies to repair the injured mammalian spinal cord. *J Spinal Cord Med* 2008;31(3):262–9. DOI: 10.1080/10790268.2008.11760720.
 58. Hicks S.P., D'Amato C.J. Motor-sensory cortex-corticospinal system and developing locomotion and placing in rats. *Am J Anat* 1975;143(1):1–42. DOI: 10.1002/aja.1001430102.
 59. Biernaskie J., Sparling J.S., Liu J. et al. Skin-derived precursors generate myelinating Schwann cells that promote remyelination and functional recovery after contusion spinal cord injury. *J Neurosci* 2007;27(36):9545–59. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1930-07.2007.
 60. Kanda J. [Impact of HLA mismatch on transplant outcomes (In Japanese)]. *Rinsho Ketsueki* 2017;58(12):2415–24. DOI: 10.11406/rinketsu.58.2415.
 61. Shields S.A., Blakemore W.F., Franklin R.J. Schwann cell remyelination is restricted to astrocyte-deficient areas after transplantation into demyelinated adult rat brain. *J Neurosci Res* 2000;60(5):571–8. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(20000601)60:5<571::AID-JNRI>3.0.CO;2-Q.
 62. Keyvan-Fouladi N., Raisman G., Li Y. Delayed repair of corticospinal tract lesions as an assay for the effectiveness of transplantation of Schwann cells. *Glia* 2005;51(4):306–11. DOI: 10.1002/glia.20211.
 63. Pinzon A., Calancie B., Oudega M., Noga B.R. Conduction of impulses by axons regenerated in a Schwann cell graft in the transected adult rat thoracic spinal cord. *J Neurosci Res* 2001;64(5):533–41. DOI: 10.1002/jnr.1105.
 64. Chau C.H., Shum D.K., Li H. et al. Chondroitinase ABC enhances axonal regrowth through Schwann cell-seeded guidance channels after spinal cord injury. *FASEB J* 2004;18(1):194–6. DOI: 10.1096/fj.03-0196fje.
 65. Saberi H., Moshayedi P., Aghayan H.-R. et al. Treatment of chronic thoracic spinal cord injury patients with autologous Schwann cell transplant: an interim report on safety considerations and possible outcomes. *Neurosci Lett* 2008;443(1):46–50. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.07.041.
 66. Halfpenny C., Benn T., Scolding N. Cell transplant, myelin repair, and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2002;1(1):31–40. DOI: 10.1016/S1474-4422(02)00004-2.

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: 20.09.2019.

Article received: 20.11.2018. Accepted for publication: 20.09.2019.