



КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ КОНТУЗИОННОЙ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА НА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

С.И. Рябов¹, М.А. Звягинцева¹, С.А. Базанович¹, Я.В. Морозова², С.М. Радаев², С.Е. Зуев², М.А. Хвостова²,
В.А. Каранадзе², А.А. Гринь², В.А. Смирнов²

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

Цель исследования. Оценка с помощью высокопольной МРТ воздействия системного применения криоконсервированных моноклеарных клеток пуповинной крови человека (МКПКЧ) в остром периоде контузионной травмы спинного мозга (ТСМ) на объеме зоны повреждения спинного мозга.

Материал и методы. Исследование выполнено на взрослых крысах-самках линии Спрег-Дули. Тяжелую контузионную ТСМ моделировали по методу «weight-drop». Криоконсервированный концентрат МКПКЧ, хранившийся в криобанке в течение 3–4 лет при температуре –196 °С, вводили внутривенно через сутки после травмы. Локомоторное поведение оценивали при движении животных в открытом поле по шкале BBB (Basso – Beatty – Bresnahan) для крыс. МРТ-исследование спинного мозга проводили на аппарате Clin Scan 7.0 T.

Результаты. На 6-й неделе после травмы в группе клеточной терапии с использованием МКПКЧ наблюдали достоверное увеличение уровня восстановления двигательной функции задних конечностей (~10 %) относительно уровня группы самовосстановления ($p < 0,05$). В то же самое время после травмы существенно (~45 %) и статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшается площадь посттравматической кистозной полости, а также уменьшаются ее поперечный (~38 %) и продольный (~41 %) размеры.

Заключение. Криоконсервированные МКПКЧ могут быть эффективным и доступным средством клеточной терапии контузионной ТСМ, применяемым в остром периоде.

Ключевые слова: травма спинного мозга; клеточная терапия; моноклеарные клетки пуповинной крови человека.

Для цитирования: Рябов С.И., Звягинцева М.А., Базанович С.А., Морозова Я.В., Радаев С.М., Зуев С.Е., Хвостова М.А., Каранадзе В.А., Гринь А.А., Смирнов В.А. Клеточная терапия контузионной травмы спинного мозга: оценка эффективности криоконсервированных моноклеарных клеток пуповинной крови человека на доклинической модели // Хирургия позвоночника. 2024. Т. 21. № 4. С. 46–55.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2024.4.46-55>.

CELL THERAPY FOR SPINAL CORD CONTUSION INJURY: EVALUATION OF THE EFFICACY OF CRYOPRESERVED HUMAN UMBILICAL CORD BLOOD MONONUCLEAR CELLS IN A PRECLINICAL MODEL

S.I. Ryabov¹, M.A. Zvyagintseva¹, S.A. Bazanovich¹, Y.V. Morozova², S.M. Radaev², S.E. Zuev², M.A. Khvostova², V.A. Karanadze²,
A.A. Grin², V.A. Smirnov²

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

²N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

Objective. To evaluate the effect of systemic application of cryopreserved human umbilical cord blood mononuclear cells (hUCB-MNCs) in the acute period of spinal cord contusion injury (SCI) on the volume of zone of the spinal cord damage using high-field MRI.

Material and Methods. This study was performed on adult female Sprague-Dowley rats. Severe contusion SCI was modeled using the weight-drop method. Cryopreserved hUCB-MNC concentrate, stored in a cryobank for 3–4 years at –196 °C, was administered intravenously 1 day after injury. Locomotor behavior was assessed when animals moved in an open field using the BBB (Basso – Beatty – Bresnahan) scale for rats. MRI examination of the spinal cord was performed using a Clin Scan 7.0 T device.

Results. At week 6 after injury, a significant increase in the level of restoration of the motor function of the hind limbs (~10 %) was observed in the cell therapy group using hUCB-MNCs relative to the level of the self-healing group ($p < 0.05$). At the same time, the area of the posttraumatic cystic cavity decreased significantly (~45 %) and statistically significantly ($p < 0.05$), as well as its transverse (~38%) and longitudinal (~41 %) dimensions.

Conclusion. Cryopreserved hUCB-MNCs may be an effective and affordable means of cell therapy for contusion SCI when used in the acute period of injury.

Key Words: spinal cord injury; cell therapy; human umbilical cord blood mononuclear cells.

Please cite this paper as: Ryabov SI, Zvyagintseva MA, Bazanovich SA, Morozova YV, Radaev SM, Zuev SE, Khvostova MA, Karanadze VA, Grin AA, Smirnov VA.

Cell therapy for spinal cord contusion injury: evaluation of the efficacy of cryopreserved human umbilical cord blood mononuclear cells in a preclinical model. Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika). 2024;21(4):46–55. In Russian.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2024.4.46-55>.

Травма спинного мозга (ТСМ), которая приводит к формированию устойчивого дефицита моторных, сенсорных и вегетативных функций у пострадавших, является одной из наиболее актуальных проблем в нейрохирургии, травматологии и нейрореабилитации.

Летальность после такой травмы в России достигает 25–30 %, а уровень инвалидизации пострадавших – 80–85 % [1, 2].

Современное лечение ТСМ включает хирургическую декомпрессию, терапевтическую гипотермию и фармакотерапию [3–5]. Однако такое лечение недостаточно эффективно.

Среди перспективных методов лечения ТСМ рассматривают клеточную терапию, в том числе с использованием аллогенных моноклеарных клеток пуповинной крови человека (МКПКЧ) [6–9].

Безопасность клинического применения этих клеток неоднократно показана/доказана [10, 11]. Это позволило Международной ассоциации нейровосстановления (International Association Neurorestoratology – IANR) рекомендовать их для использования в клинической практике при лечении заболеваний или повреждений центральной нервной системы (ЦНС) [12].

Животные модели дают возможность изучать эффективность клеточной терапии для лечения ТСМ *in vivo* и являются необходимым шагом на пути к ее клиническому применению. Одной из клинически значимых экспериментальных моделей повреждения ЦНС является контузия (ушиб) спинного мозга, которая достаточно точно имитирует такую травму у человека, относительно проста и хорошо воспроизводится в эксперименте [13–16].

В настоящей работе представлены данные МРТ-исследования спинного мозга и результаты по восстановлению двигательной функции задних конечностей у крыс после тяжелой контузионной ТСМ, получавших лечение криоконсервированными МКПКЧ в остром периоде травмы.

Цель исследования – оценка с помощью высокопольной МРТ воздействия системного применения криоконсервированных МКПКЧ в остром периоде контузионной ТСМ на объем зоны повреждения спинного мозга.

Материал и методы

Исследование выполнено на взрослых крысах-самках линии Спрег-Дуули весом 230–250 г, полученных из Пущинского животноводческого комплекса (филиал Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН). Животные содержались в индивидуальных клетках в стандартных условиях экспериментально-биологической клиники с 12/12-часовым режимом освещения, со свободным доступом к воде и пище. Все протоколы экспериментов утверждены на основании этических и научных рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации (утверждение № 267 от 19.03.2006 г.) и Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009 в соответствии с правилами содержания и ухода за экспериментальными животными, что согласуется с директивами совета Европейского сообщества 86/609/ЕЕС об использовании животных для экспериментальных исследований.

Моделирование травмы спинного мозга. Тяжелую контузионную ТСМ

моделировали по методу «weight-drop» [16, 17]. В условиях медикаментозного наркоза (внутрибрюшинно 5 % раствор кетамина, 100 мг/кг, и 2 % раствор ксилозина, 20 мг/кг) проводили ламинэктомию на уровне Th₉. Позвоночник фиксировали за остистые отростки позвонков Th₈ и Th₁₀. Тяжелую контузионную ТСМ вызывали свободным вертикальным падением с высоты 25 мм металлического стержня диаметром 2 мм и весом 10 г [18].

После ТСМ мышцы и кожу послонно ушивали (рис. 1). В раннем послеоперационном периоде (в течение 7 дней) животным проводили антибактериальную терапию с применением гентамицина сульфата (1 мг/кг веса, внутримышечно). При положительном тесте на обезвоживание вводили 1 мл 5 % раствора глюкозы, при необходимости обезболивания – кетопрофен 5 мг/кг. Цитостатические средства не применяли. В первые 3–5 дней после операции проводили ручной массаж брюшной стенки для опорожнения мочевого пузыря до восстановления самостоятельного мочеиспускания.

Материал для клеточной терапии. Криоконсервированный концентрат МКПКЧ хранился в течение 3–4 лет при –196 °С в криобанке (ООО «Крио-Центр», Москва). Образцы клеток размораживали, отмывали от криопротектора и ресуспендировали в физиологическом растворе в соответствии с общепринятой методикой [18]. Перед введением количество живых клеток в образце составляло 93–95 % (окраска трипановым синим).

Экспериментальные группы. Травмированных животных случайным образом разделили на группу самовосстановления (n = 6; введение 1 мл физиологического раствора в хвост-

вую вену через сутки после травмы) и группу клеточной терапии ($n = 5$; введение 10 млн МКПКЧ в 1 мл физиологического раствора в хвостовую вену через сутки после травмы).

Оценка терапевтического действия клеточной терапии. Оценку восстановления произвольных движений задних конечностей проводили в открытом поле размером 75×125 см в течение 4 мин с применением локомоторной рейтинговой шкалы Basso – Beatty – Bresnahan (шкала BBB), которая представляет собой классификационную систему функциональных баллов в диапазоне от 0 до 21 (0 – для отсутствия движения задних конечностей, 21 – для нормального движения задних конечностей) [20]. Оценку проводили «слепым» методом 2 независимых эксперта. Тесты выполняли еженедельно в течение пяти недель, начиная с 7-го дня после травмы.

Сенсомоторную координацию движений конечностей оценивали в тесте «суживающаяся дорожка» (Ledged Beam Test) и на аппарате «Rotorod» [21–23].

МРТ. Традиционная и количественная МРТ позволяет достоверно визуализировать спинной мозг и мягкие ткани, расположение и протяженность повреждения спинного мозга, вызванного травмой. МРТ сегодня является

неотъемлемым инструментом в клинической диагностике и прогнозировании при обследовании пациентов с ТСМ [24–26].

МРТ-сканирование проводили на аппарате Clin Scan 7.0 T (Bruker BioSpin, Германия) – специализированном магнитно-резонансном томографе для мелких лабораторных животных. Т2-взвешенные изображения анализировали с использованием следующих параметров сканирования: TR – 40 мс, TE – 29 мс, базовое разрешение – 320×230 , FOV – 45×32 мм, угол поворота – 15° , толщина среза – 0,5 мм. Анализ МРТ-изображений посттравматических кистозных полостей на 4-й и 5-й неделях после травмы в сагиттальных и фронтальных проекциях проводили с использованием компьютерной программы MicroDicom 3.9.5.666 (MicroDicom. Ltd), широко используемой в клинической практике.

Для количественного анализа использовали среднесагиттальные Т2-взвешенные изображения (рис. 2), на которых измеряли продольный и поперечный размер посттравматической кистозной полости (область гиперинтенсивности), вычисляли ее площадь [27, 28].

Статистический анализ полученных данных проводили с применением программы Microsoft SPSS

Statistics 25.0. Для описания выборок использовали медиану и межквартильный размах для каждого из измеряемых параметров. Сравнение двух групп по всем показателям выполняли с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Достоверность различий принималась при $p < 0,05$.

Результаты

В 1-е сут после травмы в обеих группах травмированных животных наблюдали параплегию задних конечностей. У животных, получавших клеточную терапию, восстановление двигательной активности задних конечностей происходило существенно быстрее, чем в контрольной группе, и достоверно различалось уже на второй неделе после травмы (рис. 3).

На 4, 5 и 6-й неделях после травмы медиана и межквартильный размах баллов BBB в группе самовосстановления составили соответственно 5,0 (2,8; 6,5), 6,0 (3,8; 6,5) и 6,4 (3,8; 7,3), то есть наблюдали слабые движения в трех суставах: тазобедренном, коленном и голеностопном. В группе животных, которым вводили МКПКЧ, восстановление движений в эти же сроки составило 7,0 (6,0; 8,8), 7,0 (6,3; 9,0) и 7,0 (6,3; 9,3) баллов, что соот-



Рис. 1

Моделирование контузионной травмы спинного мозга: спинной мозг после ламинэктомии до травмы, спинной мозг после травмы, животное после ушивания раны, параплегия задних конечностей после травмы

ветствует интенсивным движениям в суставах задних конечностей. Таким образом, введение МКПКЧ достоверно ($p < 0,05$) улучшает восстановление двигательной функции задних конечностей относительно уровня группы самовосстановления. Следует отметить, что в тестах «суживающаяся дорожка» и «Rotorod» положительного эффекта клеточной терапии МКПКЧ отмечено не было, так как для их выполнения необходимо достигнуть у крыс возможности поддержания веса тела и координации движений передних и задних конечностей.

На 2-е сут после травмы наблюдали формирование интрамедуллярной гематомы в ткани спинного мозга. На 2-й неделе у животных начиналось формирование посттравматических кистозных полостей (рис. 4), с 4-й по 6-ю неделю после травмы формируются типичные посттравматические кистозные полости (высокая интенсивность на T2-взвешенных изображениях).

Измерения поперечного размера посттравматической кистозной полости по T2-взвешенным изображениям МРТ на 4-й неделе после травмы показало, что в группе самовосстановления медиана и межквартильный размах составили 1,43 (1,38; 1,46); в группе крыс, получавших клеточную терапию, – 1,12 (0,97; 1,44) мм, на 5-й неделе – 1,44 (1,29; 1,63) мм и 1,15 (1,01; 1,20) мм, на 6-й неделе – 1,33 (1,25; 1,46) мм и 0,97 (0,90; 1,36) мм соответственно (рис. 5).

Другими словами, введение МКПКЧ на 38 % статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшало поперечный размер посттравматической кистозной полости у животных после ТСМ.

Анализ измерений продольного размера посттравматической кистозной полости по T2-взвешенным изображениям МРТ на 4-й неделе после травмы показал, что в группе самовосстановления медиана и межквартильный размах составили 5,41 (4,09; 6,32); в группе крыс, получавших клеточную терапию, – 3,23 (3,04; 4,54) мм, на 5-й неделе – 4,92 (3,82; 6,05) мм и 3,46

(3,28; 4,14) мм, на 6-й неделе – 5,12 (4,07; 6,25) мм и 3,62 (3,11; 4,97) мм соответственно (рис. 6).

Другими словами, введение МКПКЧ на 41 % статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшало продольный раз-

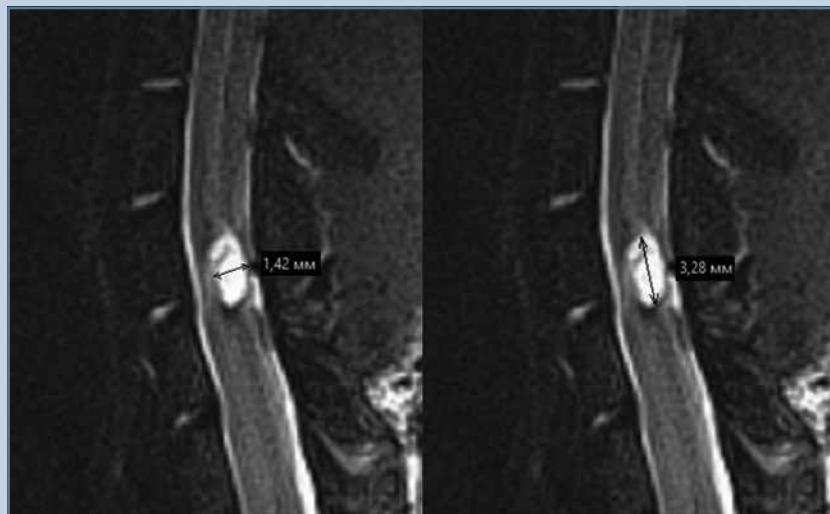


Рис. 2

Измерение продольного и поперечного размеров посттравматической кистозной полости на сагитальном срезе T2-взвешенного изображения МРТ

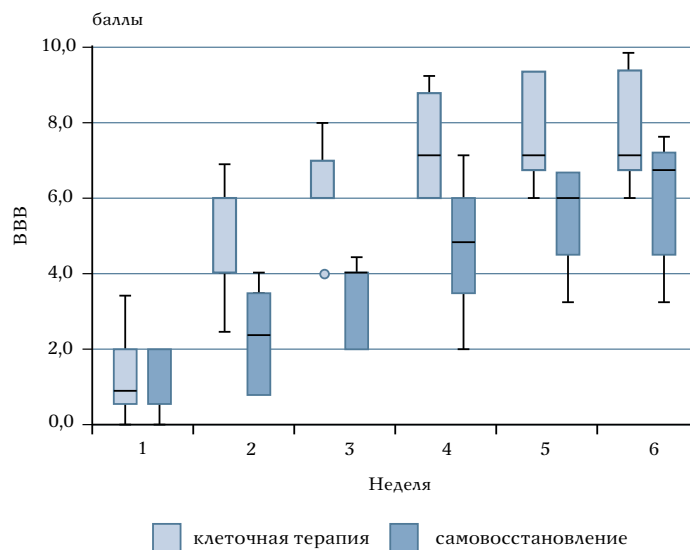
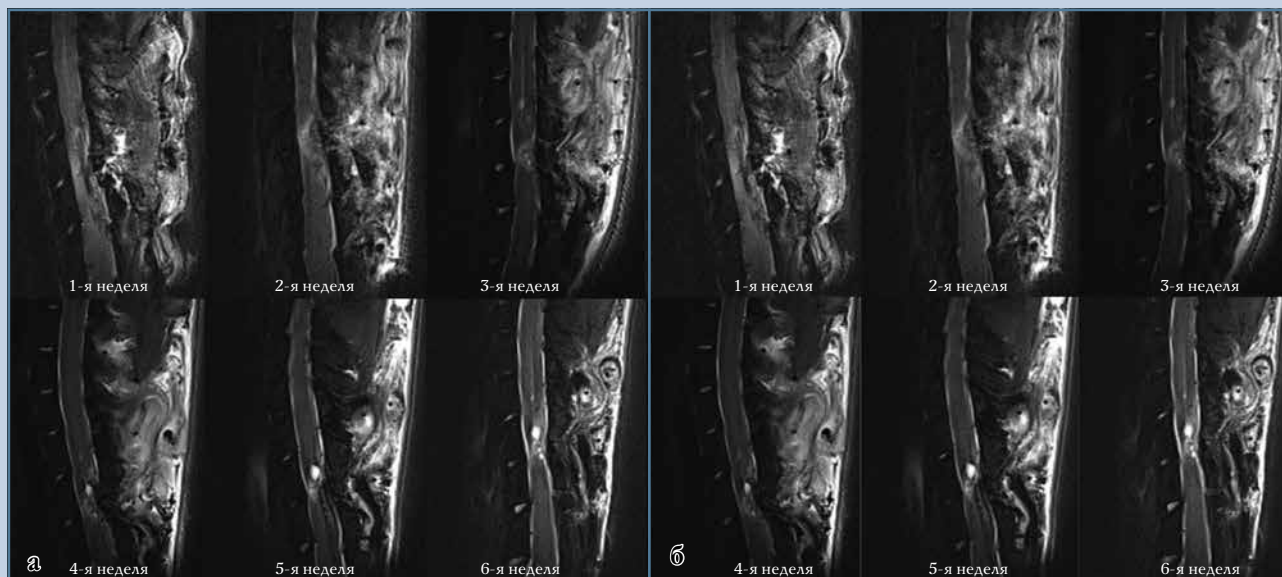
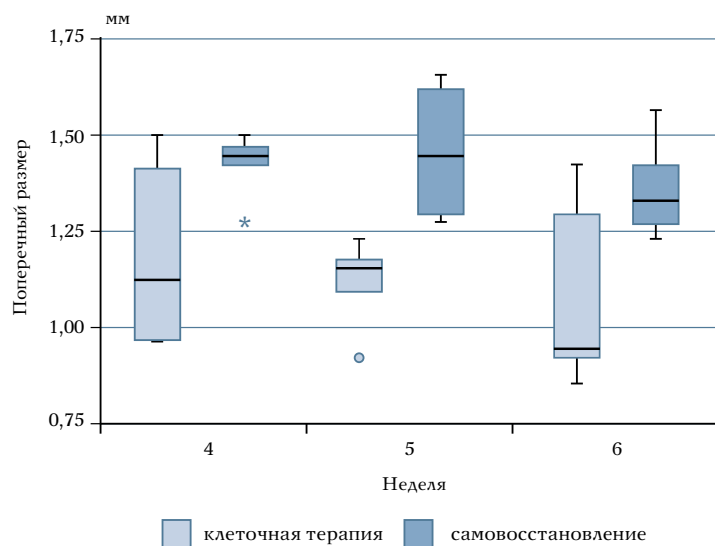


Рис. 3

Статистический анализ (бокс-плот, медиана): динамика восстановления двигательной активности задних конечностей у крыс после травмы спинного мозга в группе самовосстановления и в группе клеточной терапии мононуклеарными клетками пуповинной крови человека в тесте «открытое поле» по баллам BBB

**Рис. 4**

Пример развития посттравматической кистозной полости у крыс из групп самовосстановления (а) и после клеточной терапии (б): сагиттальные Т2-взвешенные изображения МРТ крысы после контузионной травмы спинного мозга, гиперинтенсивный сигнал с четкой границей – посттравматическая кистозная полость

**Рис. 5**

Статистический анализ (бокс-плот, медиана): поперечный размер кистозной полости на 4–6-й неделях после травмы в группе самовосстановления и в группе после клеточной терапии мононуклеарными клетками пуповинной крови человека; * $p < 0,05$

мер посттравматической кистозной полости у животных с ТСМ.

Анализ площади поперечного сечения посттравматической кистозной полости показал, что ее медиана и межквартильный размах на 4-й неделе после травмы составили 6,2 (4,6; 6,8) мм² в группе самовосстановления, а в группе крыс, получавших клеточную терапию, – 3,3 (2,8; 3,9) мм², на 5-й неделе – 5,9 (4,4; 6,3) мм² и 3,0 (2,8; 3,7) мм², на 6-й неделе – 5,9 (4,3; 6,3) мм² и 3,2 (2,8; 3,9) мм² соответственно (рис. 7).

Таким образом, введение МКПКЧ статистически значимо ($p < 0,05$) способствовало уменьшению площади поперечного сечения посттравматической кистозной полости у крыс, получивших контузионную травму спинного мозга, – до 45 % по сравнению с контрольной группой.

Обсуждение

Поиск новых методов лечения ТСМ – непростая задача нейрохирургии [5, 29], так как возможности самовос-

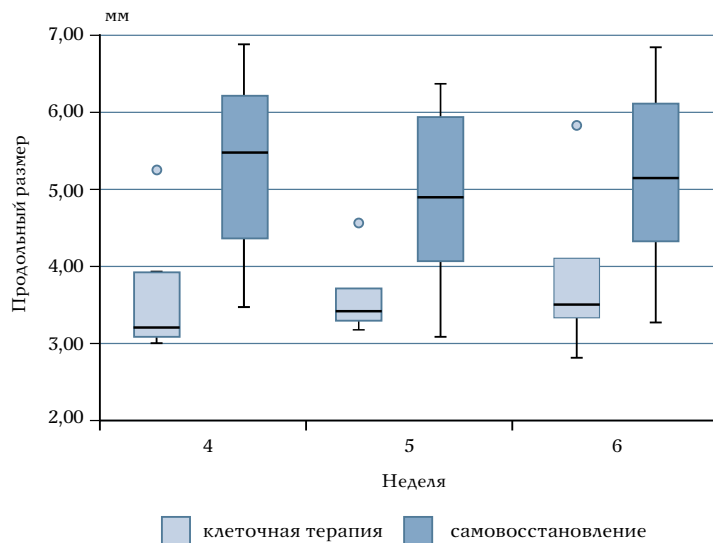


Рис. 6

Статистический анализ (бокс-плот, медиана): продольный размер кистозной полости на 4–6-й неделях после травмы в группе самовосстановления и в группе клеточной терапии мононуклеарными клетками пуповинной крови человека; * $p < 0,05$

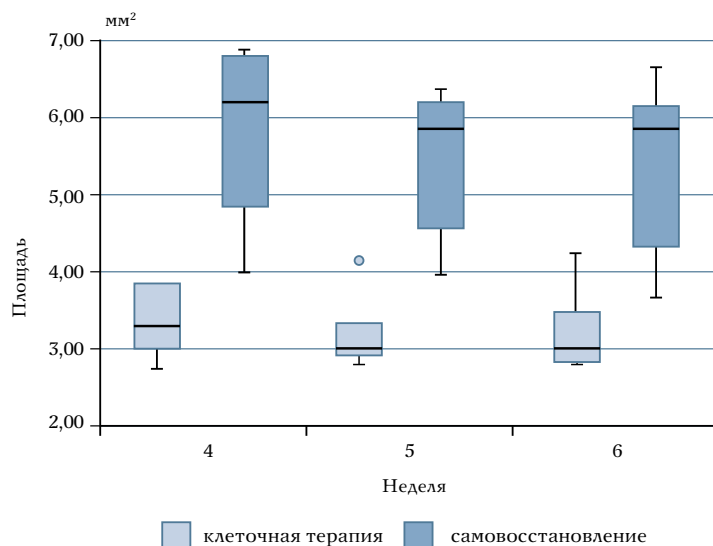


Рис. 7

Статистический анализ (бокс-плот, медиана): площадь поперечного сечения кистозной полости на 4–6 неделях после травмы в группе самовосстановления и в группе клеточной терапии мононуклеарными клетками пуповинной крови человека; * $p < 0,05$

становления поврежденной нервной ткани спинного мозга, как и функций спинного мозга в целом, весьма незначительны.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что введение МКПКЧ в острой стадии ТСМ оказывает нейропротекторное действие, способствуя как функциональному восстановлению движений, так и уменьшению размеров посттравматических кистозных полостей. Наши данные показывают, что всего одно внутривенное введение МКПКЧ через сутки после травмы позволяет восстановить движение задних конечностей у крыс до уровня экстенсивного движения в трех суставах – голеностопном, коленном и тазобедренном. У отдельных животных можно было наблюдать плантарную постановку стопы с поддержанием веса тела в покое, но все же животные еще не могли поддерживать вес тела при ходьбе. Это согласуется с ранее полученными результатами на такой же модели ТСМ [20, 30, 31]. Восстановление движений начинается на 2-й неделе после травмы и стабилизируется на 5–6-й неделе. К этому времени заканчивается формирование кистозной полости, что отмечалось и в других работах [10, 32, 33], но размер полости существенно меньше в группе клеточной терапии.

После клеточной терапии ТСМ восстановление движений начинается раньше и идет гораздо быстрее, сохраняя тенденцию к улучшению.

Формирование посттравматической кистозной полости у крыс начинается с 3-й недели после травмы, к 6-й неделе она уже сформирована, что согласуется с результатами, полученными ранее в гистологическом исследовании Basso et al. [16] и МРТ-исследовании Metz et al. [15], но у крыс в группе клеточной терапии посттравматическая полость была значительно меньшего размера, чем в группе самовосстановления.

Как показано в нашей работе, улучшение исходов после ТСМ подтверждает, что клеточная терапия МКПКЧ обладает нейропротекторным эффектом, однако механизмы устранения

структурных недостатков еще предстоит выяснить.

МКПКЧ как средство клеточной терапии привлекают внимание из-за ряда преимуществ в их клиническом применении: доступность для аллогенной трансплантации у людей, низкая иммуногенность, простота получения и возможность длительного хранения (банкирования), для использования этих клеток нет этических и юридических ограничений [11, 34–36].

Продemonстрированная в этой работе эффективность клеточной терапии с использованием МКПКЧ сопоставима, а в ряде случаев и превышает эффективность клеточной терапии с использованием других клеток, которые также рекомендованы для клинического применения, например, шванновских клеток, клеток обонятельной выстилки, нейрональных прогениторных клеток, моноклеарных клеток костного мозга [37–42].

Работа с криоконсервированными МКПКЧ не требует специального оснащения лабораторий медицинских учреждений и специальной подготовки медицинского персонала. Существующие на сегодняшний день банки пуповинной крови человека (в том числе и в России) позволяют легко доставлять МКПКЧ в нейрохирургические отделения клиник и использовать их в острой фазе ТСМ. С этой точ-

ки зрения, МКПКЧ являются полезным и реалистичным источником для клеточной терапии ТСМ.

Ограничениями исследования были малое число включенных животных и отсутствие анализа механизмов выявленной у клеточной терапии нейропротекции. Эти параметры будут оценены в следующих работах. Тем не менее достоверные различия в объеме зоны повреждения спинного мозга между опытной и контрольной группами свидетельствуют о наличии у клеточной терапии нейропротективного действия. Системная клеточная терапия достоверно способствует уменьшению объема посттравматической зоны спинного мозга. Вероятно, это связано с сохранением на фоне введения клеток большего числа поврежденных волокон спинного мозга в зоне посттравматической пеннумбры. При отсутствии специфической терапии эти волокна погибают, что приводит к увеличению размеров посттравматической кисты. Это и есть проявление нейропротективного действия системной клеточной терапии.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о наличии четкого нейропротективного действия у клеток пуповинно-плацентарной крови человека, вводимых системно в остром периоде

контузионной ТСМ тяжелой степени у малых животных моделей. Системное применение клеточной терапии достоверно способствует уменьшению объема посттравматической кисты спинного мозга. Однократное внутривенное введение МКПКЧ в количестве 40–43 млн клеток на 1 кг веса тела пациента способствует сохранению структуры нервной ткани спинного мозга (нейропротективный эффект) и обеспечивает более высокий уровень восстановления движений после ТСМ (нейрорепаративный эффект). Можно предполагать, что криоконсервированные МКПКЧ могут применяться как достаточно эффективное средство клеточной терапии в остром периоде контузионной ТСМ.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований в рамках программы НИР государственного задания на 2024–2026 гг.: «Оценка роли гранулоцитов и агранулоцитов пуповинной крови человека в эффективности клеточной терапии криоконсервированными клетками пуповинной крови человека контузионной спинальной травмы».

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. **Новосёлова И.Н.** Этиология и клиническая эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы. Литературный обзор // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2019. Т. 11. № 4. С. 84–92. [Novoselova IN. Etiology and clinical epidemiology of spinal cord injury. Literary review. Russian Neurosurgical Journal named after Professor AL Polenov. 2019;11(4):84–92].
2. **Chan BCF, Craven BC, Furlan JC.** A scoping review on health economics in neurosurgery for acute spine trauma. *Neurosurg Focus*. 2018;44:E15. DOI: 10.3171/2018.2.FOCUS.17778.
3. **Gomes ED, Silva NA, Salgado AJ.** Combinatorial therapies for spinal cord injury: strategies to induce regeneration. *Neural Regen Res*. 2019;14:69–71. DOI: 10.4103/1673-5374.243705.
4. **Гринь А.А., Некрасов М.А., Кайков А.К., Ощепков С.К., Львов И.С., Иоффе Ю.С., Крылов В.В.** Алгоритмы диагностики и лечения пациентов с сочетанной позвоночно-спинномозговой травмой // Хирургия позвоночника. 2012. № 1. С. 8–18. [Grin AA, Nekrasov MA, Kaikov AK, Oschepkov SK, Lvov IS, Ioffe YS, Krylov VV. Algorithms for diagnosis and treatment of patients with concomitant spine and spinal cord injury. *Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika)*. 2012;(1):8–18. DOI: 10.14531/ss2012.1.8-18.
5. **Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J, Choi D, Fehlings MG.** Traumatic spinal cord injury – repair and regeneration. *Neurosurgery*. 2017;80(3S):S9–S22. DOI: 10.1093/neuros/nyw080.
6. **Badhiwala JH, Ahuja CS, Fehlings MG.** Time is spine: a review of translational advances in spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2018;30:1–18. DOI: 10.3171/2018.9.SPINE.18682.
7. **Aziz J, Liao G, Adams Z, Rizk M, Shorr R, Allan DS.** Systematic review of controlled clinical studies using umbilical cord blood for regenerative therapy: Identifying barriers to assessing efficacy. *Cytotherapy*. 2019;21:1112–1121. DOI: 10.1016/j.jcyt.2019.08.004.
8. **Терапевтический потенциал клеток пуповинной крови при негематологических заболеваниях: сборник научных трудов / под ред. М.А. Пальцева, В.Н. Смирнова. Москва, 2012. [Therapeutic Potential of Umbilical Cord Blood Cells for the Treat-**

- ment of Nonhematological Diseases: Collection of scientific papers, ed. by M.A. Paltsev, V.N. Smirnov. Moscow, 2012].
9. **Адылов Ш.Ф., Жаров Е.В., Новицкий А.В., Смолянинов А.Б., Тыренко В.В., Хурцилава О.Г.** Оценка безопасности терапии мононуклеарными клетками аллогенной пуповинной крови нейродегенеративных заболеваний // АГ-инфо (Журнал российской ассоциации акушеров-гинекологов). 2010. Т. № 4. С. 3–5. [Adylov SF, Zharov EV, Novitsky AV, Smolyaninov AB, Tyrenko VV, Khurtsilava OG. Assessment of the safety of therapy with mononuclear cells of allogeneic cord blood of neurodegenerative diseases. AG-info (Journal of The Russian Association of Obstetricians and Gynecologists). 2010;4:3–5].
 10. **Yang WZ, Zhang Y, Wu F, Min WP, Minev B, Zhang M, Luo XL, Ramos F, Ichim TE, Riordan NH, Hu X.** Safety evaluation of allogeneic umbilical cord blood mononuclear cell therapy for degenerative conditions. *J Transl Med.* 2010;8:75. DOI: 10.1186/1479-5876-8-75.
 11. **Huang H, Young W, Chen L, Feng S, Zoubi ZMA, Sharma HS, Saberi H, Moviglia GA, He X, Muresanu DF, Sharma A, Otom A, Andrews RJ, Al-Zoubi A, Bryukhovetskiy AS, Chernykh ER, Doma ska-Janik K, Jafar E, Johnson WE, Li Y, Li D, Luan Z, Mao G, Shetty AK, Siniscalco D, Skaper S, Sun T, Wang Y, Wiklund L, Xue Q, You SW, Zheng Z, Dimitrijevic MR, Masri WSE, Sanberg PR, Xu Q, Luan G, Chopp M, Cho KS, Zhou XF, Wu P, Liu K, Mobasheri H, Ohtori S, Tanaka H, Han F, Feng Y, Zhang S, Lu Y, Zhang Z, Rao Y, Tang Z, Xi H, Wu L, Shen S, Xue M, Xiang G, Guo X, Yang X, Hao Y, Hu Y, Li J, Ao Q, Wang B, Zhang Z, Lu M, Li T.** Clinical Cell Therapy Guidelines for Neurorestoration (IANR/CANR 2017). *Cell Transplant.* 2018;27:310–324. DOI: 10.1177/0963689717746999.
 12. **Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W.** Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine.* 2002;27:1504–1510. DOI: 10.1097/00007632-200207150-00005.
 13. **Basso DM.** Behavioral testing after spinal cord injury: congruities, complexities, and controversies. *J Neurotrauma.* 2004;21:395–404. DOI: 10.1089/089771504323004548.
 14. **Rosenzweig ES, McDonald JW.** Rodent models for treatment of spinal cord injury: research trends and progress toward useful repair. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:121–131. DOI: 10.1097/00019052-200404000-00007.
 15. **Metz GA, Curt A, van de Meent H, Klusman I, Schwab ME, Dietz V.** Validation of the weight-drop contusion model in rats: a comparative study of human spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2000;17:1–17. DOI: 10.1089/neu.2000.17.1.
 16. **Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC.** Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection. *Exp Neurol.* 1996;139:244–256. DOI: 10.1006/exnr.1996.0098.
 17. **Рябов С.И., Звягинцева М.А., Павлович Е.Р., Смирнов В.А., Гринь А.А., Чехонин В.П.** Эффективность введения клеток плацентарно/пуповинной крови человека крысам с тяжелой травмой спинного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 157. № 1. С. 98–101. [Ryabov SI, Zvyagintseva MA, Pavlovich ER, Smirnov VA, Grin' AA, Chekhonin VP. Efficiency of transplantation of human placental/umbilical blood cells to rats with severe spinal cord injury. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(1):85–88]. DOI: 10.1007/s10517-014-2498-9.
 18. **Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC.** A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma.* 1995;12:1–21. DOI: 10.1089/neu.1995.12.1.
 19. **Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, Adamson JW, Migliaccio G, Migliaccio AR, Taylor PE, Stevens CI.** Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:10119–10122. DOI: 10.1073/pnas.92.22.10119.
 20. **Лебедев С.В., Тимофеев С.В., Жарков А.В., Шипилов В.Г., Челышев Ю.А., Масгутова Г.А., Чехонин В.П.** Нагрузочные тесты и метод BBB при оценке двигательных нарушений у крыс после контузионной травмы спинного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 146. № 10. С. 471–476. [Lebedev SV, Timofeyev SV, Zharkov AV, Schipilov VG, Chelyshev JA, Masgutova GA, Chekhonin VP. Exercise tests and BBB method for evaluation of motor disorders in rats after contusion spinal injury. *Bull Exp Biol Med.* 2008;146:489–494]. DOI: 10.1007/s10517-009-0328-2.
 21. **Schallert T.** Behavioral tests for preclinical intervention assessment. *NeuroRx.* 2006;3:497–504. DOI: 10.1016/j.nurx.2006.08.001.
 22. **Whishaw IQ, Li K, Whishaw PA, Gorny B, Metz GA.** Use of rotarod as a method for the qualitative analysis of walking in rat. *J Vis Exp.* 2008;(22):1030. DOI: 10.3791/1030.
 23. **Woodring JH, Lee C.** Limitations of cervical radiography in the evaluation of acute cervical trauma. *J Trauma.* 1993;34:32–39. DOI: 10.1097/00005373-199301000-00006.
 24. **Lammertse D, Dungan D, Dreisbach J, Fanci S, Flanders A, Marino R, Schwartz E.** Neuroimaging in traumatic spinal cord injury: an evidence-based review for clinical practice and research. *J Spinal Cord Med.* 2007;30:205–214. DOI: 10.1080/10790268.2007.11753928.
 25. **Freund P, Seif M, Weiskopf N, Friston K, Fehlings MG, Thompson AJ, Curt A.** MRI in traumatic spinal cord injury: from clinical assessment to neuroimaging biomarkers. *Lancet Neurol.* 2019;18:1123–1135. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30138-3.
 26. **Pfiffer D, Huber E, Sutter R, Curt A, Freund P.** Tissue bridges predict recovery after traumatic and ischemic thoracic spinal cord injury. *Neurology.* 2019;93:e1550–e1560. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008318.
 27. **Pfiffer D, Freund P.** Spinal cord pathology revealed by MRI in traumatic spinal cord injury. *Curr Opin Neurol.* 2021;34:789–795. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000998.
 28. **Карпов Д.А., Сафин Ш.М., Трифонов Я.В.** Нейропротективная терапия при спинно-мозговой травме // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 4. С. 139. [Karpov DA, Safin SM, Trifonov YV. Neuroprotective therapy for spinal injury. *Modern problems of science and education.* 2022;4:133]. DOI: 10.17513/spno.31794.
 29. **Nishio Y, Koda N, Kamada T, Someya Y, Yoshinaga K, Okada S, Harada H, Okawa A, Moriya H, Yamazaki M.** The use of hemopoietic stem cells derived from human umbilical cord blood to promote restoration of spinal cord tissue and recovery of hindlimb function in adult rats. *J Neurosurg Spine.* 2006;5:424–433. DOI: 10.3171/spi.2006.5.424.
 30. **Mukhamedshina YO, Gilazieva ZE, Arkhipova SS, Galieva LR, Garanina EE, Shulman AA, Yafarova GG, Chelyshev YA, Shamsutdinova NV, Rizvanov AA.** Electrophysiological, morphological, and ultrastructural features of the injured spinal cord tissue after transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells genetically modified with the VEGF and GDNF genes. *Neural Plast.* 2017;2017:9857918. DOI: 10.1155/2017/9857918.
 31. **Weber T, Vroemen M, Behr V, Neuberger T, Jakob P, Haase A, Schuierer G, Bogdahn U, Faber C, Weidner N.** In vivo high-resolution MR imaging of neuropathologic changes in the injured rat spinal cord. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:598–604.
 32. **Hu R, Zhou J, Luo C, Lin J, Wang X, Li X, Bian X, Li Y, Wan Q, Yu Y, Feng H.** Glial scar and neuroregeneration: histological, functional, and magnetic resonance imaging analysis in chronic spinal cord injury. *J Neurosurg Spine.* 2010;13:169–180. DOI: 10.3171/2010.3.SPINE09190.
 33. **Stepanova OV, Voronova AD, Chadin AV, Valikhov MP, Semkina AS, Karsuntseva EK, Chekhonin IV, Shishkina VS, Reshetov IV, Chekhonin VP.** Efficiency of human olfactory ensheathing cell transplantation into spinal cysts to improve mobility of the hind limbs. *Stem Cells Dev.* 2019;28:1253–1263. DOI: 10.1089/scd.2019.0092.
 34. **Zhu H, Poon W, Liu Y, Leung GKK, Wong Y, Feng Y, Ng SCP, Tsang KS, Sun DTF, Yeung DK, Shen C, Niu F, Xu Z, Tan P, Tang S, Gao H, Cha Y, So KF, Fleischaker R, Sun D, Chen J, Lai J, Cheng W, Young W.** Phase I–II clinical trial assessing safety and efficacy of umbilical cord blood mononuclear cell transplant therapy of chronic complete spinal cord injury. *Cell Transplant.* 2016;25:1925–1943. DOI: 10.3727/096368916X691411.

35. Sideri A, Neokleous N, Brunet De La Grange P, Guerton B, Le Bousse Kerdilles MC, Uzan G, Peste-Tsilimidos C, Gluckman E. An overview of the progress on double umbilical cord blood transplantation. *Haematologica*. 2011;96:1213–1220. DOI: 10.3324/haematol.2010.038836.
36. Laue J, Amb hl J, Surbek D. Hybrid umbilical cord blood banking: literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;309:1–12. DOI: 10.1007/s00404-023-07003-x.
37. Yang L, Ge Y, Tang J, Yuan J, Ge D, Chen H, Zhang H, Cao H. Schwann cells transplantation improves locomotor recovery in rat models with spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37:2171–2182. DOI: 10.1159/000438574.
38. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Rahimi-Movaghgar V, Baikpour M, Nasirinezhad F, Safari S, Yaseri M, Moghadas Jafari A, Ghelichkhani P, Tafakhori F, Hosseini M. Transplantation of olfactory ensheathing cells on functional recovery and neuropathic pain after spinal cord injury: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8:325. DOI: 10.1038/s41598-017-18754-4.
39. Cheng I, Park DY, Mayle RE, Githens M, Smith RL, Park HY, Hu SS, Alamin TF, Wood KB, Kharazi AI. Does timing of transplantation of neural stem cells following spinal cord injury affect outcomes in an animal model? *J Spine Surg*. 2017;3:567–571. DOI: 10.21037/jss.2017.10.06.
40. Lane MA, Lepore AC, Fischer I. Improving the therapeutic efficacy of neural progenitor cell transplantation following spinal cord injury. *Expert Rev Neurother*. 2017;17:433–440. DOI: 10.1080/14737175.2017.1270206.
41. Arai K, Harada Y, Tomiyama H, Michishita M, Kanno N, Yogo N, Suzuki Y, Hara Y. Evaluation of the survival of bone marrow-derived mononuclear cells and the growth factors produced upon intramedullary transplantation in rat models of acute spinal cord injury. *Res Vet Sci*. 2016;107:88–94. DOI: 10.1016/j.rvsc.2016.05.011.
42. Yoshihara T, Ohta M, Itokazu Y, Matsumoto N, Dezawa M, Suzuki Y, Taguchi A, Watanabe Y, Adachi Y, Ikehara S, Sugimoto H, Ide C. Neuroprotective effect of bone marrow-derived mononuclear cells promoting functional recovery from spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2007;24:1026–1036. DOI: 10.1089/neu.2007.132R.

Адрес для переписки:

Рябов Сергей Иванович
121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, 15а,
Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии им. акад. Е.И. Чазова,
sir1601@mail.ru

Address correspondence to:

Ryabov Sergey Ivanovich
E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
15A Chazova str., Moscow, 121552, Russia,
sir1601@mail.ru

Статья поступила в редакцию 09.07.2024

Рецензирование пройдено 21.11.2024

Подписано в печать 28.11.2024

Received 09.07.2024

Review completed 21.11.2024

Passed for printing 28.11.2024

Сергей Иванович Рябов, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории стволовых клеток, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Россия, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15а, ORCID: 0000-0001-8674-8551, sir1601@mail.ru;

Марина Александровна Звягинцева, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории стволовых клеток, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Россия, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15а, ORCID: 0000-0003-3818-7184, zvmr@mail.ru;

Сергей Александрович Базанович, младший научный сотрудник лаборатории стволовых клеток, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Россия, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15а, ORCID: 0000-0001-5504-5122, bazan13.ukr@yandex.ru;

Яна Вячеславовна Морозова, канд. соц. наук, старший научный сотрудник лаборатории стволовых клеток, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Россия, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15а; научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3, ORCID: 0000-0002-9575-0749, yanapetrozova0@gmail.com;

Сергей Максимович Радаев, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3, ORCID: 0000-0003-4441-3299, radaevsm@mail.ru;

Сергей Евгеньевич Зуев, научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3, ORCID: 0000-0003-4860-6848, zu85@bk.ru;

Мария Анатольевна Хвостова, клинический ординатор отделения неотложной нейрохирургии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3, ORCID: 0000-0002-6499-4521, marykhu.mk@gmail.com;

Василий Амиранович Каранадзе, канд. мед. наук, нейрохирург, заведующий 1-м нейрохирургическим отделением неотложной нейрохирургии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3, ORCID: 0000-0003-0180-9154, karanadzev@mail.ru;

Андрей Анатольевич Гринь, д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, нейрохирург, руководитель отделения неотложной нейрохирургии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3, ORCID: 0000-0003-3515-8329, aagreen@yandex.ru;

Владимир Александрович Смирнов, канд. мед. наук, нейрохирург, старший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3, ORCID: 0000-0003-4096-1087, vla_smirnov@mail.ru.

Sergey Ivanovich Ryabov, MD, PhD, leading researcher at the Stem Cell Laboratory, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15A Chazova str., Moscow, 121552, Russia, ORCID: 0000-0001-8674-8551, sir1601@mail.ru;

Marina Aleksanrovna Zuyagintseva, PhD in Biology, senior researcher at the Stem Cell Laboratory, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15A Chazova str., Moscow, 121552, Russia, ORCID: 0000-0003-3818-7184, zumar@mail.ru;

Sergey Aleksandrovich Bazanovich, junior researcher at the Stem Cell Laboratory, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15A Chazova str., Moscow, 121552, Russia, ORCID: 0000-0001-5504-5122, bazarus13.ukr@yandex.ru;

Yana Vyacheslavovna Morozova, PhD in Social Sciences, senior researcher at the Stem Cell Laboratory, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15A Chazova str., Moscow, 121552, Russia; researcher of the Department of emergency neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolsbaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia, ORCID: 0000-0002-9575-0749, yanamorozova0@gmail.com;

Sergey Maksimovich Radaev, MD, PhD, researcher of the Department of emergency neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolsbaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia, ORCID: 0000-0003-4441-3299, radaevsm@mail.ru;

Sergey Evgenyevich Zuev, researcher of the Department of emergency neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolsbaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia, ORCID: 0000-0003-4860-6848, zu85@bk.ru;

Mariya Anatolyevna Khvostova, clinical intern, neurosurgeon, senior researcher of the Department of emergency neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolsbaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia, ORCID: 0000-0002-6499-4521, marykbv.mk@gmail.com;

Vasily Amiranovich Karanadze, MD, PhD, neurosurgeon, Head of the 1st Neurosurgical Department of emergency neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolsbaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia, ORCID: 0000-0003-0180-9154, karanadzev@mail.ru;

Andrey Anatolyevich Grin, DMSc, Prof., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Department of emergency neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolsbaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia, ORCID: 0000-0003-3515-8329, aagreen@yandex.ru;

Vladimir Aleksandrovich Smirnov, MD, PhD, neurosurgeon, senior researcher of the Department of emergency neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolsbaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia, ORCID: 0000-0003-4096-1087, vla_smirnov@mail.ru.

ПОЗДРАВЛЕНИЕ



Хирургия
позвоночника
научно-практический журнал
Russian Journal of Spine Surgery

Анестезиолог и хирург... Сколько написано и сказано на эту тему, сколько острот (иногда — удачных). О Майе Николаевне Лебедевой, врач-анестезиологе-реаниматологе Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна, можно говорить и писать много.

Но если коротко — она анестезиолог от Бога. Мы с ней начали работать, когда детская клиника Новосибирского НИИТО первой в России осваивала принципиально новые методы хирургической коррекции сколиотических деформаций.

Дорсальные конструкции, вентральные конструкции, детское «железо», вентродорсальные вмешательства в одну сессию... Все новое, малоизвестное, нервы натянуты, но с ней всегда было спокойно. Она НЕ ОШИБАЛАСЬ.

Я, во всяком случае, такого не припомню за 25 лет.

Профессиональная, спокойная, тактичная...

Спасибо вам, Майя Николаевна, и долгих лет!

**М. Михайловский и коллектив
Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна**