

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 106 – 112

S. K. Akshulakov, T. T. Kerimbayev, V. G. Aleinikov

«National Centre for Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan.

E-mail: serik.akshulakov@nmh.kz, talgat.kerimbayev@nmh.kz, viktor.aleynikov@nmh.kz

**THE ANALYSIS OF MODERN METHODS
OF INJURED SPINAL CORD CONDUCTANCE RESTORATION
BY COMBINING WAYS OF RECOVERY AND STIMULATION
OF AXONAL REGENERATION**

Abstract. According to the modern world literature, nowadays there is an increased growth of interests towards the problem of damaged spinal cord areas rehabilitation. Thereby, publications describing the results of recovery of injured spinal cord areas using various auto transplants and regeneration factors arose. Axonal regeneration is inhibited by different mechanisms in the adult central nervous system. While neurotrophic factors have contributed to stimulate axonal growth in numerous animal models of nervous system injury, a lack of suitable growth substrates, an insufficient activation of neuron-intrinsic regenerative programs and extracellular inhibitors of regeneration limit the efficacy of neurotrophic factor delivery for anatomical and functional recovery after spinal cord injury. We will review the rationale for combinatorial treatments in axonal regeneration and summarize some recent progress in promoting axonal regeneration in the injured CNS using such approaches.

Keywords: neurotrophic factors, gene therapy, axonal regeneration, spinal cord injury, cell transplantation.

ӘОЖ 616.832-001 : 616.71-003.93

С. К. Акшулаков, Т. Т. Керимбаев, В. Г. Алейников

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан

**АКСОНДАРДЫҢ РЕГЕНЕРАЦИЯСЫН СТИМУЛЯЦИЯЛАУ МЕН
ЗАҚЫМДАЛҒАН ЖЕРДІ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУДІҢ
ҚҰРАМДАСТЫРЫЛҒАН ЖОЛДАРЫН ҮЙЛЕСТІРУ АРҚЫЛЫ
ЖҰЛЫННЫҢ ЗАҚЫМДАЛҒАН ЖЕРІНІҢ СЕЗГІШТІГІН
ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ ӘДІСТЕРІНІҢ АНАЛИЗІ**

Аннотация. Қазіргі заманғы әлемдік әдебиет көздерінің мәліметтеріне сәйкес соңғы кездері жұлынның жарақатталған аймағын қалпына келтіру мәселесіне қызығушылықтың артуы байқалады. Осыған байланысты әртүрлі аутотрансплантанттардың және регенерация факторлардың көмегімен жұлынның жарақатталған аймағын қалпына келтірудің нәтижелері сипаттайтын публикациялар пайда болды. Орталық жүйке жүйесі аксондарының регенерациясы адам ағзасындағы көптеген механизмдермен ингибирленеді. Нейротрофиялық факторларды қолдануға қарамастан, жануарларға жүргізілген көптеген тәжірибелік жұмыстарда аксондық регенерациядағы нейрон бағдарламаларының ішкі регенеративті белсенділіктің жеткіліксіздігі және жасушадан тыс регенерация ингибиторлары жарақаттан кейінгі жұлынның анатомиялық және функционалдық регенерациясы үшін нейротрофиялық факторларды жеткізу тиімділігін шектеуге себепші болды. Осыған байланысты, аксондардың өсуін тездететін факторларды аксондық регенерация басымдылығын барынша пайдалану үшін регенеративті терапияның басқа да әдістерімен араластыру маңызды. Бұдан басқа, нейротрофиялық факторлардың концентрациясы және босатылу уақыты биологиялық белсенді концентрация жетістігі, бұл аксондық өсуді және өсу факторлары концентрациясының шектен тыс керексіз тиімділігін

реттеу үшін бақылануы тиіс. Мақалада біз аксондық регенерацияны жақсарту үшін аралас терапияның тиімділігін қарастырамыз және аталған әдісті қолдана отырып жұлынның зақымдалған аймағындағы аксондық өсу ынталандыру прогресін зерттейміз.

Түйін сөздер: нейротроптық факторлар, гендік терапия, аксондық регенерация, жұлын жарақаты, жасушалы трансплантация.

Кіріспе. Соңғы жылдары омыртқаның асқынған зақымының жиі кездесуі мен ауыртпалығы жұлын функциясын қалпына келтіру мәселесінің өзектілігінайқындайды. Науқастар арасындағы өлім-жітім мен мүгедектікке шалдығу көрсеткіштерінің жоғарылығы, емдеу мен оналтудың қымбаттылығы экономикалық шығынға алып келеді және зақымнан кейін жоғалған жұлын функциясын қалпына келтіру мүмкіндіктері туралы мәліметтерді іздеуді талап етеді [1].

Жұлын функциясын қалпына келтірудің теориялық мәселелеріндегі соңғы онжылдықтағы орасан ғылыми өрлеуге және жануарларда жасалған тәжірибелердің оң нәтижелеріне қарамастан, олар іс жүзінде клиника практикасында қолданылмайды десе де болады.

Соңғы жылдары жүргізіліп жатқан инвиво және инвитро зерттеулер ересек сүтқоректілердің орталық жүйке жүйесінің аксондық регенерациясын жақсарту жолында шешілуі тиіс негізгі мәселелерді айқындады. Аксондық өсудің ингибиторлары регенерация үшін қолайсыз орта жасауда үлкен мәнге ие екендігі туралы жеткілікті дәлелдер бар [1, 2]. Жарақатқа деген глиалды тіннің рекациясы және реактивті қабынуы аксондық регенерация үшін қолайсыз орта жасауға алып келеді [3-5]. Жарақат кезінде жойылған нейрондар мен глиа тіндері бағаналық жасушаның өзіндік қорынан толықтай қалпына келтіріле алмайды және глиалды сарысулы ісіктің пайда болуымен жұлынның дегенерациясына себепші болады, бұл аксон өсуі үшін жарақат өзегі арқылы субтратты жасауды талап етеді.

Бір де бір тәжірибелік зерттеу осы факторлардың бәрін ескере алмайды және аксон өсуінің жақсаруына тек шектеулі әсер етеді. Зақымдалған перифериялық жүйке жүйесінде аксондардың регенерациясы және өсуі кезінде көптеген механизмдер бақыланатын және тиімді аксон өсуі үшін өзара әрекеттеседі. Аксон өсуінің бағытын қамтамасыз ететін және жасушадан тыс матриксдердің өсуіне ықпал ететін физиологиялық механизмдер аксон өсуінің бағытын келтіру үшін әрекеттеседі. Оған қоса, морфологиялық жағдайына қарай нейрондардың өздері жоғары аксондық өсу қабілетіне ие [6, 7].

Жұлын жарақатын емдеудегі қарапайым әдіс тиімсіздігінің жоғарыда аталған мысалдары аксон өсуіндегі кедергілерді жоюда бірнеше факторларға әсер етудің қажеттілігін айқындайды. Алынған нәтижелер жұлынды қалпына келтіру бойынша хирургиялық оталарды клиникалық практикада кеңінен қолдануға және ем нәтижесін жақсартуға мүмкіндік береді.

Жұлын регенерациясы әдістеріне шолу. Әдебиеттерде зақымдалған жұлынның қимылдық және сезімталдық функцияларын қалпына келтіру бойынша көптеген тәжірибелік мәліметтер сипатталады. Егеуқұйрықтардың орталық жүйке жүйесінің аксондары регенерация қабілетіне ие, адамдардағы бұл қабілет көптеген физиологиялық механизмдердің әсерінен, сондай-ақ аксондардың өсіп шығуы үшін қажетті нысаналардың рецепторларына дейінгі үлкен арақашықтық себебінен жойылады. Жұлындағы аксондардың көптігі аксондардың 90%-нан көбі зақымдалғанның өзінде бірқатар жойылған функцияларды қалпына келтіруге мүмкіндік береді. Мысықтарда жасалған тәжірибелердің көрсетуінше, жұлын аксондарының зақымдалуынан кейін қалыпты аксондар санының 5–10% ғана сақталғанның өзінде жоғалған қимылдардың қалпына келуі көрініс тапқан. Адам жұлынындағы ақ заттың жіңішке бөлігі ғана бүлінбей қалған зақымдардың өзінде қимылдың ішінара қалпына келуі туралы мәліметтер де әдебиеттерде кездеседі. Осылайша, жоғалған функцияларды қалпына келтіру үшін аксондардың шағын бөлігінің регенерациясы қажет.

Жұлынның сәтті регенерациясы үшін ортаның маңыздылығын ең алдымен Aguayo және әріптестер сипаттады, олар ми мен жұлын нейрондары перифериялық жүйкенің имплантацияланған трансплантатында аксон өсімін беретіндігін көрсетті [1, 2]. Аксондардың перифериялық жүйкеде сәтті регенерацияланатындығы белгілі, бұдан орталық жүйке жүйесінің және перифериялық жүйкенің зақымдалған аксонының анастомозы регенерация үшін басты бағыт болып табылады деуге болады. Бұл жағдайда сәтті регенерация үшін аксон өсуіне глиалды жасушалар ферменттерінің тежеуші рөлінде тұрған бірқатар мәселелерді шешу қажет. Зақымдалмаған орталық жүйке жүйесінде аксондар астроциттермен және олигодендроциттермен байланыста болады. Зақымнан

кейін жасушалық мембраналардың көптеген ферменттерінің бөлінуі жүреді және астроциттердің мөлшерден тыс бөлінуі, глиалды жиектің құрылуы, миеланның бұзылуы, микроглия мен олигодендроцит бастамашыларының бөлінуі мен миграциясы стимуляцияланады. Сондықтан зақым ошағы төрт басты жасушалық типті қамтиды: астроциттер, олигодендроциттер, олигодендроцит пен микроглия бастамашылары. Өкінішке орай, осы жасушалардың барлығы аксондық өсуді баяулатады [1-3].

Трансплантациялық технологияны сәтті қолданудың тағы бір көрінісі эмбриондық тінді, сондай-ақ өсірілген нейробластарды ауыстырып салу болып табылады. Ауыстырып салынған эмбриобластар өсімнің жоғары әлеуетіне ие және бірқатар жағдайларда жоғалған функцияларды қалпына келтіруге алып келеді. Ауыстырып салынған жасушалардың ұласып кететіндігі, дифференцияланатыны және өсетіні, реципиенттің өмір бойына дерлік сақталып, иесінің жүйке жүйесімен тығыз функционалдық және морфологиялық байланысқа түсетіндігі анықталған [3, 4]. Ұзын жолдардың өсуші аксондары эмбриондық трансплантатқа регенерацияланады және онымен байланыс орнатады, бірақ олар эмбриондық жасушалар арқылы жұлынның алшақ бөлігіне өсіп шыға алмайды. Бұл жағдайда эмбриондық трансплантат аралық коллектор ретінде қызмет етеді: иесінің аксондары трансплантат нейрондарымен байланыс орнатады, ал соңғылары өз кезегінде тиісті өсуші аксондардың көмегімен біршама қашықтықта жаңа синапстерді құрады [4]. Трансплантаттың реципиент миына әсер етуінің басқа да механизмдері қарастырылады: нейротрофиялық өскіндік факторлардың бөлінуі, нейрогормондар мен нейротрансмиттерлердің секрециясы, трансплантатты нейриттердің өсуі үшін матрица ретінде қолдану, реципроктық инневация және трансплантаттың реципиент жұлынның өзіндік өткізуші жолдарына интеграциясы [5]. Аксон өсуінің факторлары – бұл пептидтер тобы, олардың әрекет ету механизмі нуклеиндік қышқылдардың синтезін стимуляциялау және тиісті гендерді индукциялау арқылы жанамаланады. Өскіндік факторлар нейрондар регенерациясын және глиалды жасушалардың пролиферациясын стимуляциялайды. Жұлынның барлық дерлік жасушаларында өсу факторларының рецепторлары бар және олардың әрқайсысы онтогенездің белгілі бір уақытында, сондай-ақ жұлынның зақымдалу кезінде экспрессияланады. Өсу факторларының және морфогенетикалық индукторлардың толық жиынтығы бар өсуші эмбриондық тінді ауыстырып салу арқылы ми жаракаты аймағындағы регенерациялық үрдісті күшейтуге болады [6, 7]. Жұлынға ауыстырып салу үшін жүйке тінінің өсу факторларының продуценттері ретінде эмбриондық мидың көптеген бөлімдері қолданылады: неокортексе, симпатикалық тізбектің нейрондары, ішектің жүйке ганглиалары, GNF секрециясына гендік модификацияланған фибробластар, ісік тіндері – феохромоцитомалар. Миелин көзі ретінде трансплантат жаракатталған жерден өтетін демиелинизацияланған талшықтарды миелинизациялай алады немесе қиылыспағанымен импульсті өткізу мүмкіндігінен айрылған талшықтардың айналасын өзгертіп, функциясын қалпына келтіруге мүмкіндік бере алады – мұны дәлелдейтін және жоққа шығаратын мәліметтер бар [8-10].

Бұл зерттеулер трансплантат ретінде перифериялық жүйкенің қасиеттерін имитациялайтын немесе тіпті одан да жақсы ортаны қамтамасыз ете алатын жасушалық немесе жасушасы жоқ матрицаларды іздеуді стимуляциялайды. Фибробластардан, сүйек кемігінің стромалық жасушаларынан, шванномалық жасушалардан, ольфакторлық шұңқырлардан, бағаналық жасушалардан және эмбриондық тіндерден тұратын жасушалық трансплантаттар бұл осы контекстінде тестіленген субтраттар болып табылады cells [10-15]. Дегенмен, бір ғана жасушалық трансплантат өсу факторларысыз тиімділікті көрсетпеді. Зерттеулердің көрсетуінше, өсу факторлары жоғалтылған жануарларда регенерация үрдісі тоқтатылады [16, 17]. Шванномалық жасушалар жүйкелердің өсу факторларының, бас миы шығаратын нейротрофиялық факторды, глианың нейротрофиялық факторын және аксондардың алшақ бөліктеріндегі факторлар санының көбеюімен сипатталатын таза нейротрофиялық факторлардың экспрессиясын реттейді. Реиннервациядан кейін нейротрофиялық факторлардың саны төмендейді declines [18, 19]. Жүйке өсуінің факторлары мен бас миында шығарылатын өсу факторлары жүйке жүйесі жаракатының әр түрлі фазаларында активтендірілетіндігі туралы дәлелді мәліметтер бар [20, 21]. Осылайша, әр түрлі нейротрофиялық факторлардың экспрессиясын уақыттық контекстінде қарастыру қажет.

Жаракаттан кейін нейротрофиялық факторлардың кеңістіктік және уақыттық бөлінуі аксондар өсуінің бағытына себепші болады. Олар зақымдалған тіндегі аксондардың регенерациясына бағыт-

талған реакциялар тізбегін қоздырады [22]. Факторлардың ең көп мөлшері аксонның соңғы бөлігі күшіне енген кезде шығарылады, осылайша регенерация мен өсу тек зақым аумағында ғана жүзеге асады [23, 24]. Қабыну аймағына кірмейтін трансплантаттың барлық бойында факторлардың үлкен концентрациясын жасау қажет. Бұл мәселені шешу үшін сүйек кемігінің мезинхемалдық жасушалары және НТ-3 гені қолданылады. Осы зерттеулерде аксондық өсуді химиялық ынталандыру және баяулату, аксондар өсу бағытын реттеу мүмкіндігі көрсетіледі. Трансплантаттарды баяулатылған мезенхималдық жасушалардың ұсақ тесікті негізімен пайдалану аксондардың бағытталған өсіміне одан әрі ықпал етеді [25, 26].

Функцияларды қалпына келтіру мақсатымен жұлындағы жарақаттық үрдіске кешенді әсер ету келесі құрауыштарды қамтуы тиіс:

– Бұзылмай қалған құрылымдарды тұрақтандыру және зақымдалудың екінші толқынының алдын алу мақсатындағы нейропротекция, жұлынның өрескел анатомиялық зақымдалуы болған жағдайда трансплантат арқылы оның зақымдалған жерлерін біріктіру;

– Жұлынның зақымдалған жеріне кешенді немесе жергілікті инфузия арқылы нейротрофиялық факторларды енгізу жолымен аксондар өсуін стимуляциялау;

– Антиденелерді, гендік терапияны, трансплантациялық әдістерді қолдану арқылы глиалды ортаны өзгерту [27].

Қорытынды. Соңғы екі онжылдықта сүтқоректілердің орталық жүйке жүйесінде аксондар регенерациясының жоқтығы регенерацияны тежейтін бірқатар механизмдермен байланысты екендігі мәлім болды. Жұлын жарақатының күрделілігі және регенерацияға әсер ететін көптеген факторлар регенерацияны стимуляциялайтын құрамдастырылған әдістердің негізділігін сипаттайды және соңғы зерттеулер егер өсу факторлары басқа емдеу әдістерімен үйлесімде қолданылса (және керісінше), нейротрофиялық факторлардың тиімділігі күшейтілетіндігін сәтті көрсетіп берді. Тәжірибелік медицинаның дамуы өте қарқынды, сондықтан жақындағы онжылдықтарда аксондардың жаппай өсуіне қол жеткізуде орасан жетістіктерді күтуге болады. Тәжірибелік нәтижелерді адамдарға көшіргеннің өзінде жұлынның барлық бойында өсуге қол жеткізілетіні екіталай. Сол себепті мойын деңгейіндегі жарақаты бар пациенттер қолдарының кейбір функциялары қалпына келгенімен, аяқтарында еш өзгерістер болмауы мүмкін. Бел мен жұлын конусының зақымдалуы жағдайында жамбас мүшелері функцияларын және вегетативті-трофиялық иннервацияны жақсартуға қол жеткізілуі мүмкін. Дегенмен, табиғи жағдайларда стимуляцияның бірнеше әдістерінің әсерін зерттеу бойынша тәжірибелер көп еңбекті қажет етеді және әрбір әдісті жеке, осы әдістердің мүмкін комбинациясын тексеру үшін бақылау элементтерінің үлкен санын талап етеді. Бұдан басқа, стимуляцияның әр түрлі әдістерінің өзара байланысы емдеудің әрбір түрінің мөлшер-реакция қатынасын өзгертіп қана қоймай, кері нәтижелерге және аксондардың функционалдық деградациясына алып келуі мүмкін. Регенерация стимуляциясының әрбір әдісінің механизмін және терапиялық әдістерді барынша бағытты түрде қайда қолдануға болатындығын жақсы түсіну емдеудің нәтижелерін жақсартуы және қолайсыз нәтижелердің алуы мүмкін. Регенерацияның шешілмеген мәселелері әлі де бар, алайда бірнеше тәжірибелік зерттеулердің эмпирикалық мәліметтерінің болжауынша, реиннервацияны стимуляциялаудың бірнеше әдістерін қолдану арқылы нәтижелерді жақсартуға болады және бұл зерттеулердің одан әрі бағытын айқындаушы фактор болып табылады.

ӘДЕБИЕТ

- [1] Silver J, Miller JH. (2004) Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci*, 5:146–156. doi:10.1038/nrn1326
- [2] Xie F, Zheng B. (2008) White matter inhibitors in CNS axon regeneration failure. *ExpNeurol*, 209:302–312. doi:10.1016/j.expneurol.2007.07.005
- [3] Bethea JR, Dietrich WD. (2002) Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Curr Opin Neurol*, 15:355–360. DOI: 10.1097/00019052-200206000-00021
- [4] Fitch MT, Silver J. (2008) CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *ExpNeurol*, 209:294–301. doi:10.1016/j.expneurol.2007.05.014
- [5] Popovich P, McTigue D. (2009) Damage control in the nervous system: beware the immune system in spinal cord injury. *Nat Med*, 15:736–737. doi:10.1038/nm0709-736

- [6] Blackmore MG, Moore DL, Smith RP, Goldberg JL, Bixby JL, Lemmon VP. (2010) High content screening of cortical neurons identifies novel regulators of axon growth. *Mol Cell Neurosci*, 44:43–54. doi: 10.1016/j.mcn.2010.02.002
- [7] Moore DL, Blackmore MG, Hu Y, Kaestner KH, Bixby JL, Lemmon VP, Goldberg JL. (2009) KLF family members regulate intrinsic axon regeneration ability. *Science*, 326:298–301. DOI: 10.1126/science.1175737
- [8] David S, Aguayo AJ. (1981) Axonal elongation into peripheral nervous system “bridges” after central nervous system injury in adult rats. *Science*, 214:931–933. DOI: 10.1126/science.6171034
- [9] Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ. (1980) Axons from CNS neurons regenerate into PNS grafts. *Nature*, 284:264–265. DOI: 10.1038/284264a0
- [10] Ankeny DP, McTigue DM, Jakeman LB. (2004) Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *ExpNeurol*, 190:17–31. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.05.045
- [11] Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, Widenfalk J, El Manira A, Prockop DJ, Olson L. (2002) Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl AcadSci U S A*, 99:2199–2204. DOI: 10.1073/pnas.042678299
- [12] Tuszynski MH, Gabriel K, Gage FH, Suhr S, Meyer S, Rosetti A. (1996) Nerve growth factor delivery by gene transfer induces differential outgrowth of sensory, motor, and noradrenergic neurites after adult spinal cord injury. *ExpNeurol*, 137:157–173. DOI: 10.1006/exnr.1996.0016
- [13] Ramon-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Avila J. (2000) Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron*, 25:425–435. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80905-8
- [14] Richter MW, Roskams AJ. (2008) Olfactory ensheathing cell transplantation following spinal cord injury: hype or hope? *ExpNeurol*, 209:353–367.
- [15] Lepore AC, Fischer I. (2005) Lineage-restricted neural precursors survive, migrate, and differentiate following transplantation into the injured adult spinal cord. *ExpNeurol*, 194:230–242. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.02.020
- [16] English AW, Meador W, Carrasco DI. (2005) Neurotrophin-4/5 is required for the early growth of regenerating axons in peripheral nerves. *Eur J Neurosci*, 21:2624–2634. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04124.x
- [17] Geremia NM, Pettersson LM, Hasmatali JC, Hryciw T, Danielsen N, Schreyer DJ, Verge VM. (2010) Endogenous BDNF regulates induction of intrinsic neuronal growth programs in injured sensory neurons. *ExpNeurol*, 223:128–142. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.07.022
- [18] Funakoshi H, Frisen J, Barbany G, Timmusk T, Zachrisson O, Verge VM, Persson H. (1993) Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *J Cell Biol*, 123:455–465. DOI: 10.1083/jcb.123.2.455
- [19] Naveilhan P, ElShamy WM, Ernfors P. (1997) Differential regulation of mRNAs for GDNF and its receptors Ret and GDNFR alpha after sciatic nerve lesion in the mouse. *Eur J Neurosci*, 9:1450–1460. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01499.x
- [20] Kuo HS, Tsai MJ, Huang MC, Chiu CW, Tsai CY, Lee MJ, Huang WC, Lin YL, Kuo WC, Cheng H. (2011) Acid fibroblast growth factor and peripheral nerve grafts regulate Th2 cytokine expression, macrophage activation, polyamine synthesis, and neurotrophin expression in transected rat spinal cords. *J Neurosci*, 31:4137–4147. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2592-10.2011
- [21] Meyer M, Matsuoka I, Wetmore C, Olson L, Thoenen H. (1992) Enhanced synthesis of brain-derived neurotrophic factor in the lesioned peripheral nerve: different mechanisms are responsible for the regulation of BDNF and NGF mRNA. *J Cell Biol*, 119:45–54. DOI: 10.1083/jcb.119.1.45
- [22] Neet KE, Campenot RB. (2001) Receptor binding, internalization, and retrograde transport of neurotrophic factors. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 58:1021–1035. DOI: 10.1007/PL00000917
- [23] Kimpinski K, Campenot RB, Mearow K. (1997) Effects of the neurotrophins nerve growth factor, neurotrophin-3, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on neurite growth from adult sensory neurons in compartmented cultures. *Journal of neurobiology*, 33:395–410. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4695(199710)33:4<395::AID-NEU5>3.0.CO;2-5
- [24] Zhou FQ, Snider WD. (2006) Intracellular control of developmental and regenerative axon growth. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*, 361:1575–1592. DOI: 10.1098/rstb.2006.1882
- [25] Prang P, Muller R, Eljaouhari A, Heckmann K, Kunz W, Weber T, Faber C, Vroemen M, Bogdahn U, Weidner N. (2006) The promotion of oriented axonal regrowth in the injured spinal cord by alginate-based anisotropic capillary hydrogels. *Biomaterials*, 27:3560–3569. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.01.053
- [26] Stokols S, Sakamoto J, Breckon C, Holt T, Weiss J, Tuszynski MH. (2006) Templated agarose scaffolds support linear axonal regeneration. *Tissue Eng*, 12:2777–2787. DOI: 10.1089/ten.2006.12.2777
- [27] I. N. Shevelev, A. V. Baskov, D. E. Jarikov, I. A. Borshhenko. (2000) Restoration of spinal cord function: modern research opportunities and prospects [Vosstanovleniefunkciispinnogomozga: sovremennyevozmozhnostiiperspektivy issledovanija]. *Journal of neurosurgical questions*, 3 (In Russian)

REFERENCES

- [1] Silver J, Miller JH. (2004) Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci*, 5:146–156. doi:10.1038/nrn1326
- [2] Xie F, Zheng B. (2008) White matter inhibitors in CNS axon regeneration failure. *ExpNeurol*, 209:302–312. doi:10.1016/j.expneurol.2007.07.005
- [3] Bethea JR, Dietrich WD. (2002) Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Curr Opin Neurol*, 15:355–360. DOI: 10.1097/00019052-200206000-00021
- [4] Fitch MT, Silver J. (2008) CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *ExpNeurol*, 209:294–301. doi:10.1016/j.expneurol.2007.05.014
- [5] Popovich P, McTigue D. (2009) Damage control in the nervous system: beware the immune system in spinal cord injury. *Nat Med*, 15:736–737. doi:10.1038/nm0709-736
- [6] Blackmore MG, Moore DL, Smith RP, Goldberg JL, Bixby JL, Lemmon VP. (2010) High content screening of cortical neurons identifies novel regulators of axon growth. *Mol Cell Neurosci*, 44:43–54. doi: 10.1016/j.mcn.2010.02.002
- [7] Moore DL, Blackmore MG, Hu Y, Kaestner KH, Bixby JL, Lemmon VP, Goldberg JL. (2009) KLF family members regulate intrinsic axon regeneration ability. *Science*, 326:298–301. DOI: 10.1126/science.1175737
- [8] David S, Aguayo AJ. (1981) Axonal elongation into peripheral nervous system “bridges” after central nervous system injury in adult rats. *Science*, 214:931–933. DOI: 10.1126/science.6171034
- [9] Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ. (1980) Axons from CNS neurons regenerate into PNS grafts. *Nature*, 284:264–265. DOI: 10.1038/284264a0
- [10] Ankeny DP, McTigue DM, Jakeman LB. (2004) Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *ExpNeurol*, 190:17–31. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.05.045
- [11] Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, Widenfalk J, El Manira A, Prockop DJ, Olson L. (2002) Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99:2199–2204. DOI: 10.1073/pnas.042678299
- [12] Tuszynski MH, Gabriel K, Gage FH, Suhr S, Meyer S, Rosetti A. (1996) Nerve growth factor delivery by gene transfer induces differential outgrowth of sensory, motor, and noradrenergic neurites after adult spinal cord injury. *ExpNeurol*, 137:157–173. DOI: 10.1006/exnr.1996.0016
- [13] Ramon-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Avila J. (2000) Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron*, 25:425–435. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80905-8
- [14] Richter MW, Roskams AJ. (2008) Olfactory ensheathing cell transplantation following spinal cord injury: hype or hope? *ExpNeurol*, 209:353–367.
- [15] Lepore AC, Fischer I. (2005) Lineage-restricted neural precursors survive, migrate, and differentiate following transplantation into the injured adult spinal cord. *ExpNeurol*, 194:230–242. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.02.020
- [16] English AW, Meador W, Carrasco DI. (2005) Neurotrophin-4/5 is required for the early growth of regenerating axons in peripheral nerves. *Eur J Neurosci*, 21:2624–2634. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04124.x
- [17] Geremia NM, Pettersson LM, Hasmatali JC, Hryciw T, Danielsen N, Schreyer DJ, Verge VM. (2010) Endogenous BDNF regulates induction of intrinsic neuronal growth programs in injured sensory neurons. *ExpNeurol*, 223:128–142. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.07.022
- [18] Funakoshi H, Frisen J, Barbany G, Timmusk T, Zachrisson O, Verge VM, Persson H. (1993) Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *J Cell Biol*, 123:455–465. DOI: 10.1083/jcb.123.2.455
- [19] Naveilhan P, ElShamy WM, Ernfors P. (1997) Differential regulation of mRNAs for GDNF and its receptors Ret and GDNFR alpha after sciatic nerve lesion in the mouse. *Eur J Neurosci*, 9:1450–1460. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01499.x
- [20] Kuo HS, Tsai MJ, Huang MC, Chiu CW, Tsai CY, Lee MJ, Huang WC, Lin YL, Kuo WC, Cheng H. (2011) Acid fibroblast growth factor and peripheral nerve grafts regulate Th2 cytokine expression, macrophage activation, polyamine synthesis, and neurotrophin expression in transected rat spinal cords. *J Neurosci*, 31:4137–4147. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2592-10.2011
- [21] Meyer M, Matsuoka I, Wetmore C, Olson L, Thoenen H. (1992) Enhanced synthesis of brain-derived neurotrophic factor in the lesioned peripheral nerve: different mechanisms are responsible for the regulation of BDNF and NGF mRNA. *J Cell Biol*, 119:45–54. DOI: 10.1083/jcb.119.1.45
- [22] Neet KE, Campenot RB. (2001) Receptor binding, internalization, and retrograde transport of neurotrophic factors. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 58:1021–1035. DOI: 10.1007/PL00000917
- [23] Kimpinski K, Campenot RB, Mearow K. (1997) Effects of the neurotrophins nerve growth factor, neurotrophin-3, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on neurite growth from adult sensory neurons in compartmented cultures. *Journal of neurobiology*, 33:395–410. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4695(199710)33:4<395::AID-NEU5>3.0.CO;2-5
- [24] Zhou FQ, Snider WD. (2006) Intracellular control of developmental and regenerative axon growth. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*, 361:1575–1592. DOI: 10.1098/rstb.2006.1882
- [25] Prang P, Muller R, Eljaouhari A, Heckmann K, Kunz W, Weber T, Faber C, Vroemen M, Bogdahn U, Weidner N. (2006) The promotion of oriented axonal regrowth in the injured spinal cord by alginate-based anisotropic capillary hydrogels. *Biomaterials*, 27:3560–3569. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.01.053
- [26] Stokols S, Sakamoto J, Breckon C, Holt T, Weiss J, Tuszynski MH. (2006) Templated agarose scaffolds support linear axonal regeneration. *Tissue Eng*, 12:2777–2787. DOI: 10.1089/ten.2006.12.2777
- [27] I. N. Shevelev, A. V. Baskov, D. E. Jarikov, I. A. Borshhenko. (2000) Restoration of spinal cord function: modern research opportunities and prospects [Vosstanovleniefunkciispinnogomozga: sovremennyevozmozhnostiiiperspektivy issledovaniia]. *Journal of neurosurgical questions*, 3 (In Russian)

С. К. Акшулаков, Т. Т. Керимбаев, В. Г. Алейников

АО «Национальный центр нейрохирургии», Астана, Казахстан

**АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
ПРОВОДИМОСТИ ТРАВМИРОВАННОГО УЧАСТКА СПИННОГО МОЗГА
СОЧЕТАНИЕМ КОМБИНИРОВАННЫХ ПУТЕЙ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
ПОВРЕЖДЕННОГО УЧАСТКА И СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ АКСОНОВ**

Аннотация. По данным источников современной мировой литературы за последнее время отмечается рост интересов к проблемам восстановления травмированного участка спинного мозга. В связи с этим появились публикации, описывающие результаты восстановления травмированного участка спинного мозга с помощью различного рода аутотрансплантантов и факторов регенерации. Регенерация аксонов центральной нервной системы ингибируется множеством механизмов в организме человека. Несмотря на то, что использование нейротрофических факторов способствовало аксональной регенерации во многих экспериментальных работах на животных, недостаточная активация внутренних регенеративных программ нейронов и внеклеточные ингибиторы регенерации ограничивают эффективность доставки нейротрофических факторов для анатомической и функциональной регенерации спинного мозга после травмы. Таким образом, факторы, усиливающие рост аксонов, необходимо комбинировать с другими методами регенеративной терапии для использования максимального потенциала аксональной регенерации. Кроме того, концентрация и время высвобождения нейротрофических факторов должны быть контролируемы для достижения биологически активной концентрации, для того чтобы регулировать аксональный рост и не допустить нежелательные эффекты чрезмерной концентрации факторов роста. В статье мы рассмотрим эффективность сочетанной терапии для улучшения аксональной регенерации и изучим прогресс в стимулировании аксонального роста в поврежденном участке спинного мозга, используя данные методы.

Ключевые слова: нейротропные факторы, генная терапия, аксональная регенерация, травма спинного мозга, клеточная трансплантация.