

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

PATHOGENETIC ASPECTS OF TRAUMATIC SPINAL CORD INJURY AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES (LITERATURE REVIEW)

Хохлова О.И. Khokhlova O.I.

ФГБУ «Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов»
Минтруда России,
г. Новокузнецк, Россия

Novokuznetsk Scientific and Practical Centre for Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons,
Novokuznetsk, Russia

Несмотря на достижения в области медицины, реабилитации и ухода, пострадавшие с травматическим повреждением спинного мозга сталкиваются с серьезными проблемами, включающими ограниченность передвижения, потерю чувствительности, нарушение функции внутренних органов, высокую частоту вторичных осложнений и психоэмоциональных нарушений, которые влияют на все аспекты их жизни. В настоящее время не существует эффективного лечения, способствующего регенерации аксонов и восстановлению утраченных неврологических функций после повреждения спинного мозга, что обусловлено сложностью и гетерогенностью его патогенеза. Поэтому понимание патофизиологии повреждений спинного мозга необходимо для определения терапевтических стратегий.

Цель – представить современные данные о механизмах травматического повреждения спинного мозга.

Результаты. Показано наличие терапевтических мишеней в механизмах вторичной травмы, которыми можно управлять с помощью соответствующих экзогенных вмешательств, что позволяет оптимистически рассматривать возможные терапевтические перспективы.

Заключение. Учитывая многогранность патогенеза рассматриваемой патологии, следует принимать во внимание несколько сложных задач, в том числе регулирование интенсивности воспаления и перекисного окисления липидов, уменьшение гибели нервных клеток и процесса рубцевания, восстановление здоровых нервных клеток, стимулирование функциональной регенерации аксонов. В этих областях достигнут впечатляющий прогресс, однако все еще требуется много усилий, чтобы результаты экспериментальных исследований нашли свое применение в клинической практике.

Ключевые слова: травматическое повреждение спинного мозга; патогенез травматического повреждения спинного мозга; терапия травматического повреждения спинного мозга.

Despite advances in medicine, rehabilitation and care, victims with traumatic spinal cord injury face serious problems, including limited mobility, loss of sensitivity, impaired internal organ function, a high incidence of secondary complications and psychoemotional disorders that affect all aspects of their lives. Currently, there is no effective treatment that promotes axon regeneration and restoration of lost neurological functions after spinal cord injury, due to the complexity and heterogeneity of its pathogenesis. Therefore, understanding the pathophysiology of spinal cord injuries is necessary to determine therapeutic strategies.

Objective – to present the current data on the mechanisms of traumatic spinal cord injury.

Results. It is shown that there are therapeutic targets in the mechanisms of secondary trauma that can be controlled by appropriate exogenous interventions, which allow us to optimistically consider possible therapeutic prospects.

Conclusion. Given the complexity of pathogenesis of this pathology, several complex tasks should be considered, including regulating the intensity of inflammation and lipid peroxidation, reducing nerve cell death and scarring, restoring healthy nerve cells, promoting the functional regeneration of axons. Impressive progress has been made in this area, but much effort is still required for the results of experimental studies to be applied in clinical practice.

Key words: traumatic spinal cord injury; pathogenesis of traumatic spinal cord injury; treatment of traumatic spinal cord injury.

Травматическое повреждение спинного мозга связано с высоким уровнем смертности и инвалидности, с огромным социально-экономическим воздействием на пострадавшего, на его семью, об-

щество и систему здравоохранения [36, 39].

Благодаря достижениям в области медицины, реабилитации и ухода, лица с повреждением спинного мозга часто живут в течение

десятилетий после травматического события [57]. Однако большинство из них сталкиваются с серьезными проблемами, включающими ограниченность передвижения, потерю чувствительности, нарушение

Для цитирования: Хохлова О.И. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2020. № 1, С. 95-104.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/201>

DOI: 10.24411/1819-1495-2020-10013

функции внутренних органов, высокую частоту вторичных осложнений и психоэмоциональных нарушений, которые влияют на все аспекты их жизни.

В настоящее время не существует эффективного лечения, способствующего регенерации аксонов и восстановлению утраченных неврологических функций после повреждения спинного мозга [20]. Это обуславливает необходимость углубленного понимания патофизиологии повреждений спинного мозга для определения новых терапевтических стратегий [10]. В связи с чем **целью** работы явился анализ литературных сведений о механизмах травматического повреждения спинного мозга и возможностях патогенетически обоснованной терапии.

Механизмы травматического повреждения спинного мозга

Механизмы травмы спинного мозга включают факторы первичного и вторичного его повреждения [3, 58, 72]. Первичное повреждение представляет собой механическое повреждение нервной ткани и сосудистой сети с немедленной гибелью клеток и кровоизлияниями [19]. Возникает первичное повреждение в результате воздействия физических сил на позвоночник и спинной мозг (сгибание, разгибание, вращение, смещение, компрессия или их сочетание). Наиболее распространенной формой первичной травмы спинного мозга является ушиб плюс постоянная компрессия, которая обычно возникает при переломах позвонков с образованием костных фрагментов.

Первоначальное механическое повреждение сопровождается каскадом вторичного повреждения, которое генерирует дальнейшее постоянное повреждение [2]. Вторичная травма начинается в течение нескольких минут после первичной травмы и продолжается в течение недель или месяцев, вызывая прогрессирующее повреждение ткани спинного мозга, окружающей место поражения [3].

Острая фаза вторичного повреждения спинного мозга

Процесс вторичной травмы можно разделить на несколько этапов

в зависимости от времени после травмы и патомеханизма: острая, подострая (или промежуточная) и хроническая фаза. Считается, что острая фаза длится 48 часов после первоначального физического повреждения [52]. Нейрогенный шок, кровотечение и последующие гиповолемия и гемодинамический шок у пациентов с травмой спинного мозга приводят к нарушению перфузии спинного мозга и ишемии [19]. Более крупные сосуды, такие как передняя спинномозговая артерия, обычно остаются интактными, в то время как разрыв более мелких интрамедуллярных сосудов и капилляров, которые подвержены травматическому повреждению, приводит к экстравазации лейкоцитов и эритроцитов. Повышенное тканевое давление в отечном поврежденном спинном мозге и вызванный кровоизлиянием спазм интактных сосудов еще больше нарушают кровоснабжение спинного мозга. В конечном итоге повреждение сосудов, кровоизлияние и ишемия приводят к гибели клеток и разрушению тканей с помощью множества механизмов, включая кислородную депривацию, потерю аденозинтрифосфата (АТФ), эксайтотоксичность, ионный дисбаланс, образование свободных радикалов [1]. Клеточный некроз и выделение цитоплазматического содержимого увеличивают внеклеточный уровень глутамата, вызывая эксайтотоксичность глутамата [19]. Восстановление кровотока в ишемической ткани (реперфузия) приводит к дальнейшему повреждению путем генерирования свободных радикалов и активации воспалительного ответа [8, 19]. Более того, активированные микроглия и астроциты, а также инфильтрирующие лейкоциты с периферии высвобождают цитокины и хемокины, которые создают провоспалительное микроокружение [8, 33, 58]. В совокупности это приводит к прогрессирующему разрушению ткани ЦНС, известному как «повреждение ткани наблюдателя», что значительно ухудшает функциональное восстановление [77].

Данные литературы свидетельствуют об эффективности раннего оперативного лечения повреждений

спинного мозга. Хотя оптимальные сроки остаются спорными, декомпрессия спинного мозга, стабилизация позвонков и поддержание перфузии крови являются критически важными факторами для достижения оптимальных результатов при данной патологии. Несмотря на то, что во многих исследованиях сообщалось об улучшении неврологических исходов за счет ранней хирургической декомпрессии, нет единого мнения относительно определения термина «ранняя декомпрессия»: оно варьировалось от 4 часов до 4 дней, но с 2010 года наблюдается тенденция к декомпрессии в течение 24 часов после травмы [28]. В частности, показано, что при синдроме конского хвоста оперативное лечение в течение 24-часового окна способствует сохранению функции тазовых органов, при этом наиболее плохие результаты были получены при проведении декомпрессии спустя 48 часов после травмы [45]. В исследовании D.-Y. Lee et al. (2018) установлено, что хирургическая декомпрессия спинного мозга в течение 8 часов после травмы позвоночника между C1-L2, по сравнению с интервалом времени 8-24 часа, существенно улучшает неврологическое восстановление, что позволило авторам рекомендовать раннюю декомпрессию (в течение 8 часов) как эффективное лечение повреждений спинного мозга [53]. Аналогичные данные приводятся O. Tsuji et al. (2019): показано, что пациенты с полным двигательным параличом после перелома шейного отдела позвоночника могут восстановиться до частичного паралича, если хирургическое лечение проведено в течение 8 часов после травмы [70]. Учитывая многогранный взаимосоусиливающий эффект механизмов вторичного повреждения спинного мозга, такой подход представляется патогенетически обоснованным.

Синдром системной воспалительной реакции

Исследования с использованием моделей на грызунах показали, что вторичное повреждение центральной нервной системы (ЦНС) зависит от реакции острой фазы, системной воспалительной реакции,

возникающей преимущественно в печени [7]. В ответ на повреждение ЦНС печеночная экспрессия провоспалительных медиаторов значительно увеличивается уже через 2 часа после события. В свою очередь, эти медиаторы запускают мобилизацию и праймирование лейкоцитов из костного мозга, которые затем транслоцируются в место повреждения, а также, по-видимому, в невовлеченные периферические органы. Селезенка освобождает свой резервуар провоспалительных моноцитов и увеличивает экспрессию интерферона- γ (IFN- γ), фактора некроза опухоли (TNF) и интерферона-6 (IL-6) [12, 63]. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS), который может привести к синдрому полиорганной дисфункции (MODS), также не редкость у пациентов с повреждением ЦНС [17, 69]. Часто наблюдается одновременная иммуносупрессия адаптивных иммунных компонентов [15], поэтому пациенты очень чувствительны к инфекциям. Таким образом, периферические иммунные реакции значительно увеличивают смертность и заболеваемость пациентов.

Показано, что подавление периферического воспалительного ответа уменьшает активность воспалительного процесса в ЦНС [18, 23].

Модуляция острой фазы воспаления путем нацеливания на выработку белков острой фазы или истощение клеток Купфера уменьшают рекрутирование нейтрофилов в ЦНС в моделях травматического повреждения головного и спинного мозга. Следовательно, подавление острой фазы воспаления может предложить альтернативную стратегию минимизации потери ткани и функционального дефицита после травматических повреждений ЦНС. Однако следует признать, что модулирование системного воспаления является сложным. Как это ни парадоксально, но имеются данные, свидетельствующие о том, что обострение воспаления на периферии может способствовать уменьшению размера поражения и инфильтрации лейкоцитов в ЦНС после травмы [22]. Было высказано предположение, что системный ответ может служить иммунной

«дистракцией», перераспределяя популяцию лейкоцитов из поврежденной ЦНС в другие участки, хотя остается неясным механизм этого перераспределения [7]. Неясен также сигнал, инициирующий активацию периферического ответа. Yates A.G. и соавт. считают, что медиаторами коммуникации между отдаленными органами могут являться внеклеточные везикулы [78]. Внеклеточные везикулы (EV) — это общий термин, который определяет все полученные из клеток частицы, инкапсулированные в липидный бислой; эти частицы обогащены белками, липидами и нуклеиновыми кислотами. Внеклеточные везикулы обычно классифицируются в соответствии с их биогенезом: апоптотические тела (1000-5000 нм) высвобождаются из плазматической мембраны как часть запрограммированной гибели клеток; микровезикулы (150-1000 нм) выпускаются из клеточной мембраны; экзосомы (40-150 нм) генерируются по эндолизосомному пути и хранятся в мультивезикулярных органах до освобождения путем экзоцитоза. Механизм острой фазы ответа авторы представляют следующим образом. Острое травматическое повреждение головного или спинного мозга вызывает выброс внеклеточных везикул в кровообращение. Эти везикулы локализуются в периферических органах, в результате чего они индуцируют выработку провоспалительных молекул (хемокинов, цитокинов, белков острой фазы), в свою очередь, стимулируя мобилизацию лейкоцитов, которые проникают как в ЦНС, так и в периферические органы.

Таким образом, помимо локализованных изменений в спинном мозге, все большее внимание уделяется вкладу периферических органов в патофизиологию повреждения спинного мозга [7]. Значительное внимание уделяется селезенке. Исследование Badner A. и соавт. показывает, что селезенка посредством усиления воспалительной передачи сигналов участвует во вторичной патофизиологии повреждения спинного мозга [9]. Кроме того, селезенка играет важную роль в опосредованной

мезенхимальными стромальными клетками иммуномодуляции, подчеркивая, что периферические иммунные ткани могут быть терапевтической мишенью при повреждении спинного мозга. Как считают авторы, это открытие может помочь адаптировать клеточную терапию, а также все системные вмешательства, чтобы максимизировать эффективность [9]. Ранее Badner A., Vawda R. и соавт. предположили, что в клеточно-опосредованной иммуномодуляции участвует противовоспалительный интерлейкин-10 (IL-10), который оказывает нейропротекторное действие при повреждениях ЦНС [10].

Препаратом с мощным противовоспалительным действием и нейропротективным потенциалом при травматическом повреждении спинного мозга является синтетический кортикостероид метилпреднизолона натрия сукцинат (MPSS), ограниченность использования которого обусловлена повышенным риском вторичных инфекций [71]. Тем не менее, в настоящее время имеется Руководство, разработанное в 2017 году коллективом авторов Центра позвоночника Северной Америки (AOSpine North America), международного сообщества специалистов по хирургии позвоночника (AOSpine International) и совместной секции по нейротравме и нейрохирургии AANS / CNS (AANS — American Association of Neurological Surgeons (Американская ассоциация нейрохирургов), CNS — Congress of Neurological Surgeons (Конгресс нейрохирургов)), согласно которому в качестве варианта лечения взрослых пациентов с травмой спинного мозга рекомендуется 24-часовая инфузия MPSS в высоких дозах, если лечение начато в течение первых 8 часов после травмы (качество доказательств: умеренное, сила рекомендации: слабая) [32].

Перекисное окисление липидов

Одним из ключевых механизмов вторичного повреждения после травмы спинного мозга является перекисное окисление липидов и белков [19]. Конечными продуктами стадии «прекращения» перекисного окисления липидов являются

4-гидроксиноненал (HNE) и 2-пропенал, которые очень токсичны для клеток [40, 41].

Последствия перекисного окисления липидов и белков на клеточном уровне включают дыхательную и метаболическую недостаточность митохондрий, а также изменения ДНК, которые в конечном итоге приводят к гибели клеток [3].

Перекисное окисление липидов является основной причиной дестабилизации клеточных мембран, таких как цитоплазматическая мембрана и эндоплазматический ретикулум, приводящей к дисфункции Na^+/K^+ АТФазы, нарушению проницаемости для ионов и внутриклеточной перегрузке ионами Na^+ [19]. Совокупность событий, следующих за притоком ионов натрия в клетку, приводит к региональной гибели клеток и является основным патогенезом вторичного повреждения нервной системы. Этот механизм вторичного повреждения является основанием для использования средств, блокирующих натриевые каналы, для уменьшения степени повреждения [31]. Перспективным препаратом, по мнению Fehlings M.G. и соавт., является противосудорожный препарат рилузол (Riluzole) [31]. Нейропротективные эффекты рилузола, по-видимому, связаны с блокадой натриевых каналов и предотвращением чрезмерного притока в клетку Ca^{2+} . Кроме того, рилузол играет роль антиглутаматергического агента посредством ингибирования высвобождения глутамата, предотвращения гипофункции рецептора глутамата и увеличения поглощения глутамата путем активации транспортеров глутамата. Многогранное влияние рилузола на эксайтотоксичность и нейромодуляцию делает его перспективным вариантом нейропротективного лечения после травмы спинного мозга. Группа исследователей во главе с Fehlings M.G. подтвердила эффект применения рилузола при травме спинного мозга с использованием модели на крысах. В настоящее время проводится клиническое рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование с двумя группами пострадавших

с повреждением спинного мозга, которое должно закончиться, как предполагается, к 2021 году [31].

Подострая фаза вторичного повреждения спинного мозга

Подострая фаза травматического повреждения спинного мозга продолжается до 2 недель после травмы. Отличительной особенностью этой фазы является фагоцитарный ответ. Через 24 часа после повреждения спинного мозга моноциты периферической крови попадают в очаг поражения, проявляя макрофагальную активность. Между тем, резидентная микроглия становится морфологически неотличимой от инфильтрированных макрофагов, происходящих из моноцитов [14]. Существует фенотипический спектр макрофагов, происходящих из моноцитов или микроглии, от провоспалительного (обозначается M1, секретирующий TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-12) до прорепаративного (обозначаемый M2, секретирующий IL-10, IL13). После повреждения спинного мозга первоначально наблюдается смешанный ответ M1/M2 [48]. Выделение провоспалительных цитокинов в месте повреждения дополнительно мобилизует резидентные клетки и клетки крови в фагоцитозный дебрис [37, 38] и влияет на фенотип других соседних резидентных клеток. Моноциты или полученные из микроглии макрофаги остаются в поврежденном спинном мозге бесконечно [24].

Другой характеристикой подострой фазы травматического повреждения спинного мозга является реактивная пролиферация астроцитов — астроглиоз [59]. Астроглиоз подразумевает глубокую молекулярную и функциональную перестройку астроцитов [46] и состоит из двух фаз: ранняя гипертрофическая нейропротективная фаза и гиперпластическая фаза с формированием глиального рубца, затрудняющего регенерацию тканей [68]. Первая фаза способствует восстановлению поврежденного гематоэнцефалического барьера, а вторая — процессу глиоза. До недавнего времени глиальный рубец считался основной причиной ограниченной регенера-

ции после повреждения центральной нервной системы, представляя собой физический и молекулярный барьер в месте поражения. Однако было показано, что глиальный рубец обеспечивает защиту, ингибируя образование aberrантных синапсов на поврежденном участке [66] и ограничивая воспалительный ответ и клеточную дегенерацию [29]. Рядом других исследователей приводятся данные, что астроцитарные рубцы являются основными факторами, поддерживающими регенерацию аксонов, что они имеют полезные роли в подострой фазе травматического повреждения нервной системы в таких процессах, как регулирование местного иммунитета, нейропротекция и восстановление тканей [6, 54, 64].

В исследовании Schachtrup C. и соавт. обнаружено, что реактивный астроцитоз и отложение молекул внеклеточного матрикса хондроитинсульфат-протеогликанов (CSPG), продуцируемых астроцитами, вызывает попавший при кровоизлиянии в ткань мозга фибриноген, который регулирует TGF- β -опосредованную передачу сигнала в тканях ЦНС после повреждения сосудов [61]. Авторы приводят данные, что фибриноген также ингибирует разрастание нейронов и активирует микроглию / макрофаги. Таким образом, фибриноген может вносить вклад в ингибирующую среду после травматического повреждения ЦНС, вызывая отложение протеогликанов и непосредственно подавляя регенерацию аксонов и активируя воспалительный ответ. С учетом многогранных функций фибриногена как провоспалительного и профибринолитического белка крови в местах повреждения сосудов, антикоагулянтная терапия, препятствующая образованию фибрина или связыванию фибриногена с рецепторами интегрин или факторов роста, может быть полезной для восстановления тканей [61].

Кроме того, было показано, что существенные количества критических хондроитинсульфат-протеогликанов продуцируются неастроцитарными клетками, преимущественно макрофагами и фибробластами

[6], которые являются основными единицами фиброзных рубцов.

Хроническая фаза травматического повреждения спинного мозга

Хроническая фаза (или стадия восстановления) повреждения спинного мозга, как считается, длится более 6 месяцев [49]. В это время происходит формирование кист, фиброзных рубцов.

Повреждение спинного мозга вызывает значительный ответ фибробластов [14], которые происходят из менингеальных клеток, если повреждена твердая мозговая оболочка [30], или из периваскулярных клеток [67]. Фибробласты производят компоненты межклеточной матрицы, включая фибронектин, коллаген типа I, коллаген типа IV и ламинин с образованием фиброзного рубца [50]. Этот рубец не только представляет физический барьер для восстановления роста аксона, но и секретирует различные ингибирующие молекулы, в частности, тенасцин-С, ephrinB2 [47, 67].

Матричные компоненты фиброзного рубца могут напрямую ингибировать регенерацию нервной ткани и способствовать длительному remodelированию ткани посредством взаимодействия с воспалительными клетками [84]. Было показано, что терапевтическое лечение, направленное на подавление фиброзного рубцевания, способствует регенерации аксонов в различных парадигмах поражения ЦНС млекопитающих [50].

Считается, что фиброзные рубцы являются однонаправленными и необратимыми при повреждении спинного мозга; предполагается, что их образование регулируется сложными и комбинаторными меж- и внутриклеточными сигнальными механизмами. Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1) является ключевым цитокином для фиброза, он проявляет повышенную экспрессию после травмы спинного мозга, способствует активации фибробластов позвоночника *in vitro* [74]. Однако клеточные и молекулярные механизмы образования рубцов в фиброзе остаются до конца неясными [44]. В исследовании Wang W. и соавт. показана связь экспрессии miR-21-5p и повышения

TGF- β 1 после травмы спинного мозга (miR-21-5p – microRNA – малая некодирующая молекула рибонуклеиновой кислоты длиной 21 нуклеотид, принимающая участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов путем РНК-интерференции и играющая важную роль в реализации клеточного ответа на индукцию повреждений в ДНК) [74]. Авторами продемонстрирована роль miR-21-5p в формировании фиброзных рубцов и регенерации аксонов после повреждения спинного мозга *in vitro* и *in vivo*, что позволило им сделать вывод о значимости полученных результатов для терапевтических стратегий в ослаблении образования фиброзного рубца и улучшения функциональных результатов после травмы спинного мозга.

Молекулярные механизмы, с помощью которых CSPG ограничивают рост аксонов, не совсем понятны. Существует предположение, которое нашло свое подтверждение в экспериментальных исследованиях, что CSPG опосредуют подавление роста нейронов, главным образом, через связывание и активацию функциональных рецепторов на мембранах клеток [34]. Авторы сообщают, что рецептор трансмембранной лейкоцитарной общей антиген-связанной фосфатазы (transmembrane leukocyte common antigen-related phosphatase receptor – LAR), член подсемейства рецепторной тирозинфосфатазы белка (receptor protein tyrosine phosphatase σ – RPTP σ), играет важную роль в регуляции ингибирования удлинения аксонов, действуя в качестве рецептора для ингибиторов CSPG. Лечение пептидами, нацеленными на LAR, индуцирует значительный нисходящий рост аксонов в хвостовом отделе спинного мозга и способствует восстановлению двигательной функции у грызунов с травматическим повреждением спинного мозга. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение, что LAR-фосфатаза является новой молекулярной мишенью для ускорения регенерации аксонов и восстановления функций поврежденной ЦНС [34]. Dyck S. и соавт.,

используя специфические функционально блокирующие пептиды в клинически значимой модели контузионной / компрессионной травмы спинного мозга у крысы, продемонстрировали, что ингибирование рецепторов RPTP σ и LAR способствует олигодендрогенезу эндогенными клетками-предшественниками, ослабляет опосредованную каспазой 3 гибель клеток в зрелых олигодендроцитах и сохраняет миелин [27].

Одной из распространенных стратегий деградации основного компонента рубцов хондроитинсульфат-протеогликанов (CSPG) является использование фермента, называемого хондроитиназой ABC (ChABC), который расщепляет гликозаминогликановые цепи CSPG. В эксперименте на животных показано, что введение этого фермента сразу после травмы спинного мозга в течение 4 недель значительно улучшает локомоторные функции и способствует регенерации аксонов ниже места повреждения [43].

Основные механизмы гибели клеток при травматическом повреждении спинного мозга

Основным событием в патогенезе повреждений после травмы спинного мозга является клеточная гибель [4, 27]. Она может происходить через различные механизмы в ответ на различные медиаторы, вызванные травмой. Некроз и апоптоз первоначально были определены как два основных механизма гибели клеток после травмы спинного мозга [13, 75]. Однако недавние исследования обнаружили дополнительные формы гибели клеток [3]. В 2012 году «Номенклатурный комитет по гибели клеток» (NCCD) определил 12 различных форм гибели клеток [35]. Среди идентифицированных способов гибели клеток при травме спинного мозга к настоящему времени более широко изучались некроз, некроптоз, апоптоз и аутофагия [3].

Некроз

После травмы нейроны и глиальные клетки погибают в результате некроза вследствие механического повреждения во время первичного повреждения, а также в острой и

подострой стадии вторичного повреждения [55]. Некроз возникает из-за множества факторов, включая накопление токсичных компонентов крови, эксцитотоксичность глутамата и ионный дисбаланс, истощение АТФ, высвобождение провоспалительных цитокинов нейтрофилами и лимфоцитами и образование свободных радикалов. Некроз обычно рассматривался как мгновенная, не зависящая от энергии непрограммированная гибель клеток. Недавние исследования выявили другую форму некроза, названную некроптозом, которая выполняется регулируемые механизмами [55].

Некроптоз

Запрограммированный некроз или «некроптоз» был описан как строго регулируемая, каспазо-независимая гибель клеток с морфологическими характеристиками, сходными с некрозом [26].

Экспериментальное исследование Liu M. и соавт. свидетельствует, что ингибирование некроптоза некростатином-1 улучшает функциональные результаты после травмы спинного мозга [55]. Эти первоначальные результаты показывают, что модуляция путей некроптоза, по-видимому, является многообещающей стратегией для нейропротективных стратегий после травматического повреждения спинного мозга.

Аутофагия

Травма спинного мозга также приводит к дисрегуляции аутофагии [56]. Обычно аутофагия играет важную роль в поддержании гомеостаза клеток, способствуя обмену белков и органелл. При аутофагии клетки разлагают вредные, дефектные или ненужные цитоплазматические белки и органеллы посредством лизосомально-зависимого механизма [83]. Современные данные свидетельствуют о нейропротективной роли аутофагии после травмы спинного мозга [42, 83]. Фармакологическая индукция аутофагии специфическим пептидом Tat-Вес на модели мышей была связана с улучшенным ростом нейронов и регенерацией аксонов после травмы спинного мозга и со-

провождалась выраженным терапевтическим эффектом [42]. В целом аутофагия в настоящее время рассматривается как полезный механизм при повреждении спинного мозга. Препараты, усиливающие аутофагию, могут положительно влиять на клетки разных типов, способствуя выживанию нейронов и олигодендроцитов, дифференцировке олигодендроцитов и уменьшению нейровоспаления [76]. Однако роль аутофагии в аксональном гомеостазе все еще остается неясной и необходимы дальнейшие исследования [42].

Апоптоз

Наиболее изученным механизмом гибели клеток после травматического повреждения спинного мозга является апоптоз. Апоптоз представляет собой запрограммированный, зависящий от энергии способ гибели клеток, механизм, который начинается в течение нескольких часов после первичного повреждения [3]. Апоптоз обычно происходит с задержкой в областях, отдаленных от места повреждения, и наиболее сильно поражает олигодендроциты. У крыс с повреждением спинного мозга апоптоз возникает уже через 4 часа после травмы и достигает пика на 7-е сутки [11].

Апоптоз индуцируется через внешние и внутренние пути. Внешний путь запускается активацией рецепторов апоптоза, таких как FAS и TNFR1, которые в конечном итоге активируют каспазу 8 [81]. Внутренний путь регулируется посредством баланса между внутриклеточными про- и антиапоптотическими белками и запускается высвобождением цитохрома C из митохондрий и активацией каспазы 9 [81]. При травме спинного мозга апоптоз в основном происходит из-за вызванного травмой притока Ca^{2+} , который активирует каспазы и кальпаин. Считается также, что гибель нейронов и олигодендроцитов в отдаленных районах от эпицентра поражения может быть опосредована цитокинами, такими как TNF- α , свободными радикалами, поскольку кальций из поврежденных клеток в очаге поражения едва достигает этих удаленных областей [5, 25]. FAS-опос-

редованная гибель клеток была предложена в качестве ключевого механизма апоптоза после травмы спинного мозга [21, 60].

Посмертные исследования человеческого спинного мозга и модели на животных показали, что FAS-опосредованный апоптоз играет роль в апоптозе олигодендроцитов и воспалительной реакции в острой и подострой стадиях повреждения спинного мозга [80]. У мышей с дефицитом FAS наблюдается значительное снижение апоптоза и воспалительного ответа, о чем свидетельствует уменьшение инфильтрации макрофагов и экспрессии воспалительных цитокинов в спинном мозге; при этом у мышей с дефицитом Fas наблюдается значительное улучшение функционального восстановления после травматического повреждения спинного мозга [80]. Эти данные предполагают перспективность антиапоптотических стратегий для уменьшения интенсивности вторичного повреждения и предотвращения расширения зоны травматического повреждения спинного мозга. В качестве потенциальных антиапоптотических препаратов на модели животных с травмой спинного мозга рассматриваются лантионин кетиминный эфир и метформин [51, 73, 79]. Показано, что нимодипин, метилпреднизолон и ганглиозид являются мощными клиническими лекарственными средствами с антиапоптотическим действием при повреждении спинного мозга [16]. В исследовании Zhang Z. и соавт. продемонстрирован антиапоптотический и нейропротекторный эффект тауро-урсодезоксихолевой кислоты (TUDCA) на мышинной модели повреждений спинного мозга в ранней стадии [82].

Dyck S. и соавт. в исследованиях *in vitro* обнаружили, что апоптоз в популяциях клеток-предшественников нервных клеток и клеток-предшественников олигодендроцитов индуцируют CSPG посредством LAR и RPTP σ . Таким образом, авторами была определена роль данных рецепторов не только как ингибиторов дифференцировки олигодендроцитов, но и как непосредственных инициаторов апоптоза в поврежденном спинном мозге

взрослого человека [27]. Использование специфических блокирующих пептидов исследователи представляют как новую осуществимую терапевтическую стратегию при повреждениях спинного мозга.

Таким образом, в настоящее время существует много подходов к ограничению гибели клеток при травме спинного мозга. Однако разнообразие путей гибели клеток, которые имеют как перекрывающиеся, так и различные молекулярные механизмы, а также узкие терапевтические окна для некоторых типов гибели нейрональных клеток являются препятствиями для успешной терапии нейротравмы, вызванной гибелью нейронов [76]. Поэтому эффективные нейропротективные стратегии должны одновременно модулировать множественные сигнальные пути, чтобы отразить пространственные и временные изменения, лежащие в основе разнообразия гибели нейронных клеток [76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, травматическое повреждение спинного мозга представляет собой гетерогенную и сложную патофизиологию, включающую первичные и вторичные механизмы повреждения. Хотя оба механизма вовлечены в неврологическую дисфункцию, большинство исследований, однако, сосредоточено на понимании патофизиологии вторичного повреждения. Показано наличие терапевтических мишеней в механизмах вторичной травмы, которыми можно манипулировать с помощью соответствующих экзогенных вмешательств, что позволяет оптимистически рассматривать возможные терапевтические перспективы.

Клиническая терапия поврежденный спинного мозга включает три подхода: ограничение гибели живых клеток, стимулирование роста живых клеток и замену поврежденных клеток [62]. Учитывая много-

гранность патогенеза рассматриваемой патологии, следует принимать во внимание несколько сложных задач, в том числе регулирование интенсивности воспаления и перекисного окисления липидов, ограничение гибели нервных клеток и процесса рубцевания, восстановление здоровых нервных клеток, стимулирование функциональной регенерации аксонов. И хотя в этих областях достигнут впечатляющий прогресс, все еще требуется много усилий, чтобы результаты экспериментальных исследований нашли свое применение в клинической практике.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Ahuja CS, Martin AR, Fehlings M. Recent advances in managing a spinal cord injury secondary to trauma. *F1000Res*. 2016; 5: F1000. 10.12688/f1000research.7586.1.
- Ahuja CS, Fehlings M. Concise review: bridging the gap: novel neuroregenerative and neuroprotective strategies in spinal cord injury. *Stem Cells Transl Med*. 2016; 5(7): 914-924. doi: 10.5966/sctm.2015-0381.
- Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms. *Front Neurol*. 2019; 10: 282. doi:10.3389/fneur.2019.00282.
- Almad A, Sahinkaya FR, McTigue DM. Oligodendrocyte fate after spinal cord injury. *Neurotherapeutics*. 2011; 8(2): 262-273. doi: 10.1007/s13311-011-0033-5.
- Amemiya S, Kamiya T, Nito C, Inaba T, Kato K, Ueda M, et al. Anti-apoptotic and neuroprotective effects of edaravone following transient focal ischemia in rats. *Eur J Pharmacol*. 2005; 516(2): 125-130. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.04.036.
- Anderson MA, Burda JE, Ren Y, Ao Y, O'Shea TM, Kawaguchi R. et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration. *Nature*. 2016; 532(7598): 195-200.
- Anthony DC, Couch Y. The systemic response to CNS injury. *Exp Neurol*. 2014; 258: 105-111. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.03.013.
- Anwar MA, Al Shehabi TS, Eid AH. Inflammogenesis of secondary spinal cord injury. *Front Cell Neurosci*. 2016; 10: 98. doi: 10.3389/fncel.2016.00098.
- Badner A, Hacker J, Hong J, Mikhail M, Vawda R, Fehlings MG. Splenic involvement in umbilical cord matrix-derived mesenchymal stromal cell-mediated effects following traumatic spinal cord injury. *J Neuroinflammation*. 2018; 15(1): 219. doi: 10.1186/s12974-018-1243-0.
- Badner A, Vawda R, Laliberte A, Hong J, Mikhail M, Jose A, Dragas R, Fehlings M. Early intravenous delivery of human brain stromal cells modulates systemic inflammation and leads to vasoprotection in traumatic spinal cord injury. *Stem Cells Transl Med*. 2016; 5(8): 991-1003. doi: 10.5966/sctm.2015-0295.
- Beattie MS, Farooqui AA, Bresnahan JC. Review of current evidence for apoptosis after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2000; 17(10): 915-925. doi: 10.1089/neu.2000.17.915.
- Blomster LV, Brennan FH, Lao HW, Harle DW, Harvey AR, Ruitenberg MJ. Mobilisation of the splenic monocyte reservoir and peripheral CX(3)CR1 deficiency adversely affects recovery from spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2013; 247: 226-240. doi:10.1016/j.expneurol.2013.05.002.
- Borgens RB, Liu-Snyder P. Understanding secondary injury. *Q Rev Biol*. 2012; 87(2): 89-127.
- Bradbury EJ, Burnside ER. Moving beyond the glial scar for spinal cord repair. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 3879. doi: 10.1038/s41467-019-11707-7.
- Brommer B, Engel O, Kopp MA, Watzlawick R, Muller S, Pruss H, et al. Spinal cord injury-induced immune deficiency syndrome enhances infection susceptibility dependent on lesion level. *Brain*. 2016; 139(Pt 3): 692-707. doi: 10.1093/brain/awv375.
- Cai Y, Fan R, Hua T, Liu H, Li J. Nimodipine alleviates apoptosis-mediated impairments through the mitochondrial pathway after spinal cord injury. *Curr Zool*. 2011; 57: 340-349. doi: 10.1093/czoolo/57.3.340.
- Chaikittisilpa N, Krishnamoorthy V, Lele AV, Qiu Q, Vavilala MS. Characterizing the relationship between systemic inflammatory response syndrome and early cardiac dysfunction in traumatic brain injury. *J Neurosci Res*. 2018; 96(4): 661-670.
- Clausen BH, Degn M, Martin NA, Couch Y, Karimi L, Ormhoj M, et al. Systemically administered anti-TNF therapy ameliorates functional

- outcomes after focal cerebral ischemia. *J Neuroinflammation*. 2014; 11: 203. doi: 10.1186/PREACCEPT-2982253041347736.
19. Couillard-Despres S, Bieler L, Vogl M. Pathophysiology of traumatic spinal cord injury. In: *Neurological Aspects of Spinal Cord Injury*. Weidner N., Rupp R, Tansey K, editors. Switzerland: Springer International Publishing, 2017. P. 503-528.
 20. Cristante AF, Barros Filho TE, Marcon RM, Letaif OB, Rocha ID. Therapeutic approaches for spinal cord injury. *Clinics*. 2012; 67(10): 1219-1224.
 21. Davis AE, Campbell SJ, Wilainam P, Anthony DC. Post-conditioning with lipopolysaccharide reduces the inflammatory infiltrate to the injured brain and spinal cord: a potential neuroprotective treatment. *Eur J Neurosci*. 2005; 22(10): 2441-2450. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04447.x.
 22. Davis AR, Lotocki G, Marcillo AE, Dietrich WD, Keane RW. FasL, Fas, and death-inducing signaling complex (DISC) proteins are recruited to membrane rafts after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24: 823-834. doi:10.1089/neu.2006.0227.
 23. Dickens AM, Tovar YRLB, Yoo SW, Trout AL, Bae M, Kanmogne M, et al. Astrocyte-shed extracellular vesicles regulate the peripheral leukocyte response to inflammatory brain lesions. *Sci Signal*. 2017; 10: 7696. doi: 10.1126/scisignal.aai7696
 24. Donnelly DJ, Popovich PG. Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury. *Exp. Neurol*. 2008; 209: 378-388. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.06.009.
 25. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, et al. Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. *Clin Neuropharmacol*. 2001; 24: 254-264. doi: 10.1097/00002826-200109000-00002.
 26. Dunai Z, Bauer PI, Mihalik R. Necroptosis: biochemical, physiological and pathological aspects. *Pathol Oncol Res*. 2011; 17: 791-800. doi: 10.1007/s12253-011-9433-4.
 27. Dyck S, Kataria H, Akbari-Kelachayeh K, Silver J, Karimi-Abdolrezaee S. LAR and PTPsigma receptors are negative regulators of oligodendrogenesis and oligodendrocyte integrity in spinal cord injury. *Glia*. 2019; 67: 125-145. doi: 10.1002/glia.23533.
 28. El Tecle NE, Dahdaleh NS, Hitchon PW. Timing of surgery in spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016; 41(16): E995-E1004.
 29. Faulkner JR, Herrmann JE, Woo MJ, Tansey KE, Doan NB, Sofroniew MV. Reactive astrocytes protect tissue and preserve function after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2004; 24: 2143-2155. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3547-03.2004.
 30. Fawcett JW, Schwab ME, Montani L, Brazda N, Muller HW. Defeating inhibition of regeneration by scar and myelin components. *Handb. Clin. Neurol*. 2012; 109: 503-522. doi: 10.1016/B978-0-444-52137-8.00031-0.
 31. Fehlings MG, Nakashima H, Nagoshi N, Chow DSL, Grossman RG, Kopjar B. Rationale, design and critical end points for the Riluzole in Acute Spinal Cord Injury Study (RISCIS): a randomized, double-blinded, placebo-controlled parallel multi-center trial. *Spinal Cord*. 2016; 54(1): 8-15. doi: 10.1038/sc.2015.95.
 32. Fehlings MG, Wilson JR, Tetreault LA, Aarabi B, Anderson P, Arnold PM, et al. A clinical practice guideline for the management of patients with acute spinal cord injury: recommendations on the use of methylprednisolone sodium succinate. *Global Spine J*. 2017; 7(3 Suppl): 203S-211S. doi: 10.1177/2192568217703085.
 33. Feng Y, Liao S, Wei C, Jia D, Wood K, Liu Q, et al. Infiltration and persistence of lymphocytes during late-stage cerebral ischemia in middle cerebral artery occlusion and photothrombotic stroke models. *J Neuroinflammation*. 2017; 14: 248. doi: 10.1186/s12974-017-1017-0.
 34. Fisher D, Xing B, Dill J, Li H, Hoang HH, Zhao Zh, et al. Leukocyte common antigen-related phosphatase is a functional receptor for chondroitin sulfate proteoglycan axon growth inhibitors. *J Neurosci*. 2011; 31: 14051-14066. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1737-11.2011.
 35. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ*. 2012; 19(1): 107-120. doi: 10.1038/cdd.2011.96.
 36. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18(1): 56-87. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30415-0.
 37. Gensel JC, Zhang B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury. *Brain Res*. 2015; 1619: 1-11. doi: 10.1016/j.brainres.2014.12.045.
 38. Greenhalgh AD, David S. Differences in the phagocytic response of microglia and peripheral macrophages after spinal cord injury and its effects on cell death. *J. Neurosci*. 2014; 34: 6316-6322. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4912-13.2014.
 39. Hachem LD, Ahuja CS, Fehlings MG. Assessment and management of acute spinal cord injury: from point of injury to rehabilitation. *J Spinal Cord Med*. 2017; 40: 665-675. doi: 10.1080/10790268.2017.1329076.
 40. Hall ED. Antioxidant therapies for acute spinal cord injury. *Neurotherapeutics*. 2011; 8: 152-167. doi: 10.1007/s13311-011-0026-4
 41. Hall ED. Chapter 6: The contributing role of lipid peroxidation and protein oxidation in the course of CNS injury neurodegeneration and neuroprotection: an overview. In: *Brain neurotrauma: molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects*. Kobeissy FH, editor. Boca Raton, FL: CRC Press; Taylor & Francis; 2015. P.49-60.
 42. He M, Ding Y, Chu C, Tang J, Xiao Q, Luo ZG. Autophagy induction stabilizes microtubules and promotes axon regeneration after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113: 11324-11329. doi: 10.1073/pnas.1611282113
 43. Jefferson SC, Tester NJ, Howland DR. Chondroitinase ABC promotes recovery of adaptive limb movements and enhances axonal growth caudal to a spinal hemisection. *J Neurosci*. 2011; 31(15): 5710-5720. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4459-10.2011
 44. Joko M, Osuka K, Usuda N, Atsuzawa K, Aoyama M, Takayasu M. Different modifications of phosphorylated Smad3C and Smad3L through TGF-beta after spinal cord injury in mice. *Neuroscience letters*. 2013; 549: 168-172.
 45. Kapetanakis S, Chaniotakis C, Kazakos C, Papanthanasίου JV. Cauda equina syndrome due to lumbar disc herniation: a review of literature. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017; 59(4): 377-386. doi: 10.1515/folmed-2017-0038.
 46. Karimi-Abdolrezaee S, Billakanti R. Reactive astrogliosis after spinal cord injury-beneficial and detrimental effects. *Mol. Neurobiol*. 2012; 46: 251-264. doi: 10.1007/s12035-012-8287-4.
 47. Kawano H, Kimura-Kuroda J, Komuta Y, Yoshioka N, Li HP, Kawamura K, et al. Role of the lesion scar in the response to damage and repair of the central nervous system. *Cell and tissue research*. 2012; 349: 169-180.
 48. Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, Alexander JK, Donnelly DJ, Popovich PG. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the

- injured mouse spinal cord. *J. Neurosci.* 2009; 29(43): 13435-13444. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3257-09.2009.
49. Kim Y-H, Ha K-Y, Kim S-Il. Spinal cord injury and related clinical trials. *Clin Orthop Surg.* 2017; 9(1): 1-9. doi: 10.4055/cios.2017.9.1.1.
 50. Klapka N, Muller HW. Collagen matrix in spinal cord injury. *Journal of neurotrauma.* 2006; 23: 422-435.
 51. Kotaka K, Nagai J, Hensley K, Ohshima T. Lanthionine ketimine ester promotes locomotor recovery after spinal cord injury by reducing neuroinflammation and promoting axon growth. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 483: 759-764. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.069.
 52. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J.* 2004; 4(4): 451-464.
 53. Lee D-Y, Park Y-J, Song S-Y, Hwang S-C, Kim K-T, Kim D-H. The importance of early surgical decompression for acute traumatic spinal cord injury. *Clin Orthop Surg.* 2018; 10(4): 448-454. doi: 10.4055/cios.2018.10.4.448.
 54. Liddelow SA, Barres BA. Regeneration: Not everything is scary about a glial scar. *Nature.* 2016; 532: 182-183.
 55. Liu M, Wu W, Li H, Li S, Huang LT, Yang YQ, et al. Necroptosis, a novel type of programmed cell death, contributes to early neural cells damage after spinal cord injury in adult mice. *J Spinal Cord Med.* 2015; 38: 745-753. doi: 10.1179/2045772314Y.0000000224.
 56. Liu Y, Levine B. Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy. *Cell Death Differ.* 2015; 22: 367-376. doi: 10.1038/cdd.2014.143.
 57. Middleton JW, Dayton A, Walsh J, Rutkowski SB, Leong G, Duong S, et al. Life expectancy after spinal cord injury: a 50-year study. *Spinal Cord.* 2012; 50: 803-811. doi: 10.1038/sc.2012.55.
 58. Pearn ML, Niesman IR, Egawa J, Sawada A, Almenar-Queralta A, Shah SB, et al. Pathophysiology associated with traumatic brain injury: current treatments and potential novel therapeutics. *Cell Mol Neurobiol.* 2017; 37: 571-585. doi: 10.1007/s10571-016-0400-1.
 59. Pinchi E, Frati A, Cantatore S, D'Errico S, La Russa R, Maiese A, et al. Acute spinal cord injury: a systematic review investigating miRNA families involved. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(8): 1841. doi: 10.3390/ijms20081841.
 60. Robins-Steele S, Nguyen DH, Fehlings MG. The delayed post-injury administration of soluble fas receptor attenuates post-traumatic neural degeneration and enhances functional recovery after traumatic cervical spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2012; 29: 1586-1599. doi: 10.1089/neu.2011.2005.
 61. Schachtrup C, Ryu JK, Helmrick MJ, et al. Fibrinogen triggers astrocyte scar formation by promoting the availability of active TGF-beta after vascular damage. *J Neurosci.* 2010; 30: 5843-5854.
 62. Schroeder GD, Kepler CK, Vaccaro AR. The use of cell transplantation in spinal cord injuries. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016; 24: 266-275. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00375.
 63. Seifert HA, Offner H. The splenic response to stroke: from rodents to stroke subjects. *J Neuroinflammation.* 2018; 15: 195. doi: 10.1186/s12974-018-1239-9.
 64. Shechter R, Raposo C, London A, Sagi I, Schwartz M. The glial scar-monocyte interplay: a pivotal resolution phase in spinal cord repair. *PLoS One.* 2011; 6: e27969.
 65. Shen YQ, Tenney AP, Busch SA, Horn KP, Cuascut FX, Liu K, et al. PTPsigma is a receptor for chondroitin sulfate proteoglycan, an inhibitor of neural regeneration. *Science.* 2009; 326(5952): 592-596.
 66. Silver J, Miller JH. Regeneration beyond the glial scar. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004; 5: 146-156. doi: 10.1038/nrn1326.
 67. Soderblom C, Luo X, Blumenthal E, Bray E, Lyapichev K, Ramos J, et al. Perivascular fibroblasts form the fibrotic scar after contusive spinal cord injury. *J. Neurosci.* 2013; 33: 13882-13887. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2524-13.2013.
 68. Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci.* 2009; 32: 638-647. doi: 10.1016/j.tins.2009.08.002.
 69. Sun X, Jones ZB, Chen XM, Zhou L, So KF, Ren Y. Multiple organ dysfunction and systemic inflammation after spinal cord injury: a complex relationship. *J Neuroinflammation.* 2016; 13: 260. doi: 10.1186/s12974-016-0736-y.
 70. Tsuji O, Suda K, Takahata M, Matsumoto-Harmon S, Komatsu M, Menjo Y, et al. Early surgical intervention may facilitate recovery of cervical spinal cord injury in DISH. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2019; 27(1): 2309499019834783. doi: 10.1177/2309499019834783.
 71. Ulndreaj A, Badner A, Fehlings MG. Promising neuroprotective strategies for traumatic spinal cord injury with a focus on the differential effects among anatomical levels of injury. *Version 1. F1000Res.* 2017; 6: 1907. doi: 10.12688/f1000research.11633.1.
 72. Venkat P, Chen J, Chopp M. Exosome-mediated amplification of endogenous brain repair mechanisms and brain and systemic organ interaction in modulating neurological outcome after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018; 38: 2165-2178. doi: 10.1177/0271678X18782789.
 73. Wang C, Liu C, Gao K, Zhao H, Zhou Z, Shen Z, et al. Metformin preconditioning provide neuroprotection through enhancement of autophagy and suppression of inflammation and apoptosis after spinal cord injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 477: 534-540. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.05.148.
 74. Wang W, Liu R, Su Y, Li H, Xie W, Ning B. MicroRNA-21-5p mediates TGF-β-regulated fibrogenic activation of spinal fibroblasts and the formation of fibrotic scars after spinal cord injury. *Int J Biol Sci.* 2018; 14(2): 178-188. doi: 10.7150/ijbs.24074.
 75. Wang Z, Zhang C, Hong Z, Chen H, Chen W, Chen G. C/EBP homologous protein (CHOP) mediates neuronal apoptosis in rats with spinal cord injury. *Exp Ther Med.* 2013; 5: 107-111. doi: 10.3892/etm.2012.745.
 76. Wu J, Lipinski MM. Autophagy in Neurotrauma: Good, Bad, or Dysregulated. *Cells.* 2019; 8(7): 693. doi: 10.3390/cells8070693.
 77. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities. *Chin J Traumatol.* 2018; 21: 137-151. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.02.003.
 78. Yates A.G, Anthony DC, Ruitenber MJ, Couch Y. Systemic Immune Response to Traumatic CNS Injuries – Are Extracellular Vesicles the Missing Link? *Front Immunol.* 2019; 10: 2723.
 79. Yin X, Yin Y, Cao FL, Chen YF, Peng Y, Hou WG, Sun SK, Luo ZJ. Tanshinone IIA attenuates the inflammatory response and apoptosis after traumatic injury of the spinal cord in adult rats. *PLoS One.* 2012; 7: e38381. doi: 10.1371/journal.pone.0038381.
 80. Yu WR, Fehlings MG. Fas/FasL-mediated apoptosis and inflammation are key features of acute human spinal cord injury: implications for translational, clinical application. *Acta Neuropathol.* 2011; 122: 747-761. doi: 10.1007/s00401-011-0882-3.

81. Zhang N, Yin Y, Xu SJ, Wu YP, Chen WS. Inflammation & apoptosis in spinal cord injury. *Indian J Med Res.* 2012; 135: 287-296.
82. Zhang Z, Chen J, Chen F, Yu D, Li R, Lv Ch, et al. Tauroursodeoxycholic acid alleviates secondary injury in the spinal cord via up-regulation of CIBZ gene. *Cell Stress Chaperones.* 2018; 23(4): 551-560. doi: 10.1007/s12192-017-0862-1.
83. Zhou K, Sansur CA, Xu H, Jia X. The temporal pattern, flux, and function of autophagy in spinal cord injury. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: E466. doi: 10.3390/ijms18020466.
84. Zhu Y, Soderblom C, Krishnan V, Ashbaugh J, Bethea JR, Lee JK. Hematogenous macrophage depletion reduces the fibrotic scar and increases axonal growth after spinal cord injury. *Neurobiology of disease.* 2015; 74: 114-125.

Сведения об авторе:

Хохлова О.И., д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ ННПЦ МСЭ и РИ Минтруда России, г. Новокузнецк, Россия.

Адрес для переписки:

Хохлова О.И., ул. Малая, 7, г. Новокузнецк, Кемеровская область, Россия, 654055

Тел: +7 (3843) 36-91-26

E-mail: root@reabil-nk.ru; hohlovaoliv@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 18.02.2020

Рецензирование пройдено: 21.02.2020

Подписано в печать: 28.02.2020

Information about author:

Khokhlova O.I., MD, PhD, senior researcher, Novokuznetsk Scientific and Practical Centre for Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons, Novokuznetsk, Russia.

Address for correspondence:

Khokhlova O.I., Malaya St., Novokuznetsk, Kemerovo region, Russia, 654055

Tel: +7 (3843) 36-91-26

E-mail: root@reabil-nk.ru; hohlovaoliv@rambler.ru

Received: 18.02.2020

Review completed: 21.02.2020

Passed for printing: 28.02.2020

