

РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ 4*

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 4-й части обсуждается применение клеток пуповинной крови человека при ТСМ, в частности рассмотрены преимущества данного вида терапии, описан состав клеточной смеси пуповинной крови, а также освещены результаты доклинических и клинических исследований.

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 4. Нейрохирургия 2020;22(1):83–92.

DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-1-83-92



Regenerative treatment of spinal cord injury. Literature review. Part 4

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 part 4, the use of human cord blood cells in SCI is discussed, in particular, the advantages of this type of therapy are considered, the composition of the cord blood cell mixture is described, and the results of preclinical and clinical studies are reported.

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 4. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2020;22(1):83–92. (In Russ.).

*Части 1, 2 и 3 данного обзора опубликованы в № 2, 3 и 4 за 2019 г.

ПРЕИМУЩЕСТВА КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ ПЕРЕД ДРУГИМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ

С точки зрения многих исследователей, клетки пуповинно-плацентарной крови человека (КПКЧ) наиболее перспективны как средство клеточной терапии различных повреждений и заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), в том числе травмы спинного мозга (ТСМ) [1–11]. Многие особенности КПКЧ можно рассматривать как их преимущества перед другими стволовыми и прогениторными клетками при выборе материала для клеточной терапии. По сути, моноклеарная клеточная фракция пуповинной крови лишена почти всех недостатков, свойственных другим стволовым и прогениторным клеткам (они описаны в предыдущих частях данного обзора), но обладает при этом основными их достоинствами.

Во-первых, клетки пуповинной крови, в отличие от любых клеток эмбрионального происхождения, являются постнатальными по происхождению. Это означает, что применение КПКЧ не ограничено по этическим соображениям (в отличие от эмбрионального материала) [2, 12, 13]. Использование этих клеток, представляющих собой клетки уже родившегося организма, не противоречит моральным и юридическим нормам. Фактически применение пуповинной крови не отличается от обычного переливания компонентов крови.

Второе преимущество КПКЧ — технологичность их получения и хранения. Для получения КПКЧ не требуется абортный материал или искусственно выращенные зародыши [5]. Ежегодно в России происходит приблизительно 1,5–1,9 млн родов [14]. При этом пуповину вместе с содержащейся в ней пуповинной кровью и вартоновым студнем в подавляющем большинстве случаев утилизируют. Таким образом, пуповинная кровь и, соответственно, выделяемые из нее стволовые и прогениторные клетки могут быть получены почти в неограниченных количествах [5, 15]. Кроме того, выделение пуповинной крови — неинвазивная процедура, исключая причинение боли донору и не приводящая к каким-либо иным осложнениям.

В развитых странах, в том числе и в России, для обработки и хранения КПКЧ создаются специальные криобанки. Хранящиеся в них КПКЧ могут принадлежать конкретному пациенту, у которого они были взяты (индивидуальные образцы), либо содержаться на общих основаниях и быть задействованы в лечении любого пациента. Более того, ввиду высокой эффективности применения КПКЧ в лечении множества заболеваний и повреждений ЦНС, а также возможности трансплантации аллогенных материалов, идеальным вариантом развития данного направления представляется создание национальных регистров КПКЧ по аналогии с регистрами костного мозга. Если в за-

падных странах такие регистры уже созданы либо создаются в настоящее время, то в России отсутствие законодательства, регламентирующего применение технологий регенеративной медицины, пока делает невозможным организацию подобной структуры. Важно, что в условиях криобанка после правильной обработки и замораживания образцы пуповинной крови могут храниться в жидком азоте неограниченно долго [16–18]. На данный момент в научной литературе описано применение образцов пуповинной крови, хранившихся в азоте в течение более 15 лет, при этом в среднем остались жизнеспособными 93–99 % клеток [18].

В-третьих, выделение КПКЧ и применение их в лечении не требует предварительного культивирования, в отличие от эмбриональных стволовых клеток (ЭСК), индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (induced pluripotent stem cells, ИПСК) и стромальных клеток костного мозга. В большинстве образцов пуповинной крови содержится от 500 млн до 1 млрд клеток. По результатам многих клинических исследований, при большинстве заболеваний и повреждений ЦНС этого количества клеток достаточно для проведения полного курса клеточной терапии у 1 пациента [2, 5, 7, 19, 20].

Клетки пуповинно-плацентарной крови не экспрессируют большинство поверхностных мембранных маркеров соматических клеток организма. Эта особенность позволяет использовать клетки аллогенного происхождения, избегая при этом риска отторжения или развития асептических воспалительных реакций, реакции «трансплантат против хозяина» или других иммунных реакций [21–24]. Это особенно важно для тех пациентов, образцы пуповинной крови которых не были сохранены при их рождении. Более того, в отличие от многих других типов стволовых и прогениторных клеток, которые подбирают для трансплантации по целому ряду параметров (таких как молекулы I и II класса главного комплекса гистосовместимости), КПКЧ подбирают лишь по группе крови и резус-фактору. При этом, поскольку при обработке пуповинной крови перед замораживанием эритроциты и тромбоциты всегда удаляют, учет даже этих параметров является формальным. Спекулятивные рассуждения о том, что содержащиеся в пуповинной крови лейкоциты способны вызывать различные иммунные реакции, например реакцию «трансплантат против хозяина», полностью опровергнуты множеством исследований, в которых была доказана безопасность применения КПКЧ аллогенного происхождения без проведения какой-либо дополнительной иммуносупрессии у реципиента [5, 25–27].

В-пятых, КПКЧ, в отличие от других видов стволовых и прогениторных клеток, можно вводить любыми доступными путями. Если ЭСК и ИПСК требуют исключительно локального применения, а мезенхимальные

клетки костного мозга достоверно эффективны лишь при системном применении, то КПКЧ можно вводить как локально (т.е. в случае ТСМ — непосредственно в поврежденную нервную ткань либо интратекально), так и внутривенно, внутриартериально; имеются указания на эффективность ингаляционного пути введения [6, 28]. Как было продемонстрировано в нескольких крупных доклинических исследованиях, системное (внутривенное) применение КПКЧ оказывается не менее эффективным, а в ряде случаев даже более эффективным, чем локальное [9, 10, 29–31].

В-шестых, терапевтическое воздействие КПКЧ обусловлено всеми вышеописанными потенциальными эффектами: нейропротективным, нейрорегенеративным и нейрорепаративным, ангиогенным, противовоспалительным и иммуносупрессивным. Все эти эффекты обеспечены содержанием в пуповинной крови различных фракций стволовых и прогениторных клеток. Иначе говоря, в отличие от других типов стволовых клеток, пуповинная кровь представляет из себя не гомогенную субстанцию, а гетерогенную — смесь нескольких фракций клеток, обладающих мультипотентностью и широким спектром возможностей паракринного воздействия [1, 5, 6, 9].

СОСТАВ ПУПОВИННО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

В состав пуповинно-плацентарной крови входят как содержащиеся в других источниках типы стволовых клеток (мезенхимальные стволовые клетки (МСК), гемопоэтические стволовые клетки, эндотелиальные клетки-предшественники), так и совершенно уникальные типы мультипотентных и плюрипотентных стволовых клеток, например мультипотентные стволовые клетки (multipotent stem cells), взрослые мультипотентные прогениторные клетки (multipotent adult progenitor cells), эмбриональноподобные стволовые клетки (embryonic like stem cells) и соматические стволовые клетки с неограниченным потенциалом (unrestricted somatic stem cells) [1, 2, 4, 26, 32–36]. Каждый из этих типов клеток обладает своим широким спектром дифференцировки. При этом, хотя отдельные составляющие пуповинной крови и уступают ЭСК или индуцированным стволовым клеткам по своему дифференцировочному потенциалу, пуповинная кровь в целом не уступает по этому показателю практически всем видам терминально дифференцированных соматических клеток организма [2, 37–40].

Что касается миелоидных клеток-предшественников, клетки пуповинной крови обладают гораздо более выраженной колониеформирующей активностью по сравнению с гемопоэтическими клетками костного мозга. В исследованиях *in vitro* было показано, что при необходимости КПКЧ можно культивировать в присутствии ростовых факторов значительно дольше, чем клетки костного мозга. Более того, оказалось,

что образцы пуповинной крови гораздо эффективнее, чем нативные клетки костного мозга, восстанавливают пул гемопоэтических ростков организма при трансплантации после абляции костного мозга и разрушения всей системы кроветворения [32, 36, 38]. Именно поэтому в настоящее время в США и некоторых других странах применение пуповинной крови считается предпочтительным для онкогематологических пациентов, перенесших химио- и лучевую терапию.

Мононуклеарная фракция пуповинной крови состоит из лимфоцитов и моноцитов. Существует 2 типа мононуклеаров пуповинной крови — прикрепляющиеся и неприкрепляющиеся [37]. Большая часть стволовых и прогениторных клеток относится к неприкрепляющейся популяции, тогда как прикрепляющаяся популяция содержит в основном лимфоциты (около 53 %), экспрессирующие гемопоэтические антигены. Есть предположения, что именно мононуклеарные клетки пуповинной крови, относящиеся к негемопоэтической субпопуляции, способны развиваться в клетки нейронного типа. Что важно, в нескольких исследованиях было показано, что мононуклеары пуповинной крови имеют определенную склонность к дифференцировке в клетки нейронного и глиального типов, а также секретируют большое количество нейропротективных и нейротрофических факторов, что также может быть существенным преимуществом КПКЧ перед другими типами стволовых и прогениторных клеток в аспекте лечения ТСМ [40–44]. С. McGuckin, N. Forraz [45] и I. Rogers, R.F. Casper [35] описали размножение эмбриональноподобных стволовых клеток пуповинной крови при их культивировании, причем эти клетки имели морфологию нейронов и экспрессировали нейрональные маркеры (глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein, GFAP), нестин, musashi-1 и нектин). Кроме того, культура этих нейроноподобных клеток секретировала глиальный нейротрофический фактор (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF). Y.K. Jang и соавт. также установили, что стволовые клетки пуповинной крови CD133+ при культивировании с добавлением ретиноевой кислоты способны дифференцироваться в нейроны, астроциты и олигодендроциты, экспрессирующие нейрональные маркеры (в том числе β -тубулин III, ядерный антиген нейронов, нейронспецифическую енолазу, связанный с микротрубочками белок 2 (microtubule-associated protein 2) и специфический астроцитарный маркер — GFAP) [46]. Негемопоэтические стволовые клетки пуповинной крови (в основном МСК) при культивировании также способны становиться нейроноподобными клетками; при этом также образуются астроциты и олигодендроциты.

Пуповинная кровь содержит больше клеток миеломоноцитарного ряда с незрелой морфологией и примесью небольшого количества зрелых нейтрофилов,

чем периферическая кровь и костный мозг взрослого организма [33]. Более высокое содержание незрелых Т-клеток и низкое содержание зрелых Т-клеток памяти и цитотоксических Т-клеток CD-56+ в пуповинной крови по сравнению с другими источниками также подтверждает ее низкую иммуногенность [42, 47]. Лимфоциты пуповинной крови секретируют ряд цитокинов (интерлейкины (ИЛ) 2, 6, 7, фактор некроза опухолей α и интерферон γ) и продуцируют рецепторы к ним в меньшей степени, чем клетки взрослого организма. При этом лимфоциты пуповинной крови значительно активнее синтезируют противовоспалительный цитокин ИЛ-10. Повышение уровня ИЛ-10 стимулирует функцию регуляторных Т-клеток, которые, в свою очередь, подавляют развитие антигенспецифических иммунных реакций [48, 49]. Моноциты пуповинной крови также являются незрелыми: так, гепатоцитарный фактор роста (hepatocyte growth factor) активизирует моноциты крови взрослого организма, тогда как моноциты пуповинной крови на его присутствие не реагируют [50]. Даже в присутствии гепатоцитарного фактора роста моноциты пуповинной крови не способны синтезировать интегрин $\alpha 5$ и межклеточные молекулы адгезии 1, необходимые для нормального функционирования иммунных клеток. Более того, моноциты пуповинной крови продуцируют маркер HLA-DR в меньшей степени, чем клетки взрослого организма [51]. Большая часть дендритных клеток пуповинной крови имеют лимфоидное происхождение и, вероятнее всего, отвечают за колонизацию тканей новорожденного организма, тогда как дендритные клетки взрослого организма имеют миелоидную природу. Лимфоидные дендритные клетки стимулируют противовоспалительное действие Т-хелперов, которые, в свою очередь, вместе с наивными Т-клетками подавляют иммунные реакции [52, 53]. Такие иммунные свойства незрелых клеток пуповинной крови обеспечивают длительно сохраняющееся иммунодефицитное состояние в организме реципиента после их системного введения [54]. Незрелость клеток пуповинной крови также способствует снижению частоты развития реакции «трансплантат против хозяина» и вирусного инфицирования. Важно, что уникальные свойства клеток пуповинной крови позволяют менее тщательно подбирать пару донор — реципиент, что сокращает срок подготовки материала и дает возможность начать лечение как можно раньше [4].

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ТРАВМЕ СПИННОГО МОЗГА

На сегодняшний день эффективность применения КПКЧ при травме различных структур ЦНС, в том числе ТСМ, доказана во многих исследованиях. Так, Z.M. Zhao и соавт. (2004) установили, что использование КПКЧ в лечении повреждений нервной системы

эффективнее, чем использование стромальных клеток костного мозга. Авторы сравнили результаты локального (внутриспинального) введения взрослым крысам с ТСМ клеток CD34+ пуповинной крови и стромальных клеток костного мозга. В обеих группах животных, которым вводили клеточные препараты, наблюдались значительное улучшение функций и повышение выживаемости по сравнению с контрольной группой. Интересно, что через 7 и 14 дней после трансплантации у животных, которым вводили клетки CD34+ пуповинной крови, уровень восстановления был выше, чем у животных, которым вводили стромальные клетки костного мозга, хотя при иммуногистологическом анализе было выявлено, что помеченные бромдезоксисуридином клетки CD34+ пуповинной крови и стромальные клетки костного мозга обладали одинаковой выживаемостью и одинаково активно мигрировали в зону повреждения. Некоторые клетки экспрессировали GFAP и ядерный антиген нейронов [31]. Учитывая это, нельзя утверждать, что вся популяция стволовых клеток пуповинной крови подходит для клеточной терапии лучше, чем клетки костного мозга. Однако можно предполагать, что эффективность локального введения клеток CD34+ пуповинной крови в рамках 1-го этапа клеточной терапии повреждений спинного мозга (аутологичной или аллогенной) выше, чем эффективность введения стромальных клеток костного мозга.

S.U. Kuh и соавт. (2005) получили сопоставимые с вышеописанными результаты. У крыс с ТСМ через 5 дней после введения КПКЧ наблюдалось более выраженное восстановление проводимости нервных импульсов, чем в контрольной группе. При этом КПКЧ были обнаружены в поврежденных сегментах спинного мозга и отсутствовали в здоровых участках [55]. S. Saporta и соавт. (2003) также продемонстрировали, что КПКЧ при введении животным с ТСМ способны мигрировать в область повреждения из системного кровотока и дифференцироваться в различные клетки нейронного типа, способствуя тем самым регенерации поврежденных аксонов и восстановлению двигательной функции. Авторы вводили внутривенно моноклеарные КПКЧ крысам с ушибом спинного мозга через 1 или 5 дней после травмы. По результатам функциональных тестов было установлено, что введение клеток через 5 дней после нанесения повреждения приводит к более выраженному восстановлению функции задних конечностей по сравнению с введением в 1-е сутки, а также по сравнению с отсутствием клеточной терапии (в контрольной группе). В дальнейшем введенные моноклеары были обнаружены в поврежденных сегментах спинного мозга и отсутствовали в здоровой ткани [11]. Можно предположить, что внутривенно вводить моноклеарные КПКЧ предпочтительно в подострой стадии ТСМ (через 5 дней с момента ее нанесения), так как это обеспечивает более высокий

уровень функционального восстановления, чем их введение в острой стадии (через 1 день после травмы). Вероятно, это обусловлено тем, что большая часть введенных в острой стадии ТСМ клеток может погибать вследствие чрезвычайно активного синтеза биологически активных веществ, в том числе провоспалительных цитокинов (так называемого цитокинового взрыва, наблюдаемого в зоне повреждения в первые дни после травмы).

Аналогичные результаты были описаны группой S.J. Chua и соавт. в 2010 г. На модели компрессионной ТСМ авторы установили, что КПКЧ, введенные в организм в раннем периоде после травмы, длительно сохраняются в нем, что свидетельствует об их активном нейротрофическом действии [56].

С.Н. Као и соавт. (2008) вводили концентрат КПКЧ (в основном гемопоэтических клеток CD34+) крысам с компрессионной ТСМ. Такое системное введение КПКЧ способствовало значительному улучшению функции задних конечностей, а также уменьшению объема области повреждения вещества спинного мозга и снижению частоты апоптоза поврежденных клеток. После введения клеток CD34+ отмечалось активное накопление GDNF и фактора роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor, VEGF) в ткани спинного мозга. При введении клеток CD34-, напротив, не наблюдалось ни функционального восстановления поврежденных сегментов, ни повышения концентрации нейротрофических и ангиогенных факторов [57]. Таким образом, клетки CD34+ пуповинной крови способствуют регенерации тканей спинного мозга, уменьшению объема области повреждения вещества спинного мозга и подавлению апоптоза поврежденных клеток, а также восстановлению двигательной функции задних конечностей у животных с компрессионной моделью ТСМ, причем действие клеток обусловлено секрецией различных биологически активных факторов, таких как VEGF и GDNF. Кроме того, даже если осложненная ТСМ не требует хирургической коррекции, системное применение клеток никак не ограничивает их терапевтический потенциал, являясь при этом более простым, легко переносимым методом лечения, чем их локальное введение.

V.R. Dasari и соавт. (2007) продемонстрировали, что локальное введение клеток пуповинной крови в ткань поврежденного спинного мозга через 1 нед после травмы обеспечивает активную ремиелинизацию поврежденных аксонов [58]. При этом клетки активно дифференцировались в клетки нейронного типа (нейроны, олигодендроциты и астроциты) и обеспечивали формирование нормальных по структуре миелиновых оболочек аксонов в области повреждения. Клетки также секретировали ряд нейротрофических факторов, таких как нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофин 3, основной белок миелина (myelin basic protein) и про-

теолипидный белок (proteolipid protein), что авторы подтвердили с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ*. Активная секреция основного белка миелина и протеолипидного белка обеспечивает образование миелина и формирование миелиновых оболочек. Авторы также описали восстановление двигательной функции задних конечностей животных.

Некоторые исследователи оценивали эффективность применения клеток пуповинной крови в сочетании с различными цитокинами, хотя однонаправленность и сочетаемость их эффектов до сих пор не доказана. S.U. Kuh и соавт. (2005) в эксперименте на животных с ТСМ применили стволовые клетки пуповинной крови человека в сочетании с BDNF [55]. Ранее было установлено, что применение каждого из этих компонентов терапии по отдельности в острой стадии травмы обеспечивает высокий уровень функционального восстановления и регенерации поврежденных аксонов. В этой работе авторы продемонстрировали, что уровень восстановления двигательной функции у животных, получавших комбинированную терапию, был выше такового в контрольной группе на каждом этапе исследования при еженедельной оценке результатов. Особенно интересно, что через 8 нед после введения клеток и BDNF в экспериментальной группе наблюдалось более выраженное улучшение оценки по двигательным шкалам, чем в других группах. По данным иммунофлуоресцентного анализа с использованием антител к бромдезоксидеугулидину, GFAP и связанному с микротрубочками белку 2, введенные КПКЧ активно дифференцировались в различные клетки нейронного типа. Это свидетельствует о том, что клетки пуповинной крови и фактор BDNF действуют однонаправленно и одинаково стимулируют восстановление поврежденной нервной ткани при ТСМ.

J.H. Lim и соавт. (2007) изучили эффективность введения МСК пуповинной крови собакам с травматическим повреждением спинного мозга [59]. Эта работа примечательна тем, что авторы создали, по сути, уникальные условия эксперимента: 1) использование клеток пуповинной крови собаки; 2) применение мезенхимальной фракции клеток; 3) применение комбинированной стратегии лечения. МСК пуповинной крови собаки вводили локально непосредственно в зону повреждения спинного мозга. В группе комбинированного лечения животным также вводили рекомбинантный метионилированный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека подкожно в течение 1 нед после нанесения повреждения. Для оценки морфофункционального состояния животных использовали магнитно-резонансную томографию, функциональные тесты и регистрацию соматосенсорных вызванных потенциалов. Через 2 нед после введения клеток авторы отметили существенное восстановление функции задних конечностей животных в экспериментальных группах (в которых животным вводили МСК

пуповинной крови собаки в сочетании с метионилированным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором человека или без такового). Однако статистически значимых различий между этими экспериментальными группами не обнаружено. Кроме того, у животных обеих экспериментальных групп наблюдались значительное повышение скорости проведения сигнала через зону повреждения (по данным регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов) и регенерация части тел нейронов в поврежденных сегментах. Таким образом, МСК пуповинной крови также можно эффективно использовать в лечении травматических повреждений спинного мозга даже несмотря на то, что повышение эффективности применения клеток при их сочетании с колониестимулирующими факторами не доказано и что остаются непонятными механизмы, лежащие в основе терапевтического действия МСК, в отличие от других популяций клеток пуповинной крови (моноклеарных, гемопоэтических и др.).

В России проводили и проводят аналогичные доклинические исследования эффективности клеточной терапии при ТСМ. Одна из наиболее активных в данной области исследовательских групп — коллектив ученых, возглавляемый Я.О. Мухамедшиной из Казанского федерального университета. Они провели более 30 доклинических исследований клеточной терапии ТСМ на различных животных (крысах, карликовых домашних свиньях). Во многих случаях авторы использовали генетически модифицированные клетки, в том числе КПКЧ. Кроме того, они подробно описали изменения, происходящие в ткани спинного мозга при травматических повреждениях: к примеру, показали, что воспалительный ответ и «цитокиновый взрыв», развивающиеся после повреждения спинного мозга, не ограничиваются тканями ЦНС, но определяются и в других тканях организма. При этом наблюдается повышение концентрации широкого спектра биологически активных провоспалительных веществ, таких как макрофагальный белок воспаления 1 α (macrophage inflammatory proteins), ИЛ 1 α , 2, 5, 1 β , 18, фактор некроза опухолей α и др. При этом концентрация провоспалительных цитокинов в ткани спинного мозга достигает пиковых значений уже к 3-м суткам после травмы, тогда как в сыворотке крови пик концентрации приходится на 7-е сутки после травмы [60].

В других исследованиях та же группа ученых продемонстрировала, что применение генетически модифицированных стволовых клеток может быть эффективным методом терапии ТСМ. Так, авторы описали применение генетически модифицированных моноклеарных КПКЧ, синтезирующих VEGF и GDNF, которые стимулируют миграцию эндогенных нейронных стволовых клеток эпендимы спинного мозга в зону повреждения благодаря активной секреции нейротрофинов, а также способствуют ремиелинизации поврежденных волокон спинного мозга [29]. Кроме того,

установлено, что применение генетически модифицированных КПКЧ способствует восстановлению проводимости нервных импульсов по волокнам спинного мозга, что подтверждено при электрофизиологическом исследовании, причем эффективность трансплантации модифицированных клеток была выше, чем эффективность трансплантации нативных [61]. Этот метод также значительно (в 22 раза) увеличивает количество миелинизированных волокон кортикоспинальных трактов спинного мозга. Наконец, эффективность клеточной терапии с применением генетически модифицированных КПКЧ была показана при функциональной оценке восстановления с применением теста «открытое поле» и шкалы Basso, Beattie, Bresnahan. Через 30 дней после нанесения травмы наблюдалось более эффективное восстановление двигательной функции задних конечностей при проведении клеточной терапии, причем применение модифицированных клеток оказалось эффективнее, чем применение нативных клеток [39].

В той же лаборатории при моделировании ТСМ у карликовых домашних свиней была выявлена эффективность интратекального введения КПКЧ с модифицированными генами *GDNF*, *NCAM* и *VEGF*, при этом использовали функциональные, гистологические и иммуногистохимические, а также электрофизиологические методы оценки [50].

С.И. Рябов и соавт. (2014, 2015, 2018) из лаборатории стволовых клеток Национального медицинского исследовательского центра кардиологии в нескольких исследованиях на крысах продемонстрировали эффективность системного применения моноклеарных КПКЧ при моделированной ТСМ. При этом, по результатам функциональной оценки двигательной активности, терапия КПКЧ улучшала двигательную функцию задних конечностей на 16–19 % по сравнению с нормой и на 53–62 % по сравнению со значениями в контрольной группе [9, 62]. Кроме того, показана эффективность применения коллагеновых имплантатов в сочетании с моноклеарными КПКЧ при ТСМ у животных [63].

Высокая эффективность и безопасность системного и локального применения КПКЧ была также подтверждена в ряде клинических исследований [2, 6]. В 2008–2010 гг. А.М. Liu и соавт. (2010) исследовали безопасность и эффективность применения КПКЧ у 22 пациентов с тяжелой контузионной ТСМ. Клетки вводили интратекально путем люмбальных пункций (по 10⁶ клеток на 1 кг массы тела) 4 раза с интервалом в 1 нед. Терапия была эффективна у 13 из 22 пациентов. В группе пациентов с неполным повреждением спинного мозга (категорий В и С по шкале Американской ассоциации спинномозговой травмы (American Spinal Injury Association, ASIA)) эффективность клеточной терапии составила 81,25 %. У пациентов с наиболее тяжелым повреждением спинного мозга

(категории А по шкале ASIA) клеточная терапия оказалась неэффективной [64]. Н. Cheng и соавт. (2014) вводили КПКЧ локально в зону повреждения спинного мозга дважды с интервалом в 1 нед. В исследование были включены 34 пациента: 10 пациентов вошли в группу клеточной терапии, 14 — в группу активной реабилитации, 10 — в группу консервативной терапии [65]. Авторы регистрировали выраженную положительную динамику в экспериментальной группе по сравнению с остальными группами. Кроме того, в экспериментальной группе произошло статистически значимое восстановление функции тазовых органов (мочеиспускания). Еще одно клиническое исследование, проведенное в 2006–2010 гг., включало 47 пациентов, из них 12 пациентов — с ТСМ, 11 — с детским церебральным параличом, 9 — с последствиями черепно-мозговой травмы, 9 — с последствиями нарушения мозгового кровообращения, 3 — со спиноцеребеллярными атаксиями, 3 — с демиелинизирующими заболеваниями [66]. В этом исследовании была подтверждена безопасность терапии с применением КПКЧ, однако эффективность оказалась ниже предполагаемой.

На сегодняшний день окончены I и II фазы клинического исследования, проводившегося в Гонконге (NCT01354483). Исследование включало 28 пациентов с последствиями ТСМ (после травмы прошло >10 лет) [67]. Авторы использовали аллогенные КПКЧ и вводили их локально в ткань спинного мозга выше и ниже зоны повреждения. Положительный эффект наблюдался у 15 пациентов.

Интересное клиническое исследование проведено в 2016 г. в Китае. Авторы оценивали эффективность трансплантации КПКЧ в сочетании с коллагеновым носителем у 5 пациентов с отдаленными последствиями тяжелой ТСМ (категории А по шкале ASIA) после хирургического удаления глиального рубца и сформированной кисты спинного мозга [68]. Хирургическое удаление рубца на спинном мозге было выполнено при интраоперационном электрофизиологическом нейромониторинге, сформированный дефект заполняли специальным коллагеновым носителем с КПКЧ. Через 1 год после вмешательства у пациентов частично восстановились показатели вызванных потенциалов, однако функциональное восстановление отсутствовало.

В России были проведены I и II стадии рандомизированного клинического исследования системного применения КПКЧ при ТСМ у 10 пациентов. При этом клеточная терапия способствовала значительному регрессу неврологических нарушений и восстановлению двигательной функции. В исследование были включены пациенты с наиболее тяжелой степенью повреждения спинного мозга, с неврологическим дефицитом категорий А и В по шкале ASIA. При этом к концу периода наблюдения (через 1 год) самостоятельно передвигаться были способны 7 из 10 пациентов, из которых у 2 полностью восстановились функ-

ции спинного мозга (до категории Е по шкале ASIA). Результаты данного исследования будут опубликованы в ближайшее время.

В целом на сегодняшний день в мире проведено либо проводится более 10 клинических исследований эффективности применения КПКЧ при ТСМ. Авторы изучают различные пути и кратность введения клеток, применяют клеточную терапию как в остром, так и отсроченном периодах. Однако необходимо отметить, что подавляющее большинство подобных исследований инициированы либо в Китае, либо в других странах Азии. К сожалению, достоверность результатов многих из них сомнительна. Вероятно, это связано с крайне сложным порядком регистрации клинических исследований в более развитых странах, таких как США или страны Европы. Тем не менее результаты большого числа успешных доклинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности клеточной терапии ТСМ, в том числе с применением КПКЧ, поэтому организация столь же многочисленных клинических исследований — лишь вопрос времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия в медицине как науке происходят значительные изменения, в частности важные фундаментальные открытия, которые привели к формированию новых направлений практической медицины. Нагляднейший пример такого направления — регенеративная медицина, в том числе клеточная терапия. Данное направление возникло относительно недавно, но с каждым годом оно все более доказывает свою востребованность при лечении самых разных патологий.

Внедрение регенеративных технологий в лечение повреждений структур ЦНС назревало давно. Особенности эпидемиологии ТСМ (высокая распространенность среди лиц молодого и трудоспособного возраста), крайне низкий потенциал спонтанного восстановления утраченных функций, а также отсутствие эффективных методов лечения и восстановления структуры и функций спинного мозга в значительной степени благоприятствовали попыткам применения регенеративных и клеточных технологий в этой области. На протяжении последующих лет было проведено множество лабораторных и доклинических исследований, подтвердивших эффективность клеточных технологий при повреждениях спинного мозга. Однако споры об оптимальном виде клеток для терапии не утихают до сих пор.

Каждый из применявшихся видов клеток имеет и достоинства, и недостатки. Например, ЭСК продемонстрировали наиболее высокий дифференцировочный и пролиферативный потенциал среди всех видов стволовых клеток. Однако их генетическая непредсказуемость и неуправляемость, высокий риск развития

тератом и моральные и этические проблемы, связанные с их получением, не позволят использовать их в практической медицине в ближайшие годы.

Применение МСК и стромальных стволовых клеток, напротив, не ограничено по этическим соображениям. Но эффективность восстановления структуры и функций поврежденного спинного мозга при их введении уступает таковой при введении ЭСК (это актуально не только для МСК, но и для других видов стволовых клеток, за исключением ИПСК) и в целом соответствует потенциалу иных видов клеток.

С этой точки зрения КПКЧ стоят несколько в стороне от других видов стволовых клеток. Они обладают высоким нейропротективным, нейрорепаративным и нейрорегенеративным потенциалом, оказывая при этом и ангиогенное, и иммуномодулирующее действие. Во многом подобная разносторонность действия обусловлена характером популяции клеток — в отличие от многих других источников клеток, пуповинная кровь содержит гетерогенную смесь нескольких видов стволовых и прогениторных клеток. В лабораторных и доклинических исследованиях эффективность

терапии ТСМ с применением КПКЧ была достаточно высокой и не уступала таковой при применении МСК и стволовых и прогениторных клеток нейронного типа. При этом использование КПКЧ не противоречит моральным и юридическим нормам. Введение КПКЧ не связано с риском развития тератом, так как указанные клетки имеют строго постнатальное происхождение (в отличие от ЭСК) и не проходят стадию вмешательства в геном (в отличие от ИПСК).

Таким образом, КПКЧ, на наш взгляд, можно считать оптимальным видом клеток для клинических исследований. Не исключено, что со временем будет выявлен более высокий уровень эффективности иных видов клеток, таких как ЭСК и ИПСК. Однако в настоящее время они могут быть использованы только в лабораторных и доклинических исследованиях, тогда как в практической медицине это пока невозможно.

Исследования различных видов стволовых и прогениторных клеток продолжаются, а безопасность и эффективность КПКЧ уже доказана, поэтому они могут применяться в практической медицине уже сегодня.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ali H., Bahbahani H. Umbilical cord blood stem cells — potential therapeutic tool for neural injuries and disorders. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2010;70(3): 316–24.
2. Harris D.T. Non-haematological uses of cord blood stem cells. *Br J Haematol* 2009;147(2):177–84. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07767.x.
3. 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.
4. Newcomb J.D., Sanberg P.R., Klasko S.K., Willing A.E. Umbilical cord blood research: current and future perspectives. *Cell Transplant* 2007;16(2):151–8.
5. Newman M.B., Davis C.D., Kuzmin-Nichols N., Sanberg P.R. Human umbilical cord blood (HUCB) cells for central nervous system repair. *Neurotox Res* 2003;5(5):355–68. DOI: 10.1007/bf03033155.
6. 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 Rep* 2011;7(1):181–94. DOI: 10.1007/s12015-010-9163-0.
7. Park S.I., Lim J.Y., Jeong C.H. et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell therapy promotes functional recovery of contused rat spinal cord through enhancement of endogenous cell proliferation and oligogenesis. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:362473. DOI: 10.1155/2012/362473.
8. Rosenkranz K., Meier C. Umbilical cord blood cell transplantation after brain ischemia — from recovery of function to cellular mechanisms. *Ann Anat* 2011;193(4):371–9. DOI: 10.1016/j.aanat.2011.03.005.
9. Ryabov S.I., Zvyagintseva M.A., Pavlovich E.R. et al. Efficiency of transplantation of human placental/umbilical blood cells to rats with severe spinal cord injury. *Bull Exp Biol Med* 2014;157(1):85–8. DOI: 10.1007/s10517-014-2498-9.
10. 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.
11. 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.
12. Daar A.S., Bhatt A., Court E., Singer P.A. Stem cell research and transplantation: science leading ethics. *Transplant Proc* 2004;36(8):2504–6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.08.129.
13. Henon P.R. Human embryonic or adult stem cells: an overview on ethics and perspectives for tissue engineering. *Adv Exp Med Biol* 2003;534:27–45. DOI: 10.1007/978-1-4615-0063-6_3.
14. ЕМИСС. Государственная статистика. Число зарегистрированных родившихся (оперативные данные). Доступно по: <https://www.fedstat.ru/indicator/33555>. [Unified Interagency Information and Statistics System. National statistics. Number of registered births (operational data). Available at: <https://www.fedstat.ru/indicator/33555>. (In Russ.)].
15. Centers for Disease Control and Prevention. National vital statistics reports. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/products/nvsr.htm>.
16. Broxmeyer H.E., Cooper S. High-efficiency recovery of immature haematopoietic progenitor cells with extensive proliferative capacity from human cord blood cryopreserved for 10 years. *Clin Exp Immunol* 1997;107 Suppl 1:45–53.
17. Cellular characteristics of cord blood and cord blood transplantation. Ed. by H.E. Broxmeyer. Bethesda (MD): American Association of Blood Banks Press, 1998. 227 p.
18. Broxmeyer H.E., Srour E.F., Hangoc G. et al. High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(2):645–50. DOI: 10.1073/pnas.0237086100.
19. Ren Z., Zhang Y. Cells therapy for Parkinson's disease — so close and so far away. *Sci China C Life Sci* 2009;52(7): 610–4. DOI: 10.1007/s11427-009-0090-8.
20. Sathananthan A.H., Trounson A. Human embryonic stem cells and their spontaneous differentiation. *Ital J Anat Embryol* 2005;110(2 Suppl 1):151–7.

21. Cohen R.I., McKay R., Almazan G. Cyclic AMP regulates PDGF-stimulated signal transduction and differentiation of an immortalized optic-nerve-derived cell line. *J Exp Biol* 1999;202(Pt 4):461–73.
22. Gill B.C., Sun D.Z., Damaser M.S. Stem cells for urinary incontinence: functional differentiation or cytokine effects? *Urology* 2018;117:9–17. DOI: 10.1016/j.urology.2018.01.002.
23. Wade D.T. Measurement in neurological rehabilitation. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992;5(5):682–6.
24. Wagner J.E., Kernan N.A., Steinbuch M. et al. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 1995;346(8969):214–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)91268-1.
25. Broxmeyer H.E., Hangoc G., Cooper S. et al. Growth characteristics and expansion of human umbilical cord blood and estimation of its potential for transplantation in adults. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992;89(9):4109–13. DOI: 10.1073/pnas.89.9.4109.
26. Todaro A.M., Pafumi C., Pernicone G. et al. Haematopoietic progenitors from umbilical cord blood. *Blood Purif* 2000;18(2):144–7. DOI: 10.1159/000014438.
27. Tse W., Laughlin M.J. Umbilical cord blood transplantation: a new alternative option. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:377–83. DOI: 10.1182/asheducation-2005.1.377.
28. Willing A.E., Lixian J., Milliken M. et al. Intravenous *versus* intraatrial cord blood administration in a rodent model of stroke. *J Neurosci Res* 2003;73(3):296–307. DOI: 10.1002/jnr.10659.
29. Galieva L.R., Mukhamedshina Y.O., Akhmetzyanova E.R. et al. Influence of genetically modified human umbilical cord blood mononuclear cells on the expression of Schwann cell molecular determinants in spinal cord injury. *Stem Cells Int* 2018;2018:4695275. DOI: 10.1155/2018/4695275.
30. Morita T., Sasaki M., Kataoka-Sasaki Y. et al. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells promotes functional recovery in a model of chronic spinal cord injury. *Neuroscience* 2016;335:221–31. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.037.
31. Zhao Z.M., Li H.J., Liu H.Y. et al. Intrasplenic transplantation of CD34+ human umbilical cord blood cells after spinal cord hemisection injury improves functional recovery in adult rats. *Cell Transplant* 2004;13(2):113–22. DOI: 10.3727/000000004773301780.
32. Kim J.W., Kim S.Y., Park S.Y. et al. Mesenchymal progenitor cells in the human umbilical cord. *Ann Hematol* 2004;83(12):733–8. DOI: 10.1007/s00277-004-0918-z.
33. Mikami T., Eguchi M., Kurosawa H. et al. Ultrastructural and cytochemical characterization of human cord blood cells. *Med Electr Microsc* 2002;35(2):96–101. DOI: 10.1007/s007950200012.
34. Nayar B., Raju G.M., Deka D. Hematopoietic stem/progenitor cell harvesting from umbilical cord blood. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79(1):31–2. DOI: 10.1016/s0020-7292(02)00187-x.
35. Rogers I., Casper R.F. Umbilical cord blood stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(6):893–908. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2004.06.004.
36. Erices A., Conget P., Minguell J.J. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2000;109(1):235–42. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.01986.x.
37. Chen N., Hudson J.E., Walczak P. et al. Human umbilical cord blood progenitors: the potential of these hematopoietic cells to become neural. *Stem Cells* 2005;23(10):1560–70. DOI: 10.1634/stemcells.2004-0284.
38. Frassoni F., Podesta M., Maccario R. et al. Cord blood transplantation provides better reconstitution of hematopoietic reservoir compared with bone marrow transplantation. *Blood* 2003;102(3):1138–41. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0720.
39. Mukhamedshina Y.O., Shaymardanova G.F., Garanina E.E. et al. Adenoviral vector carrying glial cell-derived neurotrophic factor for direct gene therapy in comparison with human umbilical cord blood cell-mediated therapy of spinal cord injury in rat. *Spinal Cord* 2016;54(5):347–59. DOI: 10.1038/sc.2015.161.
40. Zola H., Fusco M., Macardie P.J. et al. Expression of cytokine receptors by human cord blood lymphocytes: comparison with adult blood lymphocytes. *Pediatr Res* 1995;38(3):397–403. DOI: 10.1203/00006450-199509000-00021.
41. Ali H., Jurga M., Kurgonaite K. et al. Defined serum-free culturing conditions for neural tissue engineering of human cord blood stem cells. *Acta Neurobiol Exp(Wars)* 2009;69(1):12–23.
42. Harris D.T., Schumacher M.J., Locascio J. et al. Phenotypic and functional immaturity of human umbilical cord blood T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(21):10006–10. DOI: 10.1073/pnas.89.21.10006.
43. Korshunova I., Novitskaya V., Kiryushko D. et al. GAP-43 regulates NCAM-180-mediated neurite outgrowth. *J Neurochem* 2007;100(6):1599–612. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04316.x.
44. Lim J.Y., Park S.I., Oh J.H. et al. Brain-derived neurotrophic factor stimulates the neural differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and survival of differentiated cells through MAPK/ERK and PI3K/Akt-dependent signaling pathways. *J Neurosci Res* 2008;86(10):2168–78. DOI: 10.1002/jnr.21669.
45. McGuckin C., Forraz N. Potential for access to embryonic-like cells from human umbilical cord blood. *Cell Prolif* 2008;41 Suppl 1:31–40. DOI: 10.1111/j.1365-2184.2008.00490.x.
46. Jang Y.K., Park J.J., Lee M.C. et al. Retinoic acid-mediated induction of neurons and glial cells from human umbilical cord-derived hematopoietic stem cells. *J Neurosci Res* 2004;75(4):573–84. DOI: 10.1002/jnr.10789.
47. D'Arena G., Musto P., Cascavilla N. et al. Flow cytometric characterization of human umbilical cord blood lymphocytes: immunophenotypic features. *Haematologica* 1998;83(3):197–203.
48. Arvanian V.L., Bowers W.J., Anderson A. et al. Combined delivery of neurotrophin-3 and NMDA receptors 2D subunit strengthens synaptic transmission in contused and staggered double hemisectioned spinal cord of neonatal rat. *Exp Neurol* 2006;197(2):347–52. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.10.008.
49. Rainsford E., Reen D.J. Interleukin 10, produced in abundance by human newborn T cells, may be the regulator of increased tolerance associated with cord blood stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002;116(3):702–9. DOI: 10.1046/j.0007-1048.2001.03321.x.
50. Islamov R.R., Sokolov M.E., Bashirov F.V. et al. A pilot study of cell-mediated gene therapy for spinal cord injury in mini pigs. *Neurosci Lett* 2017;644:67–75. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.02.034.
51. Theilgaard-Mönch K., Raaschou-Jensen K., Palm H. et al. Flow cytometric assessment of lymphocyte subsets, lymphoid progenitors, and hematopoietic stem cells in allogeneic stem cell grafts. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(11):1073–82. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703270.
52. Arjmand B., Safavi M., Heidari R. et al. Concomitant transurethral and transvaginal-periurethral injection of autologous adipose derived stem cells for treatment of female stress urinary incontinence: a phase one clinical trial. *Acta Med Iran* 2017;55(6):368–74.
53. Willing A.E., Eve D.J., Sanberg P.R. Umbilical cord blood transfusions for prevention of progressive brain injury and induction of neural recovery: an immunological perspective. *Regen Med* 2007;2(4):457–64. DOI: 10.2217/17460751.2.4.457.
54. Thomson B.G., Robertson K.A., Gowan D. et al. Analysis of engraftment, graft-versus-host disease, and immune recovery following unrelated donor cord blood transplantation. *Blood* 2000;96(8):2703–11.
55. Kuh S.U., Cho Y.E., Yoon D.H. et al. Functional recovery after human umbilical cord blood cells transplantation with brain-derived neurotrophic factor into the spinal cord injured rat. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147(9):985–92. DOI: 10.1007/s00701-005-0538-y.
56. Chua S.J., Bielecki R., Yamanaka N. et al. The effect of umbilical cord blood cells

- on outcomes after experimental traumatic spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35(16):1520–6.
DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181c3e963.
57. Kao C.H., Chen S.H., Chio C.C., Lin M.T. Human umbilical cord blood-derived CD34+ cells may attenuate spinal cord injury by stimulating vascular endothelial and neurotrophic factors. *Shock* 2008;29(1):49–55.
DOI: 10.1097/shk.0b013e31805cddce.
 58. Dasari V.R., Spomar D.G., Gondi C.S. et al. Axonal remyelination by cord blood stem cells after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2007;24(2):391–410.
DOI: 10.1089/neu.2006.0142.
 59. Lim J.H., Byeon Y.E., Ryu H.H. et al. Transplantation of canine umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in experimentally induced spinal cord injured dogs. *J Vet Sci* 2007;8(3):275–82.
DOI: 10.4142/jvs.2007.8.3.275.
 60. Mukhamedshina Y.O., Akhmetzyanova E.R., Martynova E.V. et al. Systemic and local cytokine profile following spinal cord injury in rats: a multiplex analysis. *Front Neurol* 2017;8:581.
DOI: 10.3389/fneur.2017.00581.
 61. Mukhamedtshina Y.O., Gilazieva Z.E., Arkhipova S.S. et al. Electrophysiological, morphological, and ultrastructural features of the injured spinal cord tissue after transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells genetically modified with the *VEGF* and *GDNF* genes. *Neural Plast* 2017;2017:9857918.
DOI: 10.1155/2017/9857918.
 62. Ryabov S.I., Smirnov V.A., Green A.A. et al. Human umbilical cord blood cells administration reduces behavioral deficit after severe spinal cord injury. *Eur Spine J* 2015;24(3):657–8.
 63. Ryabov S.I., Zvyagintseva M.A., Osidak E.O., Smirnov V.A. Collagen implant and mononuclear cells of umbilical blood allow the restore of movements of hind limbs after removing the site of spinal cord. *Bull Exp Biol Med* 2018;164(3):390–3.
DOI: 10.1007/s10517-018-3996-y.
 64. Liu A.M., Lu G., Tsang K.S. et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells with forced expression of hepatocyte growth factor enhance remyelination and functional recovery in a rat intracerebral hemorrhage model. *Neurosurgery* 2010;67(2):357–65.
DOI: 10.1227/01.NEU.0000371983.06278.B3.
 65. Cheng H., Liu X., Hua R. et al. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in treatment for sequelae of thoracolumbar spinal cord injury. *J Transl Med* 2014;12:253.
DOI: 10.1186/s12967-014-0253-7.
 66. Miao X., Wu X., Shi W. Umbilical cord mesenchymal stem cells in neurological disorders: a clinical study. *Indian J Biochem Biophys* 2015;52(2):140–6.
 67. Zhu H., Poon W., Liu Y. et al. Phase I–II clinical trial assessing safety and efficacy of umbilical cord blood mononuclear cell transplant therapy of chronic complete spinal cord injury. *Cell Transplant* 2016;25(11):1925–43.
DOI: 10.3727/096368916X691411.
 68. Zhao Y., Tang F., Xiao Z. et al. Clinical study of NeuroRegen scaffold combined with human mesenchymal stem cells for the repair of chronic complete spinal cord injury. *Cell Transplant* 2017;26(5):891–900.

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.