



ГЕМАТОСПИННО-МОЗГОВОЙ БАРЬЕР ПРИ ТРАВМЕ СПИННОГО МОЗГА: НАУЧНЫЙ ОБЗОР С УЧЕТОМ СОБСТВЕННОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОПЫТА

Ю.А. Челышев¹, И.М. Кабдеш², Я.О. Мухамедшина^{1–3}

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

³Республиканская клиническая больница, Казань, Россия

Цель исследования. Анализ механизмов нарушения проницаемости гематоспинно-мозгового барьера после травмы спинного мозга и оценка его влияния на развитие вторичных повреждений, в том числе в областях, отдаленных от эпицентра повреждения.

Материал и методы. Статья представляет собой анализ 45 публикаций, дополненный собственными экспериментальными данными. Поиск статей проведен в научных базах данных PubMed, Scopus и Web of Science по исследуемой теме. Экспериментальные данные получены с использованием конфокальной микроскопии и детекции биolumинесценции на модели контузионной травмы спинного мозга крысы.

Результаты. Рассмотрена проблема дезинтеграции барьера в отдаленной от эпицентра повреждения области. Показано, что травма спинного мозга значительно увеличивает проницаемость гематоспинно-мозгового барьера, что способствует усиленной трансмиграции иммунных клеток и высвобождению цитотоксических молекул. Результаты собственных исследований на модели дозированной контузионной травмы в торакальном отделе спинного мозга крысы иллюстрируют увеличение проницаемости барьера не только в эпицентре повреждения, но и практически по всей длине органа. Это обстоятельство особенно значимо для поясничного отдела спинного мозга, где локализуются нейронные сети, критически важные для поддержания и восстановления двигательной функции.

Заключение. Обсуждены потенциальные причины дистантного нарушения барьера, включая возможное влияние молекул-биомаркеров повреждения, которые из эпицентра травмы поступают в отдаленные области спинного мозга через кровоток или спинно-мозговую жидкость. Освещены перспективность клинического приложения эффективных экспериментальных подходов для сдерживания нарушения и восстановления гематоспинно-мозгового барьера и отсутствие трансляционных исследований в этом направлении.

Ключевые слова: гематоспинно-мозговой барьер; травма спинного мозга; отдаленное повреждение.

Для цитирования: Челышев Ю.А., Кабдеш И.М., Мухамедшина Я.О. Гематоспинно-мозговой барьер при травме спинного мозга: научный обзор с учетом собственного экспериментального опыта // Хирургия позвоночника. 2024. Т. 21. № 3. С. 25–35.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2024.3.25-35>.

BLOOD-SPINAL CORD BARRIER IN SPINAL CORD INJURY: A SCIENTIFIC REVIEW BASED ON OWN EXPERIMENTAL TRIAL

Yu.A. Chelyshev¹, I.M. Kabdesh², Ya.O. Mukhamedshina^{1–3}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

³Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Objective. To analyze the mechanisms of the blood-spinal cord barrier permeability violation after spinal cord injury and to assess its impact on the development of secondary injuries, including those in the areas significantly remote from the epicenter of injury.

Material and Methods. The article is an analysis of 45 publications supplemented by our own experimental data. The search for articles was conducted in databases such as PubMed, Scopus and Web of Science on the topic under study. Experimental data were obtained using confocal microscopy and bioluminescence detection on a rat spinal cord contusion injury model.

Results. The problem of barrier disintegration in a region remote from the injury epicenter is considered. It is shown that spinal cord injury significantly increases the permeability of the blood-spinal cord barrier, which promotes enhanced transmigration of immune cells and release of cytotoxic molecules. The results of our own studies on a model of dosed contusion injury in the thoracic spinal cord of a rat show that the permeability of the barrier increases not only in the injury epicenter, but also along the entire length of the organ. This circumstance is especially significant for the lumbar spinal cord, where neural networks that are critical for the maintenance and restoration of motor function are localized.

Conclusion. Potential causes of remote barrier disruption have been discussed, including the possible influence of damage biomarker molecules that travel from the injury epicenter to remote regions of the spinal cord via the bloodstream or cerebrospinal fluid. The promising

clinical application of effective experimental approaches to contain barrier disruption and restore the blood-spinal cord barrier and the lack of translational research in this direction are highlighted.

Key Words: blood-spinal cord barrier; spinal cord injury; remote injury.

Please cite this paper as: Chelyshev YuA, Kabdesh IM, Mukhamedshina YaO. Blood-spinal cord barrier in spinal cord injury: scientific review based on own experimental trial. Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika). 2024;21(3):25–35. In Russian.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2024.3.25-35>.

Повреждение гематоспинно-мозгового барьера (ГСМБ) значительно ухудшает состояние пациентов при травме спинного мозга. Первичное механическое повреждение ГСМБ приводит к нарушению его целостности, вызывая утечку компонентов крови в спинной мозг и усиливая воспалительные процессы, что приводит к немедленным неспецифическим изменениям сосудов и экстравазации клеток крови и различных молекул, таких как гидразиды и альбумины [1]. Дальнейшее разрушение барьера способствует усилению вторичного повреждения за счет оксидативного стресса и нейровоспаления, что дополнительно повреждает нервную ткань [2]. В первые часы и сутки после травмы значительное повышение проницаемости ГСМБ связано с реваскуляризацией и восстановлением поврежденных сосудов, однако новые сосуды часто характеризуются аномальной проницаемостью [2].

При травме спинного мозга патологические сдвиги наблюдаются на значительном отдалении от эпицентра повреждения [3–6], что ухудшает восстановление функции. Исследование механизмов повреждения и восстановления ГСМБ имеет критическое значение для разработки эффективных терапевтических подходов к преодолению последствий травмы спинного мозга. Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что поддержание целостности ГСМБ, в том числе в отдаленных от эпицентра повреждения отделах спинного мозга, сдерживает развитие нейродегенеративных проявлений и неврологического дефицита.

Цель исследования – анализ механизмов нарушения проницаемости ГСМБ после травмы спинного мозга и оценка его влияния на развитие вторичных повреждений, в том чис-

ле в областях, отдаленных от эпицентра повреждения.

Материал и методы

Статья представляет собой научный обзор 45 публикаций, отобранных в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science по ключевым словам «blood-spinal cord barrier», «spinal cord injury», «remote injury», с включением собственных неопубликованных экспериментальных данных. Обсуждены причины нарушения ГСМБ, рассмотрены перспективы клинического применения экспериментальных методов для восстановления его функции.

Результаты и их обсуждение

Характеристика барьера «кровь – ткань» в ЦНС

ЦНС отделена от внутренней среды организма тремя барьерами – гематоэнцефалическим (ГЭБ), ГСМБ и барьером в составе сосудистого сплетения и паутинной оболочки. Эти барьеры контролируют поступление питательных веществ в мозг, удаление из него продуктов метаболизма и ограничивают перенос потенциально вредных веществ [7]. ГСМБ – физический барьер между кровью и паренхимой спинного мозга, поддерживающий его гомеостаз и предотвращающий поступление токсинов, клеток крови и патогенов в спинной мозг. Структурно барьер представлен нефенестрированными эндотелиальными клетками (эндотелиоцитами) в стенке капилляров, артериол и венул микрососудистой сети мозга, базальной мембраной, перicyтами и концевыми ножками астроцитов [8]. При травме спинного мозга нарушение проницаемости ГСМБ сопряжено с усилением трансмиграции иммунных клеток и вторич-

ного повреждения. Провоспалительные цитокины из иммунных клеток и реактивной глиии, прямо действуя на компоненты уже несостоятельного барьера, усиливают его повреждение, приводя к возникновению порочного круга.

Эндотелиальные клетки являются ключевыми структурами ГСМБ. Эндотелий включает несколько компонентов барьера [9], наиболее важный из них – так называемый парацеллюлярный компонент, представленный апикальным соединительным комплексом, который объединяет плотные и адгезионные контакты (рис. 1).

В образовании плотных контактов участвуют трансмембранные белки окклюдина и клаудины, каркасные белки ZO-1 и ZO-2, а также ряд других ассоциированных молекул. Плотные контакты поддерживаются адгезионными контактами, которые включают комплексы трансмембранных белков кадгеринов с внутриклеточными белками цитоскелета (актин) и связывающимися белками катенинами, винкулинами и α -актинином (рис. 1). В исследованиях нарушения проницаемости ГСМБ и его состоятельности на моделях травмы спинного мозга чаще всего определяют экспрессию белков плотных контактов окклюдина, клаудинов и ZO-1.

Трансклеточный компонент барьера обеспечен низким уровнем пиноцитоза и транцитоза. В функции барьера также участвует так называемый энзиматический компонент метаболизма биоактивных молекул, таких как нейромедиаторы и нейропептиды. Перенос водорастворимых веществ, не способных проникать через клеточные мембраны, осуществляется многочисленными транспортерами семейства носителей растворенных веществ (SLCs, solute-like

carrier transporters, среди них транспортеры возбуждающих аминокислот), таких как транспортеры ABC (АТФ-связывающая кассета). Главными из них в барьерах ЦНС являются SLC2A1/GLUT1, SLC-A5/LAT1, SLC16A1/MCT1, SLC1A3/EAAT1 и SLC1A2/EAAT2 [7].

Важная роль в регуляции функции барьера принадлежит перицитам капилляров, снаружи окружающим слой эндотелия. Величина площади охвата перицитами поверхности капилляра различается в белом и сером веществе и варьирует в различных отделах спинного мозга. Этот показатель различается при анализе перицитов с использованием различных маркеров. В шейном, грудном и поясничном отделах белого вещества площадь охвата поверхности капилляра CD13 иммуннопозитивными перицитами составляет соответственно 68, 75 и 68 %, а для перицитов, экспрессирующих рецептор тромбоцитарного фактора роста бета (PDGFR β), соответственно 73,

73 и 68 % [10]. При этом установлено, что уменьшение количества перицитов в ГСМБ более выражено в отделах спинного мозга с наибольшим присутствием перикарионов нейронов. Региональная вариабельность перицитов по критериям количества и величины охвата микрососуда коррелирует с молекулярной массой, проницаемостью флуоресцентных трейсеров и экспрессией в эндотелии белков плотных контактов окклюдина и ZO-1.

Мутации гена, кодирующего PDGFR β (мышьи PDGFR β (F7/F7)), проявляются уменьшением популяции перицитов в капиллярах спинного мозга, что приводит к нарушению ГСМБ с аномальным переносом сывороточных белков и гибелью мотонейронов вследствие накопления в них цитотоксических тромбина и фибрина. Нарушение барьера у мышей с дефицитом перицитов сочетается с последующим снижением экспрессии окклюдина и белка ZO-1. Эти данные позволяют предпо-

ложить, что перициты поддерживают структуру и функцию ГСМБ [10].

При травме спинного мозга нарушение взаимоотношений между эндотелиальными клетками и перицитами приводит к откреплению перицитов от поверхности капилляров и перепрограммирует их дифференцировку в клетки, экспрессирующие фенотип фибробластов (перицитофибробласты), что опосредуется активацией внутриклеточного сигнального пути PDGF-BB/PDGFR β и в итоге усиливает образование фиброзного рубца [11]. Блокирование сигнального пути PDGFBB/PDGFR β с помощью иматиниба не влияло на величину охвата перицитами капилляров, но сдерживало образование фиброзного рубца, ослабляло нейровоспаление и способствовало восстановлению функции и ГСМБ, и спинного мозга в целом [11].

Еще одна специализированная структура, функционально связанная с эндотелием барьера, – концевые ножки астроцитов периваскулярной глии, которые в ГЭБ покрывают более 90 % капилляров. Согласно существующему представлению, они участвуют в поддержании структуры и функции барьера, в обеспечении направленного транспорта, проницаемости и ревазюляризации ткани [2, 12, 13]. Эти структуры экспрессируют белок водного канала аквапорин-4 (AQP4) и калиевые каналы Kir4.1, которые регулируют поток ионов калия в состоянии покоя и объем жидкости в спинном мозге [12, 14].

Установлено, что не только вышеупомянутые клеточные элементы, но и окружающий их внеклеточный матрикс, представленный базальной мембраной, вносят вклад в организацию и функцию барьера [12]. В формировании и поддержании базальной мембраны участвуют все типы клеток ГСМБ. В составе васкулярных базальных мембран присутствует белок перлекан, который обладает нейротекторным действием, вероятно, за счет поддержания целостности стенки микрососудов. Перлекан специфически экспрессируется в базальных мембранах ГСМБ и при травме спин-

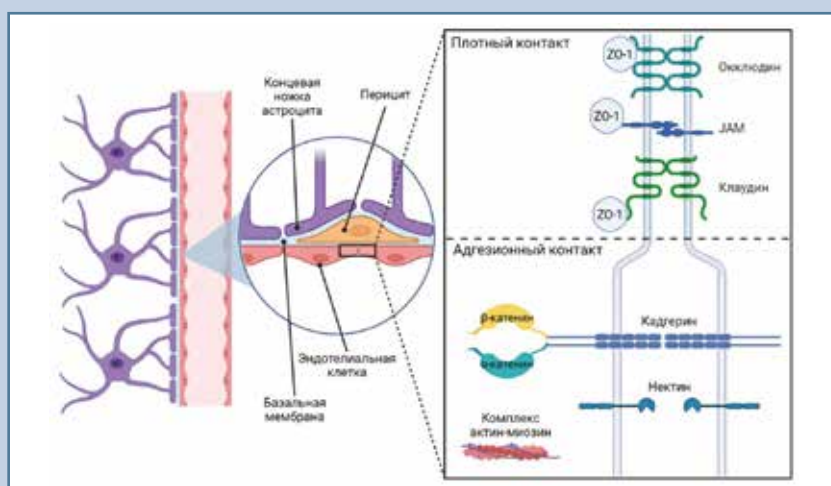


Рис. 1

Апикальный соединительный комплекс эндотелиальных клеток гематоспинно-мозгового барьера включает плотные и адгезионные контакты. Плотный контакт сформирован трансмембранными белками клаудинами и окклюдинами, цитоплазматические домены которых связаны с белком ZO-1 и другими ассоциированными белками. Адгезионные контакты включают трансмембранные белки кадгерин, которые в цитоплазме взаимодействуют с катенинами. Оценка уровня экспрессии окклюдина, клаудинов и ZO-1 служит в качестве показателя состоятельности барьера (рисунок авторов)

ного мозга подвергается деградации или ремоделированию. Технология редактирования генома в эксперименте с травмой спинного мозга позволила повысить экспрессию перлекана, существенно снизить проницаемость ГСМБ и нейровоспалительного ответа, а также значительно улучшить двигательную функцию [15].

Клетки трех типов (эндотелий, перициты и периваскулярная глия) вместе с нейронами образуют нейроваскулярную единицу. Функциональная специфичность отделов ЦНС зависит от региональных различий структуры и функции нейроваскулярных единиц. Эти различия проявляются не только между анатомическими областями, но и между эндотелием капилляров, артериол и венул. Хотя капилляры образуют доминирующую в микроциркуляторном русле поверхность для транспорта в ЦНС [16], предполагаемая барьерная роль эндотелия артериол и венул также может иметь значение, но изучена недостаточно.

Функцию ГСМБ регулирует ряд ключевых белков. Среди них особое значение имеют матриксные металлопротеиназы (ММР), фактор некроза опухоли α (TNF α) и ангиопоэтины. Из членов большого семейства ММР нарушение ГСМБ опосредовано действием преимущественно ММР-3, -9 и -12 [17]. Инфильтрация ткани моноцитами/макрофагами не является единственным последствием нарушения целостности ГСМБ. Трансмигрирующие из крови в ткань спинного мозга иммунные клетки сами служат источником ММР, что усугубляет нарушение целостности ГСМБ.

Кроме ММР, повреждающим ГСМБ фактором является действие провоспалительных цитокинов, которые выделяются моноцитами/макрофагами в течение первых часов после травмы спинного мозга [17]. В этом отношении из большого количества провоспалительных цитокинов наиболее изучен TNF α , который увеличивает проницаемость барьера и вызывает опосредуемое активацией внутриклеточного сигнального пути ядерного фактора каппа В (NF- κ B) уменьшение

экспрессии белков плотного контакта окклюдина и ZO-1 [17].

Макрофаги/микроглия продуцируют и выделяют молекулы, которые оказывают повреждающее действие на структуру ГСМБ, приводящее к нарушению его проницаемости. По мнению Montague-Cardoso et al. [17], инфильтрация спинного мозга иммунными клетками и дезинтеграция ГСМБ являются перекрывающимися, но независимыми событиями, то есть трансмиграция иммунных клеток не обязательно предполагает разрушение барьера.

Если провоспалительные цитокины вызывают дезинтеграцию ГСМБ, то некоторые другие белки оказывают противоположное действие, поддерживая его структуру и функцию. Примером подобных белков служат ангиопоэтины, которые обладают цитопротекторным действием на эндотелиальные клетки, стимулируют формирование и созревание микрососудов. Снижение экспрессии ангиопоэтинов приводит к нарушению ГСМБ. При травме спинного мозга поддержание уровня ангиопоэтина-1 путем его внутривенного введения восстанавливает целостность сосудов и снижает проницаемость барьера [18].

ГСМБ представлен теми же структурными компонентами, что и ГЭБ, однако существенно отличается по проницаемости для различных молекул. Так, ГСМБ более проницаем для альбуминов, интерферонов, TNF α , сахарозы, а также небольших молекул, таких как маннитол и инулин. Предполагается, что причины этих различий могут быть связаны с более низким уровнем экспрессии белков плотных контактов между эндотелиальными клетками в ГСМБ. ГЭБ и ГСМБ различаются прежде всего по уровню экспрессии белков апикального соединительного комплекса эндотелиальных клеток, а также белков-транспортёров и рецепторов [19]. Региональные различия экспрессии транспортеров, рецепторов и белков межклеточных контактов в барьерах ЦНС позволяют оценить эффективность поступ-

ления в ее отделы различных эндогенных и терапевтических молекул. Еще одно различие в структуре барьеров в спинном и головном мозге касается перицитов, которые в передних рогах серого вещества спинного мозга покрывают заметно меньшую площадь капилляров [10].

ГСМБ при травме спинного мозга

При травме спинного мозга механическое повреждение в сочетании с напряжением сдвига, вызванным сжатием или расширением сосудов, нарушает структуру нейроваскулярных единиц и ГСМБ [11, 20]. Увеличение проницаемости ГСМБ при травме спинного мозга (рис. 2) приводит к возникновению отека ткани, нейровоспалению и ухудшению функции.

При травме спинного мозга нарушение ГСМБ усугубляет первичное повреждение, приводя к развитию вторичного. После травмы структура ГСМБ нарушается, проницаемость барьера возрастает, что непосредственно приводит к выходу компонентов крови в ткань [21, 22]. Именно поэтому предполагается, что устранение нарушения ГСМБ может уменьшить нейровоспаление и улучшить структурные и функциональные показатели восстановления при травме спинного мозга.

На модели травмы спинного мозга метаанализ 28 исследований состояния ГСМБ по показателю проницаемости, определяемой при помощи флуоресцентного красителя Evans blue, указывает на позитивную для восстановления функции связь между снижением этого показателя и увеличением экспрессии белков плотного контакта окклюдина, клаудина-5 и ZO-1, а также белков адгезионного контакта P120 и β -катенина [22].

Нарушение барьера наблюдается уже через 15 мин после травмы спинного мозга [23] и динамично нарастает в первые часы [22]. В течение 30 мин после травмы лейкоциты начинают пересекать ГСМБ, активно способствуя образованию разрывов и утечек. В венозной системе наблюдаются патологические гемодинами-

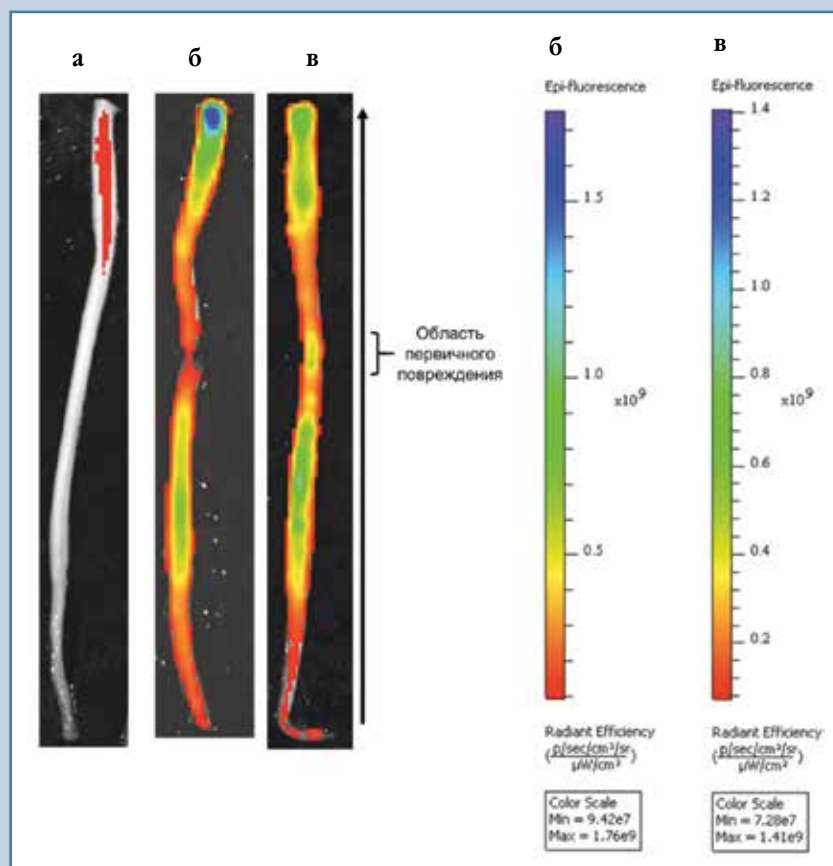


Рис. 2

Увеличение проницаемости гематоспинно-мозгового барьера при дозированной контузионной травме спинного мозга крысы на уровне Th₈. Присутствие флуоресцентной метки Evans blue, вводимой в кровь за 30 мин до эвтаназии, выявлено методом билюминесценции (система билюминесцентной визуализации IVIS Spectrum, США) на всем протяжении спинного мозга, свидетельствуя об увеличении проницаемости барьера не только в эпицентре повреждения, но и в отдаленных областях спинного мозга, расположенных как каудально, так и rostrocaudally: **а** – интактная группа; **б** и **в** – соответственно через 3 и 7 сут после нанесения травмы (данные собственного эксперимента, протокол № 2 от 05.05.2015 г. локального комитета по этике Казанского (Приволжского) федерального университета)

ческие изменения, которые вызывают дезинтеграцию барьера и усиление утечки [23].

Проницаемость сосудов в ответ на повреждение увеличивается под действием вазоактивных веществ, таких как гистамин, NO, реактивные формы кислорода, а также провоспалительных цитокинов – TNF α и интерлейкина IL-1 β [24]. В дальнейшем, несмотря на активацию ангиогенеза, который продолжается в течение 3–7 дней

после травмы, аномальная проницаемость ГСМБ сохраняется [2]. Гиперпроницаемость ГСМБ усиливает деструкцию кровеносных сосудов в эпицентре травмы. При этом лимфоциты, нейтрофилы и моноциты проникают в очаг повреждения, что приводит к нейровоспалительной реакции, а увеличение содержания кальция, возбуждающих аминокислот, свободных радикалов и медиаторов воспаления усиливает вторичное повреждение [25].

При травме спинного мозга для поиска новых потенциальных терапевтических мишеней важным представляется понимание механизмов хронической боли, в возникновении которой решающее значение имеют нарушение проницаемости ГСМБ и нейроиммунная коммуникация. В последнее время эти факторы находятся в центре внимания доклинических исследований хронической боли [17, 26]. В спинном мозге нейроны дорсального рога не только взаимодействуют с резидентными иммунными клетками, такими как микроглия, но также могут участвовать в двунаправленном перекрестном взаимодействии с иммунными клетками (моноцитами/макрофагами), которые проникают в спинной мозг в условиях патологии. Инфильтрация ткани спинного мозга иммунными клетками может частично регулироваться изменениями проницаемости ГСМБ. В литературе по данному вопросу обсуждаются *pro et contra* значения фактора разрушения барьера и связанных с этим сдвигов в нейроиммунных реакциях при хронической боли [17].

ГСМБ в отдаленной от эпицентра травматического повреждения области

Очаговые повреждения в ЦНС вызывают метаболические и структурные изменения в областях, отдаленных от места первичного повреждения (рис. 3).

В стратегии восстановления двигательной функции эти патологические сдвиги особенно важно учитывать в отдаленной от эпицентра повреждения поясничной области. Она содержит критически важные для поддержания и посттравматического восстановления локомоции нейронные сети. Отдаленное повреждение – это многофакторное явление, в котором такие компоненты, как нейровоспаление, окислительное повреждение, гибель клеток активируются в определенные сроки (рис. 4). Взаимодействие между этими компонентами по-разному влияет на выживание нейронных клеток и функциональные результаты.

Вторичные изменения в отдаленной области характеризуются индук-

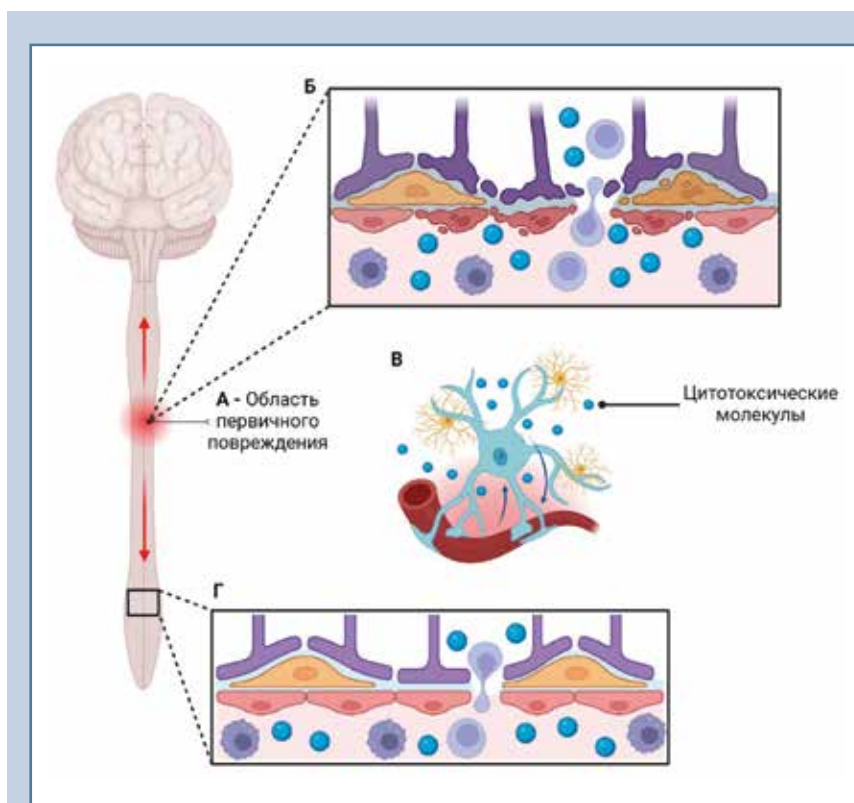


Рис. 3

Участие гематоспинно-мозгового барьера в отдаленном повреждении при травме спинного мозга. В эпицентре повреждения (А) в результате гибели клеток, деструкции ткани и развития нейровоспаления нарушается проницаемость барьера. Из области деструкции провоспалительные цитокины, DAMP, маркеры повреждения поступают в кровь и спинно-мозговую жидкость (Б) и достигают отдаленных областей в ЦНС (красные стрелки; Г). Эти цитотоксические молекулы нарушают проницаемость барьера, что наиболее выражено в эпицентре повреждения, но также проявляется в отдаленных областях (В). Это приводит к трансмиграции иммунных клеток в ткань спинного мозга на всем его протяжении и развитию нейровоспаления (рисунок авторов)

цией экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как фактор TNF α и IL-1 β , и нейровоспалительными реакциями, которые активируются макроглией и астроцитами [3, 4, 27]. В процессы нейровоспаления и нейродегенерации вовлечены практически все основные клеточные типы: нейроны, астроциты, микроглия/макрофаги и даже внеклеточный матрикс.

Вторичное повреждение нейральных клеток в отдаленных областях ЦНС связано с антеро- и ретроградной дегенерацией. Антероград-

ная дегенерация характеризуется более поздней экспрессией нейрональных цитокинов. При ретроградной дегенерации более ранняя экспрессия цитокинов в большей мере связана с реакцией астроцитов [27]. Фармакологическая коррекция, направленная на снижение экспрессии TNF α , сдерживает вторичное повреждение нейронов. Эти данные позволяют предположить, что воспалительные реакции в отдаленных областях вовлечены в патогенез вторичного повреждения нейронов.

При фокальном травматическом повреждении в ЦНС признаки вторичного повреждения, такие как воспаление, окислительный стресс и эксайтотоксичность, усугубляют тяжесть и последствия первичного повреждения и распространяются не только на соседние области, но и выявляются на значительном удалении от эпицентра повреждения [3–6, 27, 28]. Клеточные и особенно молекулярные механизмы патологических сдвигов в отдаленной от эпицентра области изучены недостаточно, хотя общее представление о значимости этого компонента в общей патологической картине травмы спинного мозга уже сформировано.

Патологические сдвиги в отдаленной области могут возникать в результате действия различных факторов. Если при травме спинного мозга эпицентр первичного повреждения анатомически связан с отдаленной областью, то наиболее вероятной причиной патологических сдвигов в ней является дегенерация аксонов восходящих и нисходящих трактов. При этом в отдаленной области частично исчезают или перестраиваются синаптические контакты, нарушаются или блокируются паттерны функциональных связей. Эти сдвиги сопровождаются известными реакциями со стороны астроцитов, микроглии/макрофагов.

Другой предположительной причиной реакции клеток и изменения структурной и молекулярной организации матрикса в отдаленной области может быть влияние переносимых током крови или через спинно-мозговую жидкость цитотоксических молекул из первичного очага. Ими могут быть алармины и эндогенные молекулярные сигналы повреждения (DAMP, Damage-Associated Molecular Pattern), такие как High mobility group box-1 (HMGB1), белки теплового шока (HSPs), белки S100, ДНК и др. [29]. Эти молекулы, рассматриваемые в качестве биомаркеров повреждения, поступают в кровь и спинно-мозговую жидкость из области первичного повреждения и достигают отдаленной области в спинном мозге.

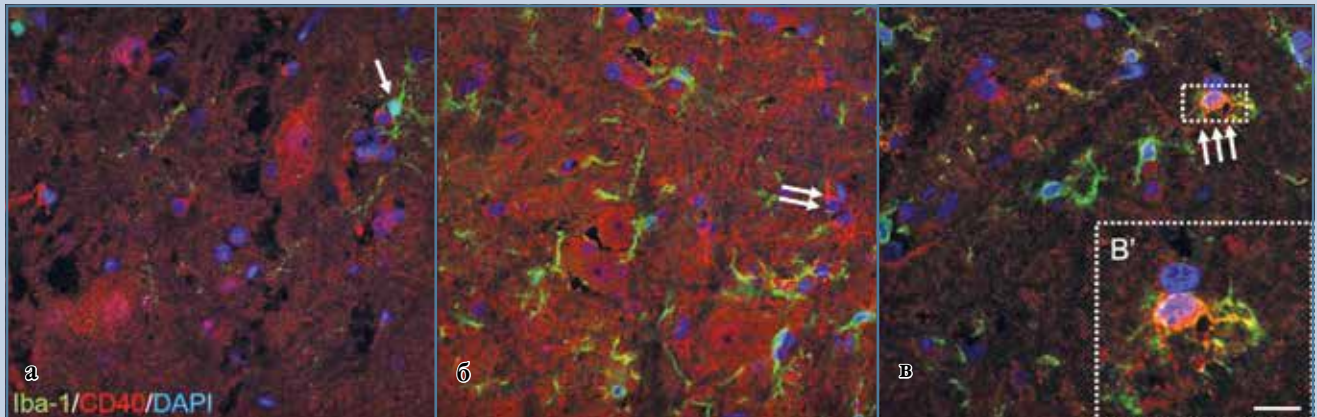


Рис. 4

Иммуногистохимический анализ вентральных рогов в поясничном отделе интактного (а) и травмированного спинного мозга крысы на 7-е (б) и 60-е (в) сут после травмы; в' – увеличенное изображение пунктирной области на в. Iba-1⁺ клетки (зеленый) обозначены одиночной стрелкой, CD40⁺ клетки (красный) – двойной стрелкой, а Iba-1⁺/CD40⁺ клетки – тройной стрелкой. Все изображения получены с использованием идентичных настроек конфокального сканирующего лазерного микроскопа (LSM 700, Carl Zeiss, Германия). Ядра окрашены с помощью DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндол, синий). Масштаб: 20 мкм (в); 10 мкм (в'). Увеличение количества Iba-1/CD40 иммунопозитивных клеток микроглии/макрофагов в поясничном отделе спинного мозга на 60-е сут после травмы указывает на развитие нейровоспаления в отдаленном от эпицентра повреждения отделе спинного мозга (данные собственных экспериментальных исследований)

Наиболее изучено влияние на ГСМБ патологических молекул HMGB1 – высококонсервативного негистонового белка, взаимодействующего с ДНК. При травме спинного мозга HMGB1 пассивно высвобождается из дегенерирующих нейронов или секретируется микроглией и астроцитами. Он играет ключевую роль в иммунном ответе, проявляя свойства цитокинов: усиливает аутофагию, регулирует функцию митохондрий и ингибирует апоптоз [22]. При травме спинного мозга ингибирование HMGB1 при помощи антител, этилпирувата, ингибиторов растительного происхождения шиконина или глицирризина сдерживает нарушение ГСМБ, что приводит к снижению отека и воспалительного ответа [22].

Применение при травме спинного мозга молекул растительного происхождения, как каротиноиды, уменьшает отек ткани вследствие снижения экспрессии AQP4 и MMR-9, выраженности нейровоспалительного ответа и улучшает двигательную функцию, что коррелирует с поддержанием целостно-

сти ГСМБ на фоне снижения HMGB1. Эти данные подтверждают универсальную роль молекулярных биомаркеров повреждения в прямом негативном влиянии на структуры ГСМБ. Логично предположить, что в отдаленных от эпицентра первичного повреждения спинного мозга отделах выявленные патологические сдвиги могут быть результатом действия молекулярных биомаркеров повреждения.

Представляется вероятным, что и другие цитотоксические молекулы, поступающие в кровь или спинно-мозговую жидкость из области первичного повреждения, могут оказывать негативное и, возможно, более выраженное влияние на состояние ГСМБ в отдаленной от эпицентра повреждения области спинного мозга, обострять патологическую картину и угнетать функции. Наглядным примером этого могут служить данные Sharma et al. [30], которые после травмы спинного мозга в грудном отделе в прилежащих сегментах, а также в различных отделах головного мозга иллюстрируют увеличение β-амилоидного пептида (AβP), фос-

форилированной формы тау-белка (p-tau) и TNFα, что сопровождалось активацией микроглии, отеком, повреждением клеток и приводило к нарушению не только ГСМБ, но и ГЭБ.

Возможности клинического приложения перспективных экспериментальных подходов для поддержания и восстановления ГСМБ

Известно, что восстановление целостности ГСМБ при травме спинного мозга является одним из ключевых факторов сдерживания нейродегенерации и функционального дефицита. Однако, несмотря на значительные успехи фундаментальных доклинических исследований в понимании клеточных и молекулярных механизмов нарушения ГСМБ при травме спинного мозга, клинические протоколы, основанные на этих специфических для ГСМБ достижениях, практически отсутствуют. Известные неспецифические способы поддержания ГСМБ, такие как противовоспалительная, противоапоптотная, антиоксидантная терапия, оказываются малоэф-

фективными при восстановлении целостности ГСМБ, хотя в целом они сохраняют свое значение, оказывая позитивное воздействие в других точках приложения в структурах спинного мозга. Как бы это ни выглядело парадоксальным, но клинические испытания новейших экспериментально обоснованных подходов пока не проведены. Поэтому в клинике на сегодняшний день отсутствуют патофизиологически обоснованные специфические способы и протоколы сдерживания нарушений ГСМБ при травме спинного мозга. Можно надеяться, что с учетом доказанной в эксперименте эффективности новых терапевтических подходов для преодоления последствий травмы спинного мозга они будут включены в клинические исследования.

Сегодня для практической медицины наиболее значимы новые эффективные способы восстановления ГСМБ, выявленные в ходе экспериментов на моделях травмы спинного мозга и включающие данные по ингибированию MMP, гемоксигеназе-1, ангиопэтинам, брадикинину, оксиду азота и эндотелинам. Так, применение протокатеховой, фолиевой и флуфенаминовой кислот, а также селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина приводит к снижению экспрессии MMP и восстановлению ГСМБ, уменьшая содержание провоспалительных цитокинов и инфильтрацию нейтрофилами и моноцитами/макрофагами в области повреждения [31–35]. Интересные данные получены с ферментом в каскаде внутриклеточной деградации белка деубиквитиназой UCLN1, поддерживающей ангиогенез и восстановление функции барьера путем стабилизации транскрипционного фактора Sox17 [36].

Применение плазмидных или вирусных векторов, кодирующих гены нейротрофических и ангиогенных факторов, с целью стимулирования нейрорегенерации при травме спинного мозга не является новым и широко используется в последние десятилетия. Установлено, что эпидермальный фактор

роста и фактор роста фибробластов препятствуют дезинтеграции ГСМБ, улучшая функциональные исходы при травме спинного мозга [37–39]. Источником нейротрофических факторов и молекул стимуляторов нейрорегенерации являются стволовые и прогениторные клетки, трансплантация которых активно внедряется в клиническую практику при травме спинного мозга. Получены убедительные данные по стабилизации ГСМБ, связанные с непрямым/паракринным влиянием (посредством секретируемых факторов) трансплантированных мезенхимных стволовых клеток [40].

Наночастицы синтетического и биологического (везикулы стволовых клеток) происхождения не только обеспечивают восстановление плотных контактов, предотвращая деструкцию ГСМБ, но и имеют большой потенциал в качестве носителей биологически активных молекул, обладающих нейропротективными свойствами [41–45]. В недавнем метаанализе экспериментальных методов лечения, направленных на снижение деструкции ГСМБ на ранней стадии травмы спинного мозга, установлено, что экзосомы, полученные из мезенхимных стволовых клеток, являются наиболее эффективным терапевтическим средством для восстановления ГСМБ посредством регуляции синтеза MMP, сигнального пути Akt и стресса эндоплазматического ретикула [22]. С учетом активного выхода указанного способа терапии на этап клинических исследований при ряде неврологических заболеваний стоит ожидать трансляцию данной технологической платформы при травме спинного мозга.

Заключение

ГСМБ служит особой функционально значимой структурой, нарушение которой играет ключевую роль при травме спинного мозга. На ее ранней стадии дезинтеграция плотных контактов является основным проявлением нарушения ГСМБ, которое уже в острой стадии усугубляется измене-

нием гемодинамики и трансмиграцией лейкоцитов. Массированное нарушение ГСМБ и его распространение из области первичного повреждения в ростральном и каудальном направлениях проявляется на последующей стадии одновременно с развитием вторичного повреждения, которое усиливается повреждением барьера. Временной интервал между ранней стадией и стадией вторичного повреждения указывает на наличие терапевтического окна для клинических вмешательств по сдерживанию фокальных нарушений проницаемости ГСМБ и их распространения по длине спинного мозга. В позднем периоде травмы спинного мозга может наблюдаться избыточное снижение проницаемости ГСМБ, которое замедляет ликвидацию отека и ингибирует транспорт метаболитов, необходимых для репаративных процессов.

При травме спинного мозга нарушение проницаемости ГСМБ и трансмиграции иммунных клеток является причиной нейровоспаления в отдаленных от эпицентра повреждения сегментах спинного мозга, что существенно утяжеляет клинический исход. Сложность клеточных и молекулярных механизмов, а также клиническая значимость возникающих повреждений побуждают к активному изучению факторов отдаленной дегенерации. Развитие этих процессов через несколько суток или месяцев после травмы указывает на наличие терапевтического окна и на необходимость пролонгированной коррекции отдаленных патологических сдвигов.

Применительно к ГСМБ практически неизученными остаются вопросы участия не только капилляров, но и других сосудов микроциркуляторного русла спинного мозга в нормальном функционировании и при нарушении функции барьера. Необходимы исследования роли перицитов в качестве камбиального резерва для репарации клеток сосудистой стенки, астроцитарной глии и молекулярной организации внеклеточного матрикса барьера не только в физиологических условиях, но при нарушении

его проницаемости на разных стадиях травмы спинного мозга. В этом направлении успех в лечении пациентов с патологией ГСМБ будет основан на новых данных по клеточным и молекулярным механизмам функционирования барьера и по сложным патофизиологическим механизмам его дезинтеграции.

Представленные в статье рис. 1, 3 являются авторскими.

Публикация поддержана грантом Российского научного фонда 23-25-00002 (<https://rscf.ru/project/23-25-00002/>).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Проведение исследования одобрено локальными этическими комитетами учреждений.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература/References

1. Maikos JT, Shreiber DI. Immediate damage to the blood-spinal cord barrier due to mechanical trauma. *J Neurotrauma*. 2007;24:492–507. DOI: 10.1089/neu.2006.0149.
2. Whetstone WD, Hsu JYC, Eisenberg M, Werb Z, Noble-Haesslein LJ. Blood-spinal cord barrier after spinal cord injury: relation to revascularization and wound healing. *J Neurosci Res*. 2003;74:227–239. DOI: 10.1002/jnr.10759.
3. Chelyshev Y. More attention on segments remote from the primary spinal cord lesion site. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022;27:235. DOI: 10.31083/j.fbl2708235.
4. Чельшев Ю.А. Отдаленное повреждение при травме спинного мозга // Неврологический вестник. 2023. Том LV, № 1. С. 54–64. [Chelyshev YuA. Remote damage after spinal cord injury. *Neurol Bull*. 2023;LV(1):54–64]. DOI: 10.17816/nb134117.
5. Viscomi MT, Molinari M. Remote neurodegeneration: multiple actors for one play. *Mol Neurobiol*. 2014;50:368–389. DOI: 10.1007/s12035-013-8629-x.
6. Weishaupt N, Zhang A, Deziel RA, Tasker RA, Whitehead SN. Prefrontal ischemia in the rat leads to secondary damage and inflammation in remote gray and white matter regions. *Front Neurosci*. 2016;10:81. DOI: 10.3389/fnins.2016.00081.
7. Wilhelm I, Nyul-Toth A, Suciu M, Hermenean A, Krizbai IA. Heterogeneity of the blood-brain barrier. *Tissue Barriers*. 2016;4:e1143544. DOI: 10.1080/21688370.2016.1143544.
8. Reinhold AK, Rittner HL. Barrier function in the peripheral and central nervous system – a review. *Pflügers Arch*. 2017;469:123–134. DOI: 10.1007/s00424-016-1920-8.
9. Wilhelm I, Krizbai IA. In vitro models of the blood-brain barrier for the study of drug delivery to the brain. *Mol Pharm*. 2014;11:1949–1963. DOI: 10.1021/mp500046f.
10. Winkler EA, Sengillo JD, Bell RD, Wang J, Zlokovic BV. Blood-spinal cord barrier pericyte reductions contribute to increased capillary permeability. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32:1841–1852. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.113.
11. Yao F, Luo Y, Liu YC, Chen YH, Li YT, Hu XY, You XY, Yu SS, Li ZY, Chen L, Tian DS, Zheng MG, Cheng L, Jing JH. Imatinib inhibits pericyte-fibroblast transition and inflammation and promotes axon regeneration by blocking the PDGF-BB/PDGFR pathway in spinal cord injury. *Inflamm Regen*. 2022;42:44. DOI: 10.1186/s41232-022-00223-9.
12. Chopra N, Menounos S, Choi JP, Hansbro PM, Diwan AD, Das A. Blood-spinal cord barrier: its role in spinal disorders and emerging therapeutic strategies. *NeuroSci*. 2021;3:1–27. DOI: 10.3390/neurosci3010001.
13. Garbuzova-Davis S, Saporta S, Haller E, Kolomey I, Bennett SP, Potter H, Sanberg PR. Evidence of compromised blood-spinal cord barrier in early and late symptomatic SOD1 mice modeling ALS. *PLoS One*. 2007;2:e1205. DOI: 10.1371/journal.pone.0001205.
14. Bartanusz V, Jezova D, Alajajian B, Digicaylioglu M. The blood-spinal cord barrier: morphology and clinical implications. *Ann Neurol*. 2011;70:194–206. DOI: 10.1002/ana.22421.
15. Xie C, Wang Y, Wang J, Xu Y, Liu H, Guo J, Zhu L. Perlecan improves blood spinal cord barrier repair through the integrin 1/ROCK/MLC pathway after spinal cord injury. *Mol Neurobiol*. 2023;60:51–67. DOI: 10.1007/s12035-022-03041-9.
16. Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:41–53. DOI: 10.1038/nrn1824.
17. Montague-Cardoso K, Malcangio M. Changes in blood-spinal cord barrier permeability and neuroimmune interactions in the underlying mechanisms of chronic pain. *Pain Rep*. 2021;6:e879. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000879.
18. Han S, Arnold SA, Sithu SD, Mahoney ET, Geraldts JT, Tran P, Benton RL, Maddie MA, D'Souza SE, Whittemore SR, Hagg T. Rescuing vasculature with intravenous angiopoietin-1 and av 3 integrin peptide is protective after spinal cord injury. *Brain*. 2010;133(Pt 4):1026–1042. DOI: 10.1093/brain/awq034. Erratum in: *Brain*. 2011;134(Pt 5):1575.
19. Uchida Y, Yagi Y, Takao M, Takao M, Tano M, Umetsu M, Hirano S, Usui T, Tachikawa M, Terasaki T. Comparison of absolute protein abundances of transporters and receptors among blood-brain barriers at different cerebral regions and the blood-spinal cord barrier in humans and rats. *Mol Pharm*. 2020;17:2006–2020. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00178.
20. Jin LY, Li J, Wang KF, Xia WW, Zhu ZQ, Wang CR, Li XF, Liu HY. Blood-spinal cord barrier in spinal cord injury: a review. *J Neurotrauma*. 2021;38:1203–1224. DOI: 10.1089/neu.2020.7413.
21. Liu LR, Liu JC, Bao JS, Bai QQ, Wang GQ. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit. *Front Immunol*. 2020;11:1024. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01024.
22. Deng L, Lv JQ, Sun L. Experimental treatments to attenuate blood spinal cord barrier rupture in rats with traumatic spinal cord injury: A meta-analysis and systematic review. *Front Pharmacol*. 2022;13:950368. DOI: 10.3389/fphar.2022.950368.
23. Zhou R, Li J, Chen Z, Wang R, Shen Y, Zhang R, Zhou F, Zhang Y. Pathological hemodynamic changes and leukocyte transmigration disrupt the blood-spinal cord barrier after spinal cord injury. *J Neuroinflammation*. 2023;20:118. DOI: 10.1186/s12974-023-02787-w.
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. Ng MTL, Stammers AT, Kwon BK. Vascular disruption and the role of angiogenic proteins after spinal cord injury. *Transl Stroke Res*. 2011;2:474–491. DOI: 10.1007/s12975-011-0109-x.
26. Younis A, Hardowar L, Barker S, Hulse RP. The consequence of endothelial remodelling on the blood spinal cord barrier and nociception. *Curr Res Physiol*. 2022;5:184–192. DOI: 10.1016/j.crphys.2022.03.005.
27. Block F, Dihne M, Loos M. Inflammation in areas of remote changes following focal brain lesion. *Prog Neurobiol*. 2005;75:342–365. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2005.03.004.
28. Viscomi MT. The plasticity of plasticity: lesson from remote microglia induced by focal central nervous system injury. *Neural Regen Res*. 2020;15:57–58. DOI: 10.4103/1673-5374.264448.

29. Anjum A, Yazid MD, Daud MF, Idris J, Hwei Ng AMH, Selvi Naicker A, Ismail OHR, Athi Kumar RK, Lokanathan Y. Spinal cord injury: Pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7533. DOI: 10.3390/ijms21207533.
30. Sharma A, Feng L, Muresanu DF, Tian ZR, Lafuente JV, Buzoianu AD, Nozari A, Wiklund L, Sharma HS. Spinal cord injury induced exacerbation of Alzheimer's disease like pathophysiology is reduced by topical application of nanowired cerebrolysin with monoclonal antibodies to amyloid beta peptide, p-tau and tumor necrosis factor alpha. *Int Rev Neurobiol.* 2023;172:3–35. DOI: 10.1016/bs.irn.2023.05.011.
31. Park CS, Lee JY, Choi HY, Ju BG, Youn I, Yune TY. Protocatechuic acid improves functional recovery after spinal cord injury by attenuating blood-spinal cord barrier disruption and hemorrhage in rats. *Neurochem Int.* 2019;124:181–192. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.01.013.
32. Yao Y, Xu J, Yu T, Chen Z, Xiao Z, Wang J, Hu Y, Wu Y, Zhu D. Flufenamic acid inhibits secondary hemorrhage and BSCB disruption after spinal cord injury. *Theranostics.* 2018;8:4181–4198. DOI: 10.7150/thno.25707.
33. Chen S, Ye J, Chen X, Shi J, Wu W, Lin W, Lin W, Li Y, Fu H, Li S. Valproic acid attenuates traumatic spinal cord injury-induced inflammation via STAT1 and NF- κ B pathway dependent of HDAC3. *J Neuroinflammation.* 2018;15:150. DOI: 10.1186/s12974-018-1193-6.
34. Lee JY, Choi HY, Yune TY. Fluoxetine and vitamin C synergistically inhibits blood-spinal cord barrier disruption and improves functional recovery after spinal cord injury. *Neuropharmacology.* 2016;109:78–87. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.05.018.
35. Lee JY, Kim HS, Choi HY, Oh TH, Yune TY. Fluoxetine inhibits matrix metalloproteinase activation and prevents disruption of blood-spinal cord barrier after spinal cord injury. *Brain.* 2012;135:2375–2389. DOI: 10.1093/brain/aww171.
36. Wang J, Ji C, Ye W, Rong Y, Ge X, Wang Z, Tang P, Zhou Z, Luo Y, Cai W. Deubiquitinase UCHL1 promotes angiogenesis and blood–spinal cord barrier function recovery after spinal cord injury by stabilizing Sox17. *Cell Mol Life Sci.* 2024; 81:137. DOI: 10.1007/s00018-024-05186-3.
37. Li J, Wang Q, Cai H, He Z, Wang H, Chen J, Zheng Z, Yin J, Liao Z, Xu H, Xiao J, Gong F. FGF1 improves functional recovery through inducing PRDX1 to regulate autophagy and anti-ROS after spinal cord injury. *J Cell Mol Med.* 2018; 22:2727–2738. DOI: 10.1111/jcmm.13566.
38. Pena LA, Fuks Z, Kolesnick RN. Radiation-induced apoptosis of endothelial cells in the murine central nervous system: protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency. *Cancer Res.* 2000;60:321–327.
39. Zheng B, Ye L, Zhou Y, Zhu S, Wang Q, Shi H, Chen D, Wei X, Wang Z, Li X, Xiao J, Xu H, Zhang H. Epidermal growth factor attenuates blood-spinal cord barrier disruption via PI3K/Akt/Rac1 pathway after acute spinal cord injury. *J Cell Mol Med.* 2016;20:1062–1075. DOI: 10.1111/jcmm.12761.
40. Matsushita T, Lankford KL, Arroyo EJ, Sasaki M, Neyazi M, Radtke C, Kocsis JD. Diffuse and persistent blood-spinal cord barrier disruption after contusive spinal cord injury rapidly recovers following intravenous infusion of bone marrow mesenchymal stem cells. *Exp Neurol.* 2015;267:152–164. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.03.001.
41. Joshi HP, Kumar H, Choi UY, Lim YC, Choi H, Kim J, Kyung JW, Sohn S, Kim KT, Kim JK, Han IB. CORM-2-solid lipid nanoparticles maintain integrity of blood-spinal cord barrier after spinal cord injury in rats. *Mol Neurobiol.* 2020;57:2671–2689. DOI: 10.1007/s12035-020-01914-5.
42. Zheng G, Zheng F, Luo Z, Ma H, Zheng D, Xiang G, Xu C, Zhou Y, Wu Y, Tian N, Wu Y, Zhang T, Ni W, Wang S, Xu H, Zhang X. CO-releasing molecule (CORM)-3 ameliorates spinal cord-blood barrier disruption following injury to the spinal cord. *Front Pharmacol.* 2020;11:761. DOI: 10.3389/fphar.2020.00761.
43. Guo S, Perets N, Betzer O, Ben-Shaul S, Sheinin A, Michalevski I, Popovtzer R, Offen D, Levenberg S. Intranasal delivery of mesenchymal stem cell derived exosomes loaded with phosphatase and tensin homolog siRNA repairs complete spinal cord injury. *ACS Nano.* 2019;13:10015–10028. DOI: 10.1021/acsnano.9b01892.
44. Yuan X, Wu Q, Wang P, Jing Y, Yao H, Tang Y, Li Z, Zhang H, Xiu R. Exosomes derived from pericytes improve microcirculation and protect blood–spinal cord barrier after spinal cord injury in mice. *Front Neurosci.* 2019;13:319. DOI: 10.3389/fnins.2019.00319.
45. Xin W, Qiang S, Jianing D, Jiaming L, Fangqi L, Bin C, Yuanyuan C, Guowang Z, Jianguang X, Xiaofeng L. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate blood-spinal cord barrier disruption via the TIMP2/MMP pathway after acute spinal cord injury. *Mol Neurobiol.* 2021;58:6490–6504. DOI: 10.1007/s12035-021-02565-w.

Адрес для переписки:

Кабдеш Ильяс Муратулы
420008, Россия, Казань, Кремлевская, 18,
Казанский (Приволжский) федеральный университет,
ikabdesb@gmail.com

Address correspondence to:

Kabdesb Ilyas Muratuly
Kazan (Volga region) Federal University,
18 Kremlyovskaya str., Kazan, 420008, Russia,
ikabdesb@gmail.com

Статья поступила в редакцию 15.04.2024

Рецензирование пройдено 26.05.2024

Подписано в печать 09.07.2024

Received 15.04.2024

Review completed 26.05.2024

Passed for printing 09.07.2024

Юрий Александрович Чельшев, д-р мед. наук, проф. кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, ORCID: 0000-0002-6306-5843; chelyshev-ksn@yandex.ru;

Ильяс Муратулы Кабдеш, канд. биол. наук, научный сотрудник, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, 420008, Казань, Кремлевская, 18, ORCID: 0000-0003-1489-7034, ikabdesb@gmail.com;

Яна Олеговна Мухамедшина, д-р мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ведущий научный сотрудник, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, 420008, Казань, Кремлевская, 18; главный научный сотрудник, Республиканская клиническая больница, Россия, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138, ORCID: 0000-0002-9435-340X, yana.k-z-n@mail.ru.

Yuri Alexandrovich Chelyshev, DMSc, Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russia, ORCID: 0000-0002-6306-5843, chelyshev-kzn@yandex.ru;

Ilyas Muratuly Kabdesb, PhD in Biology, researcher, Kazan (Volga region) Federal University, 18 Kremlyovskaya str., Kazan, 420008, Russia, ORCID: 0000-0003-1489-7034, ikabdesb@gmail.com;

Yana Olegovna Mukbamedsbina, DMSc, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russia; leading researcher, Kazan (Volga region) Federal University, 18 Kremlyovskaya str., Kazan, 420008, Russia; Chief researcher, Republican Clinical Hospital, 138 Orenburgskiy trakt, Kazan, 420064, Russia, ORCID: 0000-0002-9435-340X, yana.k-z-n@mail.ru.

ПОЗДРАВЛЕНИЕ



Хирургия
позвоночника
научно-практический журнал
Russian Journal of Spine Surgery

Нашему коллеге и другу Сергею Валентиновичу Виссарионову исполнилось 50 лет.

Это возраст научной молодости, но Сергей Валентинович достиг уже многого: он профессор и член-корреспондент Российской академии медицинских наук, один из ведущих специалистов страны, но главное — он возглавляет знаменитый и повсеместно известный Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, а это единственный в мире институт детской ортопедии.

Сделано много, надо сделать еще больше,
для этого все есть, следовательно — двигаться вперед.

Редакция журнала «Хирургия позвоночника»,
коллеги-вертебрологи