

УДК 616.8-091.931, 57.089.62, 57.084.1

# Экспериментальное моделирование травмы спинного мозга у лабораторных крыс

А. Н. Минаков<sup>1</sup>, А. С. Чернов<sup>1</sup>, Д. С. Асютин<sup>2</sup>, Н. А. Коновалов<sup>2</sup>, Г. Б. Телегин<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Филиал Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 142290, Пущино, просп. Науки, 6<sup>2</sup>Национальный научно-практический медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

\*E-mail: telegin@bibch.ru

Поступила в редакцию 08.11.2017

Принята к печати 25.06.2018

**РЕФЕРАТ** Заболевания, приобретенные в результате травмы спинного мозга, занимают одно из ведущих мест в мире. Поиск новых терапевтических соединений и биodeградируемых многомерных материалов для восстановления функций спинного мозга является актуальной задачей. В обзоре обобщены данные о наиболее часто используемых экспериментальных моделях травмы спинного мозга у лабораторных крыс, а также проанализирован опыт применения биodeградируемых многомерных материалов – скаффолдов при экспериментальном изучении спинальной травмы. Проведен систематический анализ значимых преимуществ и недостатков описанных моделей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** биомоделирование, лабораторная крыса, скаффолды, травма спинного мозга.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** ТСМ – травма спинного мозга; С – шейный отдел позвоночника; Th – грудной отдел позвоночника; L – поясничный отдел позвоночника.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее острых и социально значимых задач современной регенеративной медицины остается функциональное восстановление спинного мозга при структурных дефектах различного генеза, большинство из которых обусловлены травмой [1]. Травма спинного мозга (ТСМ) признается одной из основных причин инвалидности [2]. По данным ВОЗ, ежегодно до 500 000 человек получают повреждение спинного мозга [3]. Основными причинами ТСМ являются дорожно-транспортные происшествия (38%), падения (22.2%), спортивные травмы и несчастные случаи (22.5%) [4]. Клиническая картина ТСМ характеризуется дефицитом двигательной активности, нарушениями сенсорных и вегетативных функций, нейропатическими болями. Патогенез спинальной травмы обычно обременен плохим прогнозом, связанным с развитием паралича. Кроме того, некоторые заболевания могут вызывать или увеличивать риск повреждения спинного мозга [5]. Помимо прямых последствий ТСМ, связанных с потерей моторной, сенсорной и вегетативной функций, существует вероятность развития вторичных процессов, которые

могут усугубить травму и привести к атрофии мышц, хроническим болям, инфекции мочевыводящих путей и пролежням [6, 7].

Современное понимание процессов стимулирования роста нервов и формирования комплекса иммунологических, воспалительных и рубцово-образовательных реакций, возникающих в ответ на ТСМ, привело к развитию ряда фармакологических методов лечения. В сочетании с различными клеточными и аддитивными технологиями эти методы дают надежду на то, что в скором времени большинство травм спинного мозга будут излечимы [8–11].

Испытание новых материалов и техник, способствующих регенерации спинного мозга на животных моделях, необходимый и важный этап доклинической разработки стратегии лечения травм спинного мозга. Одним из ключевых объектов биомоделирования спинальной травмы является крыса. Повреждения спинного мозга у крысы стали основной моделью, используемой для оценки стратегии экспериментального лечения ТСМ [4, 12]. В этом обзоре рассмотрены последние достижения в применении биodeградируемых многомерных материа-

лов – скаффолдов, призванных обеспечить регенеративный рост аксонов по всей площади повреждения спинного мозга, создавая тем самым среду для его эндогенного восстановления.

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС**

При выборе оптимальной животной модели для решения конкретных исследовательских задач необходимо учитывать множество факторов: вид, возраст, размер, пол животных, возможность применения методов визуализации и функциональной оценки их состояния. Начиная со второй половины прошлого века способы предотвращения последствий травмы спинного мозга стали предметом систематического исследования на различных животных, включая крыс, мышей, кошек, собак, минипигов [13–15]. Экспериментальные модели различаются типами травматических повреждений спинного мозга: контузионным, компрессионным, дистракционным, дислокационным, химическим, ишемическим и реперфузионным, а также различными видами лацерации. Из большого числа разработанных на крысах моделей ТСМ наибольшее распространение получили модели, приближенные к клинической практике закрытых травм: компрессионная, имитирующая сдавливание, и контузионная, имитирующая ушиб [16–18]. Средняя продолжительность эксперимента в большинстве исследований составляет около 2 месяцев. Основным критерием оценки адекватности модели является регистрация морфологических изменений (аксональной регенерации, миелинизации, васкуляризации, плотности глиального рубца, воспалительной реакции) гистологическими методами (изучают, как правило, поперечные и сагиттальные срезы в зоне повреждения и смежных с ней, с проксимальной и дистальной сторон, областях). В качестве вспомогательных критериев используют методы аппаратной диагностики с помощью МРТ и функциональную оценку посредством электромиограммы. Клиническую оценку осуществляют по рейтинговой шкале Бассо, Битти и Бреснахан (BBB-тест) при перемещении крысы в открытом пространстве клетки из плексигласа с использованием цифровых камер с регистрацией соматосенсорных потенциалов [19–21], теста «Динамическая весовая нагрузка» (ДВН) [22], а также по поведенческим тестам.

К недостаткам большинства экспериментальных моделей ТСМ у крыс относятся слабая контролируемость степени воздействия, а также глубокие деструктивные изменения серого и белого вещества спинного мозга, включающие комплекс патологических сдвигов, гибель нейронов и глиальных клеток, дегенерацию нервных волокон, демиелинизацию,

активацию микроглии и макрофагов [23]. Все эти нарушения приводят к возникновению устойчивого функционального дефицита. Модели контузионного, компрессионного, тракционного, фотохимического, воспалительного, ишемического и реперфузионного повреждений используют преимущественно для исследования патофизиологии ТСМ, так как они воспроизводят возможные механизмы нанесения травмы и повреждения спинного мозга [15]. Представленные способы моделирования могли бы полноценно отразить клинико-морфологические сдвиги при ТСМ у человека, однако большинство этих моделей трудно воспроизвести, и они не могут быть использованы для изучения регенерации спинного мозга при структурных повреждениях.

Доказано, что функциональный дефицит спинного мозга крысы обусловлен в основном несостоятельностью проводящих путей белого вещества [24]. Поэтому при рассмотрении патофизиологических процессов спинальной травмы уместны аналогии с процессами, происходящими при травме периферических отделов нервной системы. Зависимость способности восстановления иннервации применительно к периферическому нерву от степени повреждения была установлена и количественно охарактеризована (в виде трех- и пятибалльной шкалы) еще в середине прошлого столетия [25–28].

При легкой степени (нейропраксии) повреждения периферических нервов аксональная регенерация экспериментально доказана и, более того, находит подтверждение в клинической практике. Известно много примеров восстановления иннервации эффекторного участка у млекопитающих как посредством хирургических техник, так и самопроизвольно. Установлено, что между нейронами, клетками Шванна, макрофагами и окружающей средой возникают «клеточно-сигнальные» факторы, которые способствуют ремиелинизации, росту и, что примечательно, самонаведению регенерирующего аксона [29–32]. Восстановление проводимости происходит в несколько этапов, включающих миелинизацию, прорастание аксона, образование синаптических контактов и, наконец, восстановление функций эффектора [33]. Доказано, что регенерация аксонов происходит в ретроградном направлении, вдоль прежнего пролегания волокна со средней скоростью примерно 1–2 мм в день [34–38].

При повреждениях средней степени тяжести в месте травмы происходит разрушение миелиновой оболочки аксона, антероградная (распространяющаяся от места повреждения к периферическому сегменту) Валлерова дегенерация дистального участка нерва, идущего к эффектору, в то время как проксимальный участок нерва и само тело нейрона остаются не-

затронутыми, обуславливая, например, фантомные боли после ампутации конечности [39].

В тяжелых случаях возможно образование невромы и глиальных рубцов. В 30% общего числа клинических случаев, преимущественно в боковых канатиках белого вещества спинного мозга образуются «ипсилатеральные» кисты (сирингомиелия, кистозная дегенерация) [40]. Установлено, что на стадии формирования рубцового перерождения глия выполняет барьерную функцию, препятствуя распространению продуктов тканевого распада и медиаторов воспаления (преимущественно макрофагов), а также обуславливает поддержку архитектоники органов центральной нервной системы. Однако, формируясь, тканевая структура таких дефектов уплотняется и препятствует регенеративному прорастанию аксонов, обуславливая тот факт, что после повреждения, сопровождающегося демиелинизацией, аксоны центральной нервной системы взрослых млекопитающих самостоятельно не восстанавливаются [40–42].

Одно из направлений методологии хирургического лечения ТСМ в наиболее часто встречающейся и показанной к оперативному разрешению хронической ее форме (на стадии уже сформированных структурных дефектов) – создание благоприятных условий для роста аксонов в виде обеспечения «свободного» пространства в зоне структурного дефекта путем устранения механических преград (рубцов) по принципу их иссечения в пределах здоровых тканей. Эта идея положена в основу целого ряда исследований по хирургическому созданию структурного дефекта спинного мозга у крыс посредством его полного пересечения скальпелем [43–52], частичной резекции посредством микрохирургических ножниц [41, 53–57].

Частичное пересечение спинного мозга (гемисекция) позволяет сравнить поврежденные и здоровые волокна у одного и того же животного. Например, гемисекция может быть использована для изучения локомоторной функции и ее восстановления на различных уровнях спинного мозга, а также для сравнения неврологического дефицита при контр- и ипсилатеральных поражениях. Кроме того, частичное иссечение спинного мозга приводит к менее тяжелой травме, чем полное иссечение, что в значительной степени облегчает послеоперационный уход за животным [58]. Во многих исследованиях показано, что у крыс восстановление функции спинного мозга происходит в первые 3 недели после нанесения травмы [13, 59], что нельзя связывать только с компенсаторными возможностями и регенерацией поврежденных аксонов. Это также свидетельствует о том, что односторон-

няя травматизация спинного мозга приводит к обратимой дисфункции спинного мозга за счет того, что посттравматические изменения в ткани не распространяются на участки спинного мозга, противоположные месту повреждения [60]. Также необходимо учитывать, что не всегда удастся оценить объем полученных повреждений. В таких случаях для повышения точности эксперимента ученые были вынуждены прибегнуть к методу соматосенсорных вызванных потенциалов [61].

Модель полного пересечения спинного мозга представляет собой диссоциацию между каудальным и ростральным сегментами спинного мозга и выгодна своей легкой воспроизводимостью. После пересечения спинного мозга возникает каскад сложных патофизиологических процессов, которые ингибируют потенциальную регенерацию аксонов и формируют глиальный рубец. Эта модель описана у различных животных, включая крыс, мышей, кошек, собак и приматов [62]. Таким образом, модель полного пересечения спинного мозга наиболее удобна ввиду возможностей тканевой инженерии [63]. В комплексном подходе к лечению ТСМ с использованием скаффолдов, которые также могут нести как целевые молекулы, так и клетки в поврежденный участок спинного мозга, мы можем использовать только модели частичной структурной травмы спинного мозга: они полезны как для оценки регенерации аксонов, так и для последующего функционального восстановления.

В большинстве работ экспериментальную травму спинного мозга моделировали на уровне грудного отдела позвоночника [37, 47, 50–54, 57, 64, 65]. Как правило, у людей ТСМ встречаются на шейном уровне, особенно спортивные травмы или травмы, полученные в результате ДТП [48, 49, 55, 56]. В связи с этим последние исследования сосредоточены в основном на моделях травм шейного уровня. В этих моделях по сравнению с моделями травм грудного отдела спинного мозга развивается выраженный неврологический дефицит, что усложняет уход и наблюдение за животными в послеоперационном периоде и резко повышает летальность [66]. С меньшей частотой описаны модели ТСМ на позвонках поясничного уровня [67]. Однако неврологический дефицит, полученный при травме поясничного отдела спинного мозга, в значительной степени возникает в результате повреждения серого вещества, наиболее развитого в поясничном утолщении, нежели из-за повреждения белого вещества. Наблюдения показывают, что повреждение серого вещества может привести к значительному функциональному дефициту, включая параплегию, при отсутствии нарушения основных нисходящих путей.

Обобщенная информация по экспериментальным моделям ТСМ у крыс

№	Уровень доступа	Характер травмы	Степень сложности*	Степень инвазивности*	Применение	Ссылки
1	C 2	Левосторонняя гемисекция	+++	+++	Оценка функционального восстановления	[20]
2	C 4	Резекция	+++	+++	Изучение регенеративных процессов в проводящих путях при имплантации скаффолда и под действием нейротрофического фактора роста	[48, 58]
3	C 5	Контузия	++	+++	Изучение электро- и патофизиологии травмы	[13, 66]
4	C 5	Поперечная резекция участка спинного мозга	+++	+++	Исследование регенерации аксонов в структуре скаффолдов	[37, 65]
5	Th 3, Th 3-6	Поперечная резекция спинного мозга	+++	+++	Изучение регенерации двигательных аксонов в составе фибринового геля под действием нейрональных стволовых клеток и фактора роста (NGF) в структуре скаффолда	[9, 46, 47]
6	Th 5-7	Компрессия	+++	++	Оценка клинических последствий в зависимости от времени экспериментальной компрессии спинного мозга	[16, 18]
7	Th 6-7	Поперечная резекция спинного мозга	+++	+++	Имплантация скаффолда, изучение регенерации поврежденных аксонов	[83]
8	Th 6-10	Химическая травма	++	+++	Исследование возможности ремиелинизации нервных волокон	[32]
9	Th 7-9, Th 7-10	Поперечная резекция участка спинного мозга	++	+++	Имплантация скаффолда, изучение способности аксонов прорасти через скаффолд	[53, 63]
10	Th 7-12	Полное пересечение спинного мозга	+++	+++	Изучение спонтанного восстановления подвижности задних конечностей после травмы	[60]
11	Th 8	Поперечная резекция участка спинного мозга	++	+++	Имплантация скаффолдов различной структуры	[67, 69, 70, 78]
12	Th 8-9, Th 9	Поперечная резекция участка спинного мозга	++	+++	Изучение процессов ремиелинизации аксонов в структуре коллагенового фибриллярного скаффолда и возможностей спонтанного функционального восстановления	[33, 50, 52, 59]
13	Th 9	Контузия	++	+++	Оценка степени тяжести контузионной травмы в локомоторных тестах и исследования воздействия мезенхимальных стволовых клеток на регенеративные процессы	[21, 64]
14	Th 9	Контузия с последующей резекцией глиального рубца	+++	+++	Замещение глиального рубца коллагеновым скаффолдом с мезенхимальными стволовыми клетками	[84]
15	Th 9-10	Гемиламинэктомия	++	++	Имплантация скаффолда	[61]
16	Th 9-12	Поперечная резекция участка спинного мозга	++	+++	Изучение воздействия аутологичных обонятельных эпителиальных клеток на регенерацию спинного мозга	[11]
17	Th 10	Контузия	++	+++	Изучение контузионной травмы	[23]
18	Th 10	Поперечная резекция участка спинного мозга	++	+++	Исследование миелинизации поврежденных нервных волокон и образования глиального рубца, изучение функционального восстановления с помощью нейрональных стволовых клеток	[41, 44]
19	Th 10-11	Химическая травма	++	+++	Исследование миграции астроцитов в область травмы под действием магнитного поля	[42]
20	Th 11	Контузия	++	+	Моделирование контузионной травмы	[40]
21	Th 11	Электростимуляция	+++	++	Сравнение компенсаторных возможностей при спинальной травме у приматов и крыс	[1]
22	Th 11-12	Полное пересечение	+++	+++	Имплантация скаффолда, изучение воздействия нейронального на регенерацию аксонов	[74]
23	L 1-5	Поперечная резекция участка спинного мозга	++	+++	Изучение регенерации аксонов мотонейронов	[43]

\*Оценка степени: «+» – легкая, «++» – средняя, «+++» – тяжелая.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СКАФФОЛДОВ ДЛЯ СТИМУЛИРОВАНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА

Активное развитие аддитивных технологий стереолитографии и тканевой инженерии дало мощный толчок для разработки новых биосовместимых каркасных биодеградируемых трехмерных материалов, которые могут стимулировать регенерацию аксонов и их функциональное восстановление. Большая часть исследований в области ТСМ направлена на уменьшение вторичных повреждений и способствование тканевой регенерации [7]. Наибольшее распространение получает комбинированный подход к лечению ТСМ, объединяющий скаффолды, трансплантацию клеток и доставку биоактивных веществ [33, 68].

Основное требование, предъявляемое к скаффолдам, – биосовместимость, благодаря которой должна создаваться среда, способствующая росту ткани и ее васкуляризации, позволяющая аксонам регенерировать через трансплантат. Изучением биодеградируемых многомерных материалов скаффолдов занимался целый ряд научных коллективов [7, 49, 65, 69–78]. Изучались скаффолды в виде сот [47], нановолокон [49], губок [50]. При этом появлялось множество вопросов, связанных с биосовместимостью материала. Последние работы количественно доказывают, что имплантация скаффолдов в зону структурного дефекта спинного мозга способствует аксональной регенерации. Так, например, в одной из работ уже через месяц после имплантации скаффолда в виде микрофиламентов зарегистрировано появление двигательной функции, а через 2 месяца по завершении эксперимента в структуре скаффолда было достоверно зафиксировано присутствие ремиелинизированных нервных волокон. Их доля составляла 10–25% от общего количества проводящих путей [33].

Еще одним направлением в развитии скаффолдов стало создание каркасов с близкими к тканям глии физическими свойствами – гидрогелей [54, 57]. Сродство физических свойств имплантата и субстрата выявило 3–4-кратное увеличение интенсивности регенеративного роста аксонов в гидрогелях по сравнению с жесткими механическими каркасами [37]. Проведено изучение *in vivo* гидрогелей с внутрикапиллярной и пористой структурой. Как характерную особенность гидрогелей, авторы отмечали потерю линейности каналов имплантатов в хроническом опыте [22]. Одной из прогрессивных технологий производства гидрогелевых имплантатов является двухфотонная полимеризация. По мнению авторов, скаффолды, созданные посредством этого инновационного метода, минимизируют повреждения окружающих тканей и создают архитектурную поддержку объема

окружающих тканей в посттравматический период, что предотвращает разрушение нейронных сетей в зоне образовавшегося дефекта [79, 80].

Параллельно обеспечению механической поддержки и определению направления роста аксонов ведутся работы по стимулированию регенеративных процессов биоактивными соединениями, присутствующими в каналах скаффолдов. Доказано, что синергизм микроокружения с нейротрофическими факторами способствует более эффективным регенеративным процессам в реабилитационном периоде структурной травмы спинного мозга [81]. В качестве таких ростовых факторов применяют стволовые клетки [7, 42, 44, 82–85], факторы роста нервных клеток [86–89] и даже локально доставляемые магнитные наночастицы [90]. Для направленного роста аксонов предложено использовать многоканальные скаффолды из полилактидогликолида, содержащие шванновские клетки, полученные от новорожденных крысят [76]. Помещение подобных конструкций в рану спинного мозга взрослых крыс приводило к регенерации поврежденных аксонов спустя месяц после имплантации. Позже было показано, что если вместо шванновских клеток в каналы скаффолда помещать мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, то у крыс с ТСМ наблюдается аналогичный эффект регенерации поврежденных аксонов [83].

Отдельного внимания при разработке многоканальных биодеградируемых скаффолдов заслуживает вопрос об адекватности выбора диаметра каналов [48, 56]. Известно, что у крыс диаметр аксонов варьирует в диапазоне от 1 до 8 мкм с превалированием поперечного сечения 2–4 мкм [91, 92]. При создании структуры внутренних каналов скаффолда необходимо учитывать тот факт, что в процессе регенерации сначала формируется новая миелиновая оболочка, через которую позднее происходит прорастание аксона [93, 94]. Так, увеличение диаметров каналов альгинатного скаффолда на 50% (с 41 до 64 мкм) стимулировало регенеративную активность аксонов более чем в 2 раза [37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре изложены основные подходы и особенности моделирования ТСМ у лабораторных крыс, показана возможность применения биодеградируемых многомерных материалов скаффолдов для восстановления функций поврежденного спинного мозга. Однако каждая модель ТСМ должна быть усовершенствована и адаптирована к типу и форме нового исследуемого скаффолда. Соотношение между количественным восстановлением аксонов и поддержанием двигательной функции после травмы зависит от вида модели, материала и формы скаффолда.

Обобщенные данные по основным экспериментальным моделям ТСМ у крыс представлены в *таблице*.

Приведенные данные, к сожалению, не отражают весь спектр разработанных на сегодняшний день моделей ТСМ. Их количество постоянно растет. Достоинства и недостатки каждой модели следует рассматривать в контексте ее этиологического и патогенетического соответствия заболеванию человека. Адекватность модели служит определяющим критерием для оценки возможности экстраполяции полученных выводов на клиническую практику.

Вопрос о том, в какой степени результаты, полученные на крысиных биомоделях, можно экстраполировать на организм человека, является одновременно и важнейшим, и сложнейшим при экспериментальном моделировании с использованием лабораторных животных [95, 96]. Вопрос об адекватности той или иной экспериментальной биомодели процессам, протекающим в организме человека, продолжает оставаться открытым для большинства животных моделей. ●

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Friedli L., Rosenzweig E.S., Barraud Q., Schubert M., Dominci N., Awai L., Nielson J.L., Musienko P., Nout-Lomas Y., Zhong H., et al. // *Sci. Transl. Med.* 2015. V. 7. № 302. P. 134.
2. La Placa M.C., Simon C.M., Prado G.R., Cullen D.K. // *Prog. Brain. Res.* 2007. V. 161. P. 13–26.
3. Информационный бюллетень № 384, ноябрь 2013, ВОЗ.
4. Gomes-Osman J., Cortes M., Guest J., Pascual-Leone A. // *J. Neurotrauma.* 2016. V. 33. P. 425–438.
5. National Spinal Cord Injury Statistical Center // *J. Spinal Cord Med.* 2016. V. 39. P. 370–371.
6. Abrams G.M., Ganguly K. // *Neurol.* 2015. V. 21. P. 188–200.
7. Sakiyama-Elbert S., Johnson P.J., Hodgetts S.I., Plant G.W., Harvey A.R. // *Handb. Clin. Neurol.* 2012. V. 109. P. 575–594.
8. Silver J., Schwab M.E., Popovich P.G. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. V. 7. a020602.
9. Olson L. // *Exp. Neurol.* 2013. V. 248. P. 309–315.
10. Ahuja C.S., Fehlings M. // *Stem Cells Transl. Med.* 2016. V. 5. P. 914–924.
11. Watzlawick R., Rind J., Sena E.S., Brommer B., Zhang T., Kopp M.A., Dirnagl U., Macleod M.R., Howells D.W., Schwab J.M. // *PLoS Biol.* 2016. V. 14. P. e1002468.
12. Reier P.J., Lane M.A., Hall E.D., Teng Y.D., Howland D.R. // *Handb. Clin. Neurol.* 2012. V. 109. P. 411–433.
13. Onifer S.M., Nunn C.D., Decker J.A., Payne B.N., Wagoner M.R., Puckett A.H., Massey J.M., Armstrong J., Kaddumi E.G., Fentress K.G., et al. // *Exp. Neurol.* 2007. V. 207. P. 238–247.
14. Cheriyan T., Ryan D.J., Weinreb J.H., Cheriyan J., Paul J.C., Lafage V., Kirsch T., Errico T.J. // *Spinal Cord.* 2014. V. 52. № 8. P. 588–595.
15. Zhang N., Fang M., Chen H., Gou F., Ding M. // *Neural. Regen. Res.* 2014. V. 9. № 22. P. 2008–2012.
16. Rivlin A.S., Tator C.H. // *Surg. Neurol.* 1978. V. 10. P. 38–43.
17. von Euler M., Seiger A., Sundström E. // *Exp. Neurol.* 1997. V. 145. P. 502–510.
18. Gruner J.A., Yee A.K., Blight A.R. // *Brain Res.* 1996. V. 729. P. 90–101.
19. Basso D.M., Beattie M.S., Bresnahan J.C. // *Exp. Neurol.* 1996. V. 139. P. 244–256.
20. Fujiki M., Kobayashi H., Inoue R., Ishii K. // *Exp. Neurol.* 2004. V. 187. P. 468–477.
21. Cao Q., Zhang Y.P., Iannotti C., DeVries W.H., Xu X.M., Shields C.B., Whitemore S.R. // *Exp. Neurol.* 2005. V. 191. P. 3–16.
22. Pertici V., Trimaille T., Laurin J., Felix M.S., Marqueste T., Pettmann B., Chauvin J.P., Gignes D., Decherchi P. // *Biomaterials.* 2014. V. 35. № 24. P. 6248–6258.
23. Mills C.D., Grady J.J., Hulsebosch C.E. // *J. Neurotrauma.* 2001. V. 18. P. 1091–1105.
24. Fehlings M.G., Tator C.H. // *Exp. Neurol.* 1995. V. 132. P. 220–228.
25. Seddon H. // *Brain.* 1943. V. 66. № 4. P. 237–288.
26. Sunderland S. // *Brain.* 1951. V. 74. № 4. P. 491–516.
27. Zhou L., Kambin P., Casey K.F., Bonner F.J., O'Brien E., Shao Z., Ou S. // *Neurol. Res.* 1995. V. 17. № 4. P. 307–311.
28. Alant J.D., Kemp S.W., Khu K.J., Kumar R., Webb A.A., Midha R. // *J. Neurotrauma.* 2012. V. 29. № 8. P. 1691–1703.
29. Geuna S., Raimondo S., Ronchi G., Di Scipio F., Tos P., Czaja K., Fornaro M. // *Int. Rev. Neurobiol.* 2009. V. 87. P. 27–46.
30. Belkas J.S., Shoichet M.S., Midha R. // *Neurol. Res.* 2004. V. 26. № 2. P. 151–160.
31. Hilliard M.A. // *J. Neurochem.* 2009. V. 108. № 1. P. 23–32.
32. Taveggia C., Feltri M.L., Wrabetz L. // *Nat. Rev. Neurol.* 2010. V. 6. № 5. P. 276–287.
33. Suzuki H., Kanchiku T., Imajo Y., Yoshida Y., Nishida N., Gondo T., Yoshii S., Taguchi T. // *Med. Mol. Morphol.* 2015. V. 48. № 4. P. 214–224.
34. Lundy-Ekman L. *Neuroscience: Fundamentals for Rehabilitation.* 3rd ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2007.
35. Campos N.A., Chiles J.H., Plunkett A.R. // *Pain Physician.* 2009. V. 12. № 6. P. 997–1000.
36. Willenbring S., DeLeo J.A., Coombs D.W. // *Anesth. Analg.* 1995. V. 81. № 3. P. 549–554.
37. Günther M.L., Weidner N., Müller R., Blesch A. // *Acta Biomater.* 2015. V. 27. P. 140–150.
38. Ifeld B.M., Preciado J., Trescot A.M. // *Expert. Rev. Med. Devices.* 2016. V. 13. № 8. P. 713–725.
39. Gruber H., Glodny B., Kopf H., Bendix N., Galiano K., Strasak A., Peer S.A. // *J. Roentgenol.* 2008. V. 190. № 5. P. 1263–1269.
40. Marcol W., Slusarczyk W., Gzik M., Larysz-Brysz M., Bobrowski M., Gryniewicz-Bylina B., Rosicka P., Kalita K., Węglarz W., Barski J.J., et al. // *J. Reconstr. Microsurg.* 2012. V. 28. № 8. P. 561–568.
41. Cui Z.S., Zhao P., Jia C.X., Liu H.J., Qi R., Cui J.W., Cui J.H., Peng Q., Lin B., Rao Y.J. // *Genet. Mol. Res.* 2015. V. 14. № 3. P. 9109–9117.
42. Li Z., Fang Z.Y., Xiong L., Huang X.L. // *Indian J. Biochem. Biophys.* 2010. V. 47. P. 359–363.
43. Kjell J., Olson L. // *Dis. Model Mech.* 2016. V. 9. № 10. P. 1125–1137.
44. Liao Y., Zhong D., Kang M., Yao S., Zhang Y., Yu Y. // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2015. V. 29. № 8. P. 1009–1015.
45. Schrimsher G.W., Reier P.J. // *Exp. Neurol.* 1993. V. 120. P. 264–276.
46. Cameron A.A., Smith G.M., Randal D.C., Brown D.R., Rabchevsky A.G. // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 2923–2932.

47. Gao M., Lu P., Bednark B., Lynam D., Conner J.M., Sakamoto J., Tuszynski M.H. // *Biomaterials*. 2013. V. 34. P. 1529–1536.
48. Gros T., Sakamoto J.S., Blesch A., Havton L.A., Tuszynski M.H. // *Biomaterials*. 2010. V. 31. P. 6719–6729.
49. Huang Y.C., Huang Y.Y. // *Artif. Organs*. 2006. V. 30. P. 514–522.
50. Patist C.M., Mulder M.B., Gautier S.E., Maquet V., Jérôme R., Oudega M. // *Biomaterials*. 2004. V. 25. P. 1569–1582.
51. Spilker M.H., Yannas I.V., Kostyk S.K., Norregaard T.V., Hsu H.P., Spector M. // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2001. V. 18. P. 23–28.
52. Taylor S.J., Sakiyama-Elbert S.E. // *J. Control. Release*. 2006. V. 116. P. 204–210.
53. King V., Phillips J., Hunt-Grubbe H., Brown R., Priestley J. // *Biomaterials*. 2006. V. 27. P. 485–496.
54. King V.R., Alovskaya A., Wei D.Y., Brown R.A., Priestley J.V. // *Biomaterials*. 2010. V. 31. P. 4447–4456.
55. Mothe A.J., Tam R.Y., Zahir T., Tator C.H., Shoichet M.S. // *Biomaterials*. 2013. V. 34. P. 3775–3783.
56. Stokols S., Tuszynski M.H. // *Biomaterials*. 2006. V. 27. P. 443–451.
57. Wei Y., He Y., Xu C., Wang Y., Liu B., Wang X., Sun X.D., Cui F.Z., Xu Q.Y. // *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2010. V. 95. P. 110–117.
58. Kwon B.K., Liu J., Messerer C., Kobayashi N.R., McGraw J., Oschpok L., Tetzlaff W. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. V. 99. № 5. P. 3246–3251.
59. You S.W., Chen B.Y., Liu H.L., Lang B., Xia J.L., Jiao X.Y., Ju G. // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2003. V. 21. № 1–2. P. 39–45.
60. Li L.-S., Yu H., Raynald R., Wang X.-D., Dai G.-H., Cheng H.-B., Liu X.-B., An Y.-H. // *Peer. J.* 2017. V. 5. e2865.
61. Cloud B.A., Ball B.G., Chen B.K., Knight A.M., Hakim J.S., Ortiz A.M., Windebank A.J. // *J. Neurosci. Meth.* 2012. V. 211. P. 179–184.
62. Heimbürger R.F. // *Spinal Cord*. 2005. V. 43. P. 438–440.
63. Lukovic D., Moreno-Manzano V., Lopez-Mocholi E., Javier Rodriguez-Jiménez F., Jendelova P., Sykova E., Oria M., Stojkovic M., Erceg S. // *Sci. Repts.* 2015. V. 5. № 9640.
64. Cho S., Kim Y.R., Kang H., Yim S.H., Park C., Min Y.H., Lee B.H., Shin J.C., Lim J.B. // *Cell Transplant.* 2009. V. 18. P. 1359–1368.
65. Novikova L.N., Pettersson J., Brohlin M., Wiberg M. // *Biomaterials*. 2008. V. 29. P. 1198–1206.
66. Dunham K.A., Siriphorn A., Chompoopong S., Floyd C.L. // *J. Neurotrauma*. 2010. V. 27. P. 2091–2106.
67. Zhao Z., Alam S., Oppenheim R.W., Prevette D.M. // *Exp. Neurol.* 2004. V. 190. P. 356–372.
68. Straley K.S., Foo C.W., Heilshorn S.C. // *J. Neurotrauma*. 2010. V. 27. № 1. P. 1–19.
69. Yara T., Kato Y., Kataoka H., Kanchiku T., Suzuki H., Gondo T., Yoshii S., Taguchi T. // *Med. Mol. Morphol.* 2009. V. 42. P. 150–154.
70. Yoshii S., Oka M., Shima M., Akagi M., Taniguchi A. // *Spine*. 2003. V. 28. P. 2346–2351.
71. Yoshii S., Oka M., Shima M., Taniguchi A., Taki Y., Akagi M. // *J. Biomed. Mater. Res.* 2004. V. 70. P. 569–575.
72. Guo S.Z., Ren X.J., Wu B., Jiang T. // *Spinal Cord*. 2010. V. 48. P. 576–581.
73. Geller M., Fawcett J.W. // *Exp. Neurol.* 2002. V. 174. P. 125–136.
74. Jain A., Kim Y.T., McKeon R.J., Bellamkonda R.V. // *Biomaterials*. 2006. V. 27. P. 497–504.
75. Hurtado A., Moon L.D., Maquet V., Blits B., Jérôme R., Oudega M. // *Biomaterials*. 2006. V. 27. P. 430–442.
76. Moore M.J., Friedman J.A., Lewellyn E.B., Mantila S.M., Krych A.J., Ameenuddin S., Knight A.M., Lu L., Currier B.L., Spinner R.J., Marsh R.W., Windebank A.J., Yaszemski M.J. // *Biomaterials*. 2006. V. 27. P. 419–429.
77. Novikova L.N., Novikov L.N., Kellerth J.O. // *Curr. Opin. Neurol.* 2003. V. 16. P. 711–715.
78. Tsai E.C., Dalton P.D., Shoichet M.S., Tator C.H. // *Biomaterials*. 2006. V. 27. P. 519–533.
79. Balyabin A.V., Tikhobrazova O.P., Muravyeva M.S., Klyuev E.A., Ponyatovskaya A.V., Shirokova O.M., Bardakova K.N., Minaev N.V., Koroleva A.V., Mitaeva Y.I., et al. // *Neurosci. Res.* 2016. V. 8. № 4. P. 198–211.
80. Timashev P.S., Vedunova M.V., Guseva D., Ponimaskin E., Deiwick A., Mishchenko T.A., Mitroshina E.V., Koroleva A.V., Pimashkin A.S., Panchenko V.Ya., et al. // *Biomed. Phys. Eng. Express*. 2016. V. 2. № 3. P. 035001.
81. Jerani T.S., Pettikiriarachchi C., Parish L., Shoichet M.S., Forsythe J.S., Nisbet D.R. // *Aust. J. Chem.* 2010. V. 63. P. 1143–1154.
82. Ragnarsson K.T. // *Spinal Cord*. 2008. V. 46. P. 255–274.
83. Yang E.-Z., Zhang G.-W., Xu J.-G., Chen S., Wang H., Cao L.-L., Liang B., Lian X.-F. // *Acta Pharmacol. Sinica*. 2017. V. 38. P. 623–637.
84. Wang N., Xiao Z., Zhao Y., Wang B., Li X., Li J., Dai J. // *J. Tissue. Eng. Regen. Med.* 2017. doi: 10.1002/term.2450.
85. Zhao Y., Xiao Z., Chen B., Dai J. // *Organogenesis*. 2017. V. 10. P. 1–8.
86. Shi Q., Gao W., Han X., Zhu X.S., Sun J., Xie F., Hou X.L., Yang H.L., Dai J.W., Chen L. // *Stem Cells Reg Med. China*. 2014. V. 57. № 2. P. 232–240.
87. Jiao G., Pan Y., Wang C., Li Z., Li Z., Guo R. // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2017a. V. 76. P. 81–87.
88. Jiao G., Lou G., Mo Y., Pan Y., Zhang Z., Guo R., Li Z. // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2017b. V. 74. P. 230–237.
89. Xu Z.X., Zhang L.Q., Wang C.S., Chen R.S., Li G.S., Guo Y., Xu W.H. // *Curr. Neurovasc. Res.* 2017. doi: 10.2174/1567202614666170718093508.
90. Zhang C., Morozova A.Y., Abakumov M.A., Gubsky I.L., Douglas P., Feng S., Bryukhovetskiy A.S., Chekhonin V.P. // *Med. Sci. Monit.* 2015. V. 21. P. 3179–3185.
91. Kato N., Nemoto K., Nakanishi K., Morishita R., Kaneda Y., Uenoyama M., Ikeda T., Fujikawa K. // *Diabetes*. 2005. V. 54. № 3. P. 846–854.
92. Boehmerle W., Huehnchen P., Peruzzaro S., Balkaya M., Endres M. // *Sci. Rep.* 2014. V. 18. № 4. P. 63–70.
93. Abdullah M., O'Daly A., Vyas A., Rohde C., Brushart T.M. // *Exp. Neurol.* 2013. V. 249. P. 1–7.
94. Muheremu A., Wang Y., Peng J. // *Can. J. Neurol. Sci.* 2013. V. 40. P. 292–298.
95. Roep B.O., Atkinson M. // *Diabetologia*. 2004. V. 47. № 10. P. 1650–1656.
96. Mestas J., Hughes C.C. // *J. Immunol.* 2004. V. 172. № 5. P. 2731–2738.