## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

Медведєв Володимир Вікторович

УДК 617.832-001-089.843-003.93:

616-74:[615.46+611.813-018.1]:57.08

Вплив імплантації синтетичного макропористого гідрогелю та трансплантації клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті

Спеціальність 14.01.05 – нейрохірургія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

 кандидата медичних наук

Науковий керівник:

**Цимбалюк Віталій Іванович**

доктор медичних наук, професор,

член-кореспондент АМН України

Київ – 2008

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень............................................................................................6

ВСТУП..............................................................................................................................7

РОЗДІЛ 1. Огляд літератури.........................................................................................13

1.1. Сучасні уявлення щодо механізмів тканинних реакцій в ділянці травми

спинного мозку......................................................................................................13

1.2. Регенераційна система спинного мозку ссавців..........................................16

1.3. Пригнічення регенераційного росту аксонів при спінальній травмі і його

механізми…………………………………………………………………………17

1.4. Механізми нейрональної пластичності при спінальній травмі…………..18

1.5. Відновне лікування травми спинного мозку................................................19

1.6. Трансплантаційні методики відновлення провідності спинного мозку…21

1.6.1. Трансплантація матеріалу, отриманого із периферичних нервів, а також

похідних ембріональної нервової тканини……………………………………..21

1.6.2. Трансплантація нейрогенних клітин різного походження……………..22

1.6.3. Трансплантація клітин олігодендрогліального ряду та клітин

нюхового аналізатора……….…………………………………………………...25

1.6.4. Застосування імплантації гелеподібних пористих матриксів………….28

1.7. Модель однобічного половинного перетину спинного мозку…………...31

Висновки до розділу 1...........................................................................................36

РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження............................................................37

2.1. Отримання, культивування та морфологічне дослідження клітин НЦ.....37

2.2. Моделювання травми спинного мозку і трансплантація клітин НЦ.........38

2.2.1. Експериментальні тварини та експериментальні групи..........................38

2.2.2. Отримання, транспортування і зберігання макропористого

гідрогелю................................................................................................................39

2.2.3. Моделювання травми спинного мозку та спостереження за прооперо-

ваними тваринами..................................................................................................40

2.2.4. Трансплантація клітин НЦ (ТКНЦ)...........................................................42

2.2.5. Вивчення функціональної активності задніх кінцівок.............................43

2.3. Протокол проведення електрофізіологічних досліджень...........................44

2.4. Гістологічні і імуногістохімічні дослідження..............................................47

2.5. Електронно-мікроскопічне дослідження......................................................48

2.6. Статистична обробка отриманих цифрових даних......................................49

РОЗДІЛ 3. Регенераційні процеси у спинному мозку щура після його однобічного

половинного перетину та у випадку імплантації синтетичного макропористого гі-

дрогелю...........................................................................................................................50

3.1. Особливості модифікованої моделі ОПП спинного мозку, використаної у

даному дослідженні ..............................................................................................51

3.2. Аналіз розподілу показника функції (ПФ) ЗІК та ЗКК у контрольній групі

та у групі „гідрогель” на різних термінах спостереження.................................52

3.3. Особливості відновлення спинного мозку після ізольованого ЛПП та ЛПП у поєднанні з імплантацією гідрогелю за даними моніторингу функції задніх кінцівок........................................................................................................63

3.3.1. Особливості відновлення функції ЗІК після ізольованого ЛПП та ЛПП у

поєднанні з імплантацією гідрогелю...................................................................63

3.3.2. Особливості відновлення функції ЗКК після ізольованого ЛПП та ЛПП у поєднанні з імплантацією гідрогелю................................................................68

3.3.3. Фазність динаміки регенераційного процесу............................................75

3.4. Особливості динаміки електрофізіологічних показників функції моторної

системи після ізольованого ЛПП та ЛПП у поєднанні з імплантацією гідро-

гелю.........................................................................................................................79

3.4.1. Особливості динаміки величини МА М-відповіді після ізольованого

ЛПП та ЛПП у поєднанні з імплантацією гідрогелю.........................................79

3.4.2. Особливості динаміки величини швидкості проведення збудження

(ШПЗ) та тривалості латентного періоду після ізольованого ЛПП та ЛПП у

поєднанні з імплантацією гідрогелю...................................................................85

3.4.3. Інтерпретація отриманих даних щодо динаміки величини МА М-від-

повіді у тварин контрольної групи та групи „гідрогель” з точки зору сучас-

них патофізіологічних уявлень про перебіг денерваційно-реінервацій-

ного процесу...........................................................................................................89

3.5. Патоморфологічні характеристики регенераційного процесу на рівні

спинного мозку у випадку моделювання ЛПП та імплантації гідрогелю........94

3.5.1. Світлооптична патоморфологія спинного мозку щура в ділянці

ЛПП.........................................................................................................................94

3.5.2. Патоморфологія спинного мозку щура після проведення ЛПП у поєд-

нанні з імплантацією гідрогелю.........................................................................102

3.5.3. Електронно-мікроскопічна патоморфологія регенераційного процесу

після моделювання ЛПП та імплантації гідрогелю..........................................116

3.6. Комплексна інтерпретація даних функціонального моніторингу, електро-

фізіологічного та морфологічного досліджень.................................................132

Висновки до розділу 3.........................................................................................141

РОЗДІЛ 4. Вплив трансплантації клітин нюхової цибулини на процеси регенерації

спинного мозку після моделювання однобічного половинного перетину та імплан-

тації гідрогелю.............................................................................................................143

4.1. Отримання нейроклітин нюхової цибулини (НЦ) та їх властивості в умовах культивування.........................................................................................143

4.1.1 Гістологічна структура НЦ людини та щура...........................................143

4.1.2. Електронно-мікроскопічні характеристики клітин НЦ..........................146

4.1.3. Особливості культур НЦ людини на різних термінах спостереження у

присутності середовища різного складу............................................................150

4.1.4. Властивості клітин НЦ щура в умовах культивування за присутності

промітотичних факторів росту...........................................................................158

4.2. Особливості впливу трансплантації клітин нюхової цибулини (ТКНЦ) на

динаміку відновлення функції задніх кінцівок у випадку моделювання ізольо-

ваного ЛПП та ЛПП у поєднанні з імплантацією гідрогелю...........................164

4.2.1. Вплив ТКНЦ на функціональний стан задніх кінцівок тварин,

котрим попередньо проводили імплантацію гідрогелю в зону ЛПП

спинного мозку.....................................................................................................164

4.2.2. Вплив ТКНЦ на функціональний стан задніх кінцівок тварин, котрим

попередньо проводили ізольований ЛПП спинного мозку.............................173

4.3. Особливості впливу ТКНЦ на електрофізіологічні показники функції

нервово-м’язового апарату ушкодженого спинного мозку.............................180

4.4. Узагальнена інтерпретація даних функціонального та електрофізіологіч-

ного дослідження щодо ефективності ТКНЦ, проведеної у різні терміни після

моделювання ізольованого ЛПП та після імплантації гідрогелю...................187

4.4.1. Патофізіологічна модель позитивного впливу ТКНЦ на формування

посттравматичного спастичного синдрому ......................................................187

4.4.2. Особливості ієрархічної регіоналізації пропріоспінального апарату під

час посттравматичної регенерації спинного мозку..........................................197

4.4.3. Можливі механізми відновного впливу клітин НЦ на тканину спинного

мозку після його травматичного пошкодження................................................204

4.4.4 Особливості патоморфології спинного мозку щурів після ТКНЦ, прове-

деної через 8 тиж після імплантації гідрогелю, на 16-му тижні загального пе-

ріоду спостереження............................................................................................213

Висновки до розділу 4.........................................................................................217

ПІДСУМКИ..................................................................................................................219

ВИСНОВКИ.................................................................................................................228

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ....................................................................230

ДОДАТОК А................................................................................................................257

ДОДАТОК Б.................................................................................................................264

ДОДАТОК В................................................................................................................271

ДОДАТОК Д................................................................................................................285

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЕПР – ендоплазматичний ретикулум

ЗІК – задня іпсилатеральна місцю травми кінцівка

ЛПП – лівобічний половинний перетин (спинного мозку; пп. 1.7 та 2.2.3)

НОГ – нюхові огортаючі гліоцити

НСК – нейрогенна стовбурова клітина

НЦ – нюхова цибулина

ОПП – однобічний половинний перетин (спинного мозку; пп. 1.7 та 2.2.3)

РО – рухова одиниця

МА М-відповіді – максимальна амплітуда М-відповіді

КСКМ – клітини строми кісткового мозку

ШПЗ – швидкість проведення збудження

ТЕНТ – трансплантація ембріональної нервової тканини

ТКНЦ – трансплантація клітин нюхової цибулини

ЦНС – центральна нервова система

BBB – шкала Basso, Beattie, Bresnahan

BDNF – brain-derived neurotrophic factor

EGF – epidermal growth factor

FGF – fіbroblast growth factor

ВСТУП

**Актуальність теми**. На даний час у світі проживає близько 2,5 млн хворих, що перенесли спинномозкову травму, і щорічно реєструється 130 тис нових випа-дків [1]. Контингент спінальних хворих на 75% складається з чоловіків працездат-ного віку. Близько 80% хворих, що перенесли тяжку хребетно-спинномозкову тра-вму залишаються прикутими до інвалідного візка і потребують спеціалізованого догляду протягом усього наступного періоду життя [2]. Зважаючи на це відновле-ння функції спинного мозку після його травматичного ушкодження набуває важ-ливого значення не лише як медична, але і як соціальна проблема.

Відновлення функції спинного мозку пов’язане із компенсаторною трансфор-мацією структури рухової системи, регенерацією аксонів провідних шляхів, а та-кож із відтворенням нейрональних популяцій на рівні ушкодження. Згідно з суча-сними уявленнями ефективність відновного лікування наслідків травми спинного мозку тісно пов’язана з відтворенням сукупності морфофункціональних зв’язків між елементами тканини у ділянці ушкодження та за її межами за допомогою різ-номанітних варіантів клітинної та тканинної трансплантації. Серед останніх най-більш перспективними вважається використання трансплантації клітинних суспе-нзій різного походження та складу, а також імплантації штучних полімерних носіїв у ділянку травми.

Суміш клітин різних типів та різного рівня диференціювання з наявністю осо-бливо важливих для відновлення провідникового апарату спинного мозку нюхо-вих огортаючих гліоцитів (НОГ) можна отримати при культивуванні тканини ню-хової цибулини (НЦ) [3]. Позитивний ефект трансплантації НОГ в зону ураження спинного мозку виявляли на ранніх термінах після моделювання повного перети-ну спинного мозку у нижньогрудному відділі [4], а також у віддаленому періоді спінальної травми [5]. Водночас, відсутність позитивного впливу НОГ на регене-раційний ріст аксонів відмічали на моделях DREZ-томії [6] та забиття спинного мозку [7]. У деяких роботах було продемонстровано, що трансплантація олігоден-дроцитів у проміжному періоді спінальної травми на моделі забиття у нижньогру-дному відділі спинного мозку на відміну від трансплантації НОГ супроводжу-ється слабопозитивним ефектом [8].

При цьому слід зауважити, що трансплантація клітинних суспензій в зону уш-кодження не може слугувати методом вибору у випадку травми, що супроводжу-ється діастазом тканини спинного мозку по всій ширині чи в окремій частині його поперечного перерізу. Тому вивчення ефективності трансплантації полімерного матеріалу – в ділянку дефекту, та клітин НЦ – у прилягаючі зони збереженої тка-нини спинного мозку є актуальним питанням в контексті розробки клінічно прий-нятних методів відновного лікування наслідків травматичного пошкодження спинного мозку.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота вико-нана в межахкомплексної науково-дослідної теми „Розробити засоби відновлення провідності спинного мозку за допомогою імплантації полімерних матеріалів та клітин нюхової цибулини” (номер державної реєстрації 0107U001192), котра виконується на базовій установі кафедри нейрохірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця ДУ „Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова АМН України” протягом 2007–2009 рр.

**Мета дослідження:** вивчення впливу імплантації синтетичного макропористо-го гідрогелю та трансплантації клітин нюхової цибулини (ТКНЦ) на процеси ре-генерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті.

**Завдання дослідження:**

* вдосконалити модель однобічного половинного перетину (ОПП) спинного мозку для вивчення впливу імплантації гідрогелю на відновні процеси, що мають місце при цьому варіанті травматичного пошкодження;
* вивчити вплив імплантації гідрогелю в зону травматичного пошкодження спинного мозку на динаміку стану моторної сфери експериментальних тварин;
* визначити особливості патоморфологічних змін у тканині спинного мозку, що виникають у випадку його однобічного половинного перетину та після імплантації гідрогелю в зону травматичного пошкодження;
* вивчити особливості динаміки електрофізіологічних характеристик нервово-м’язового апарату задніх кінцівок у випадку моделювання ізольованої травми спинного мозку запропонованим методом та після імплантації гідрогелю в зону пошкодження;
* вивчити особливості впливу ТКНЦ на динаміку функціональної активності задніх кінцівок та електрофізіологічні характеристики нервово-м’язового апарату у випадку моделювання ізольованої травми спинного мозку вказаним методом, а також після імплантації гідрогелю в зону ОПП.

**Об’єкт дослідження:** тяжкі травматичні ушкодження спинного мозку.

**Предмет дослідження:** вплив імплантації гідрогелю та трансплантації клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після моделювання його однобічного половинного перетину.

**Методи дослідження.** *Експериментальний*: моделювання тяжкого травматичного пошкодження спинного мозку, шляхом його лівобічного половинного перетину (ЛПП) у нижньогрудному відділі, з послідуючою негайною імплантацією гідрогелю в зону травми та проведенням ТКНЦ у віддаленому періоді травматичного процесу; спостереження за динамікою неврологічних порушень у експериментальних тварин; отримання та тривале культивування клітин НЦ зрілих щурів. *Морфологічний*: проведення світлової та електронної мікроскопії з метою порівняльного вивчення перебігу травматичного процесу за умови імплантації гідрогелю та ТКНЦ. *Електрофізіологічний*: здійснення кількісної оцінки електричної активності та функції проведення збудження в межах нервово-м’язового апарату шляхом комп’ютерної електронейроміографії. *Статистичний*: опрацювання на персональному комп’ютері первинних даних, отриманих при вивченні функціональної активності задніх кінцівок та під час електрофізіологічного дослідження і встановлення достовірності відмінностей отриманих для різних експериментальних груп результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів:**

* вдосконалено модель ОПП спинного мозку і вперше використано її для вивчення ефективності імплантації досліджуваного варіанту гідрогелю;
* запропоновано та вперше використано метод аналізу динаміки стану моторної сфери тварин на основі обрахунку показника швидкості зміни функції задніх кінцівок, що поглибило уявлення про фазність перебігу відновного процесу при даному варіанті травматичного пошкодження спинного мозку;
* поглиблено уявлення про особливості впливу імплантації гідрогелю на процеси організації у спинному мозку після його травматичного пошкодження;
* встановлено особливості динаміки деяких електрофізіологічних характеристик нервово-м’язового апарату у випадку ізольованого моделювання травми та після імплантації гідрогелю на часовому інтервалі 1–32 тиж;
* вивчено особливості впливу ТКНЦ на динаміку показника функції задніх кінцівок;
* вперше виявлено особливості впливу ТКНЦ на деякі електрофізіологічні характеристики нервово-м’язового апарату у випадку моделювання ізольованої травми та після імплантації гідрогелю;
* запропоновано патофізіологічний механізм, що пояснює особливості впливу імплантації гідрогелю та ТКНЦ на процеси компенсації втрачених функцій після травматичного ушкодження спинного мозку;
* на основі отриманих даних запропоновано патогенетичне обгрунтування можливості клінічного використання методу імплантації гідрогелю та ТКНЦ з метою відновного лікування наслідків травматичного пошкодженнях спинного мозку.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані дані поглиблюють знання про перебіг посттравматичного регенераційного процесу у спинному моз-ку. Позитивний ефект імплантації гідрогелю та ТКНЦ, отриманий на моделі трав-матичного пошкодження спинного мозку, виявляє доцільність використання цих методів при розробці нових клінічних варіантів відновного лікування наслідків спінальної травми.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є власним науковим до-слідженням автора. Сумісно з науковим керівником,проф. д.мед.н. В.І. Цимба-люком визначені мета та завдання роботи, обговорено результати дослідження та сформулювано висновки. Автором самостійно проведено аналіз вітчизняної та закордонної літератури, а також аналіз патентної ситуації стосовно теми дослід-ження, вдосконалено модель травматичного пошкодження спинного мозку, розро-блено протокол проведення імплантації гідрогелю та ТКНЦ, виконано експери-ментальні дослідження, проведено облік, обробку та інтерпретацію даних моніто-рингу функції задніх кінцівок, проаналізовано результати дослідження та сформу-льовано висновки. Сумісно із д.мед.н. В.М. Семеновою проведено дослідження культуральних властивостей клітин НЦ, а також культивування клітин НЦ у присутності промітотичних факторів росту і передтрансплантаційну підготовку суспензійних культур. Сумісно з проф. д.мед.н. Л.Л. Чеботарьовою та Л.М. Сулій проведено електрофізіологічне дослідження стану нервово-м’язового апарату. Су-місно з д.мед.н. В.М. Семеновою проведено світлооптичне патоморфологічне дос-лідження тканини спинного мозку тварин різних експериментальних груп та здій-снено аналіз отриманих даних. Сумісно з проф. д.мед.н. А.Т. Носовим та В.В. Вас-лович проведено електронно-мікроскопічне дослідження тканини спинного мозку тварин різних експериментальних груп і здійснено аналіз отриманих даних. Сумі-сно з А.П. Черкасом проведено статистичну обробку первинних цифрових даних.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були пред-ставлені на ІІІ-му з’їзді трансплантологів України (Донецьк, 2004), Всеросійській науково-практичній конференції „Поленовские чтения” (Санкт-Петербург, Росія, 2007), 61-ій Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених „Актуальні проблеми сучасної медицини” (Київ, 2007).

Апробація дисертаційної роботи відбулася на засіданні кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України (про-токол №8 від 5 грудня 2007 р.), а також на спільному засіданні Вченої ради Дер-жавної установи «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова АМН України» та кафедр нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л Шупика МОЗ України та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (протокол №1 від 4 січня 2008 р.).

**Публікації.** Результати дисертаційного дослідження висвітлені у 6 друкованих наукових працях: 3 статтях у фахових виданнях, включених до переліку ВАК України, та 3 тезах доповідей, представлених на національних та міжнародних з’їздах і науково-практичних конференціях.

**Структура та об’єм дисертації.** Дисертація складається зі вступу, 4 розділів, підсумку, висновків, додатків та списку використаних джерел. Робота викладена на 290 сторінках друкованого тексту, проілюстрована 159 рисунками. Список використаних джерел включає 254 найменувань, з них 21 — кирилицею та 233 — латиницею. Робота доповнена 4 додатками, у яких наведені результати статистичної обробки первинних цифрових даних, викладені у 65 таблицях.

ПІДСУМКИ

Виходячи із високого медико-соціального значення проблеми відновного лікування наслідків травматичного пошкодження спинного мозку, вибрану тему даного дисертаційного дослідження слід вважати актуальною. Автором були отримані дані, котрі після відповідної інтерпретації у світлі існуючих уявлень щодо механізмів травматичного ушкодження та відновлення спинного мозку, дозволили провести адекватну оцінку результативності використаних методів відновного лікування.

Використання моделі ЛПП у даному дослідженні дозволило провести коректну оцінку впливу імплантації гідрогелю на провідники та нейрональні клітини спинного мозку у ранньому періоді спінальної травми з урахуванням віддаленого функціонального ефекту, що за ряду об’єктивних причин неможливо здійснити на моделях повного перетину або забиття спинного мозку.

Порівняння результатів ОПП, представлених різними дослідницькими групами [196, 197], з отриманими нами даними дає можливість стверджувати, що викори-станий протокол моделювання ОПП з огляду на поставлені завдання дослідження є найбільш прийнятним і забезпечує максимальне наближення посттравматичного дефіциту функції ЗІК до дефіциту функції задніх кінцівок, що виникає після повного перетину спинного мозку на аналогічному рівні. Використання запропонованої моделі ОПП дало змогу виділити у групах „контроль” та „гідрогель” дві рівновеликі підгрупи: із кращими та гіршими показниками відновлення функції ЗІК. При цьому аналогічність варіативного розподілу величини ПФ у групах „контроль” та „гідрогель” відкрила можливість проведення адекватного порівняльного статистичного аналізу між вказаними підгрупами.

Станом на 16-ий тиждень спостереження було отримано наступні дані щодо величини середнього ПФ у групах „контроль” та „гідрогель”. Стосовно ЗІК: 7,23 проти 4,69 (в загальному по групах „гідрогель” і „контроль” відповідно), 2,88 проти 0,59 (підгрупи груп „гідрогель” та „контроль” із гіршими показниками відновлення) та 10,26 проти 8,23 балів ВВВ (підгрупи груп „гідрогель” і „контроль” із кращими показниками відновлення). Стосовно ЗКК: 13,03 проти 10,6 (в загальному по групах „гідрогель” і „контроль” відповідно), 12,41 проти 10,45 (підгрупи груп „гідрогель” та „контроль” із гіршими показниками відновлення) та 13,17 проти 10,73 балів ВВВ (підгрупи груп „гідрогель” і „контроль” із кращими показниками відновлення). Отже, згідно із цими даними, імплантація гідрогелю призводить до достовірного покращення функції задніх кінцівок, що станом на 16-ий тиждень у різних досліджуваних вибірках виражається величинами у межах 2–2,54 бала ВВВ.

Інваріантність величини позитивного впливу імплантації гідрогелю на віднов-лення функції задніх кінцівок знаходить адекватне пояснення. Відомо, що зроста-ння складності функціональної активності кінцівки супроводжується залученням все більшого об’єму волокон та інтернейронного апарату спинного мозку [198]. Регенераційні перебудови при ушкодженні певної частини спинного мозку здій-снюються в межах апарату, який повністю чи частково причетний до генерування функціональної активності цієї частини інтактного спинного мозку. Отже, чим глибше ураження вказаної частини спинного мозку, тим менший об’єм її функціо-нального апарату залишається неушкодженим, тим нижчий рівень її функціона-льної активності, однак, тим менші можливості регенераційного відновлення. І, навпаки, при більшому об’ємі збереження спостерігається більш високий рівень функціональної активності ушкодженої функціональної частини спинного мозку, що потребує більш широких пластичних перебудов для досягнення позитивного результату, однак це стає можливим лише у тій мірі, в якій широта регенераційних змін визначається об’ємом первинної збереженості нервових структур.

Порівняльний аналіз динаміки середньої величини ПФ задніх кінцівок у різних підгрупах дозволив виділити у посттравматичному періоді кілька фаз, що пов’яза-ні, на нашу думку, із етапною реалізацією різних механізмів відновного процесу.

Перша фаза відновлення функції спинного мозку триває протягом 1-го тижня після нанесення травми і пов’язана, на нашу думку, із відновленням функції провідності волокон, що зазнали найменш значного ураження. Друга фаза (2-3-ій тиждень – у групі „гідрогель” та 3-4 тиж у групі „контроль”) характеризується, на нашу думку, відновленням волокон, котрі зазнали більш значного, демієлінізуючого впливу. Суттєві відмінності у поведінці показника швидкості відновлення функції задніх кінцівок груп „гідрогель” та „контроль”, дозволяють стверджувати, що імплантація гідрогелю призводить до зростання частки волокон, котрі зазнали слабкого ураження за рахунок зменшення частки волокон, що отримали більш значне ураження.

Третя фаза інтенсифікації відновного процесу припадає на 4-ий тиждень в обох групах і, очевидно, відображає результативність не лише відновлення волокон, що зазнали демієлінізуючого впливу (більш характерно для групи „контроль”), але й у деякій мірі – пластичних перебудов систем низхідного проведення збудження.

Четверта фаза у випадку групи „контроль” припадає на 7–9-ий тиждень спостереження, тоді як у групі „гідрогель” її ініціація прослідковується уже на 5-му тижні і тривалість обмежується кінцем 8-го тижня спостереження. У цій фазі виявляється втрата спряженості між об’ємом збереженості субстрату регенераційного процесу та функціональною результативністю перебудов, що вказує на високе значення реалізації таких механізмів прояву пластичності нейрональних сіток, як формування довгих розгалужень нейритів під час спраутингу, регенераційне проростання аксональних відростків у каудальні відділи спинного мозку тощо. Виходячи із даних порівняльного аналізу динаміки ПФ на цьому інтервалі відновного процесу, слід визнати, що гідрогель позитивно впливає на перебіг вказаних трансформацій, прискорюючи їх ініціацію. Ці висновки знаходить підтвердження і у даних морфологічних досліджень, котрі свідчать, що ніжна сполучна тканина в товщі гелевого імплантату, а також у складі оточуючої капсули, починаючи з 3-го тижня після імплантації, стає зоною проростання волокон дрібного та середнього калібру.

Вторинні альтераційні реакції, що розгортаються у контрлатеральній частині спинного мозку, призводять до різкого зниження ПФ ЗКК в обох підгрупах групи „контроль” протягом перших 2-ох тиж. Таке зниження не виявляється у жодній із підгруп тварин, котрим проводили ЛПП у поєданні з імплантацією гідрогелю.

Отже, імплантація гідрогелю в ранньому періоді травматичного процесу чинить протекторний вплив на елементи провідникового апарату та нейрональні клітини сірої речовини спинного мозку, а також сприяє регенераційному росту нервових волокон шляхом забезпечення процесу організації із переважним залученням сполучнотканинних компонентів.

При аналізі даних електрофізіологічного дослідження тварин групи „контроль” виявляється настання піку середньої величини МА М-відповіді у досліджуваному м’язі ЗІК наприкінці 7-го тижня спостереження. Середня величина МА М-відповіді у групі „гідрогель” на 7-му тижні виявляється достовірно нижчою, аніж у групі „контроль”. Максимальне значення цього показника у групі „гідрогель” реєструється лише на 26 тижні спостереження.

Станом на 23-ій тиждень спостереження у групі „контроль” виявляється досто-вірне зниження середньої величини М-відповіді досліджуваного м’яза ЗІК. Менш виражена регресія цього показника у групі „гідрогель” спостерігається на 32 тижні.

Динаміка середніх значень ШПЗ та латентного періоду реєстрації збудження, що визначалася стосовно ЗІК, в обох експериментальних групах проявляє спряженість із динамікою середньої величини МА М-відповіді досліджуваного м’яза ЗІК. При цьому у випадку імплантації гідрогелю виявляються 2 максимуми ШПЗ: на 7-му (недостовірний) та 26-му (достовірний) тижні спостереження.

На підставі отриманих даних можна стверджувати, що імплантація гідрогелю призводить до розчленування динаміки електрофізіологічних показників, описаної для групи „контроль”, із формуванням трьох фаз: первинного росту (1–7 тиж), стабілізації (7–23 тиж), декомпенсації і кінцевої регресії (24–31 тиж).

Отримані дані узгоджуються із результатами морфологічного дослідження і дозволяють провести їх узагальнену інтерпретацію шляхом побудови патофізіоло-гічної моделі процесів, що виникають після ЛПП спинного мозку та у випадку імплантації гідрогелю.

Слід відмітити, що внаслідок значного перекриття полів інервації гілок пери-ферійних нервів, полісегментарності інервації окремих м’язів, автономізації функ-ціональної активності відділів спинного мозку, розташованих нижче місця його травматичного пошкодження, а також внаслідок відновлення провідності збуд-ження альтернативними шляхами з використанням інтернейронного апарату (при неповному ураженні поперечника спинного мозку) існування стану абсолютного виключення нервових впливів на окремо взятий до розгляду м’яз при моделюванні спінальної травми можна вважати вкрай сумнівним. Гіпертрофія рухових одиниць (РО), інервація яких залишилась збереженою, супроводжується значним зростан-ням амплітуди та тривалості М-відповіді [218][[1]](#footnote-1). Тривала надмірна функціональна активність цих РО, а також пов’язаного із ними мотонейронного та інтернейро-нального апарату спинного мозку, стає головним чинником їхнього виснаження та наступної дегенерації, що спричиняє зниження реєстрованої МА М-відповіді.

Одним із головних чинників регенераційного процесу впродовж перших 7-ми тиж є формування найкоротших ланцюгів альтернативної передачі збудження через довговідросткові пропріоспінальні інтернейрони [97]. Отже, необхідне аутогенне підвищення ШПЗ може досягатися лише шляхом підвищення збудливості інтернейронного апарату спинного мозку, що сприяє виникненню синдрому посттравматичної спастичності.

Вірогідно, що у випадку імплантації гідрогелю описані процеси набувають менш інтенсивного виразу, що виливається у помірне зростання величин МА М-відповіді та ШПЗ, обрахованих для ЗІК, протягом перших 7-ми тижнів спосте-реження.

Враховуючи первинний протекторний вплив гідрогелю на провідниковий та нейрональний апарат спинного мозку, а також зважаючи на отримані дані щодо проростання дрібних аксональних розгалужень у товщу сполучнотканинних компонентів гелевого імплантату починаючи з 3-го тижня, можна стверджувати, що у випадку імплантації гідрогелю широта функціонуючого мотонейронного апарату нижче місця травми переважає аналогічний показник у тварин групи „контроль”. Це обумовлює більш широке покриття інерваційними впливами кожного із м’язів ЗІК і певним чином обмежує об’єм залучення інтернейронного апарату у формування альтернативних шляхів проведення збудження. Однак, тимчасове налагодження прямої провідності по гомолатеральним волокнам через зону імплантації гідрогелю супроводжується зниженням швидкості передачі збудження (у першу чергу через дрібний діаметр новоутворених волокон у зоні імплантату) і демотивацією процесу становлення альтернативних шляхів проведення. Водночас, формування актів рухової активності ЗІК можливе, на нашу думку, лише за умови надходження усієї необхідної низхідної інформації, частина якої, очевидно, передається саме через вказані регенеруючі волокна. Їх присутність, таким чином, підвищує час, необхідний для формування електричного збудження у мотонейронах передніх рогів спинного мозку нижче місця травми, тобто знижує показники ШПЗ у групі „гідрогель” в порівнянні із групою „контроль” станом на 7-ий тиждень спостереження.

Слід очікувати, що подальша організація тканини імплантату, галузіння та подрібнення нервових волокон у товщі гідрогелю на фоні тривалого прагнення рухової системи до збільшення ефективності передачі збудження та функціонування мотонейронного апарату нижче місця травми призводить до поступового зростання активності пропріоспінальних інтернейронів з метою забезпечення проведення збудження в обхід зони трансплантату, залучення регенеруючих волокон у товщі імплантату до вогнищ підвищеної електричної активності. При цьому, як показали дані електронно-мікроскопічного дослідження, на більш віддалених термінах спостереження навколо новоутворених мієлінізованих нервових волокон формуються щільні колагенові футляри, що, вірогідно, є причиною порушення їхньої трофіки та прискорення дегенерації. В сумі своїй ці процеси, на нашу думку, є головною причиною виключення провідності по сектору волокон, що брали участь у формуванні проростань через товщу гідрогелю, а відтак – зниження функції інервованих за їхньою участю мотонейронів нижче місця травми. Цій стадії відповідає очікуване зниження ШПЗ, що виявляється на 23-му тижні спостереження.

Наступаюча за цим вторинна компенсаторна гіпертрофія РО, котрі залишилися у активно функціонуючому стані, супроводжується достовірним зростанням величини МА М-відповіді, що виявляється на 26-му тижні експерименту. На цей момент, очевидно, припадає закінчення формування додаткової частини альтернативних шляхів проведення та підвищення його швидкості механізмами, описаними вище для апарату інервації ЗІК групи „контроль”, що виливається у достовірний пік ШПЗ на 26-му тижні у групі „гідрогель”. Подальше зниження показників МА М-відповіді та ШПЗ на прикінцевих термінах спостереження, на нашу думку, можна пов’язувати із віковими змінами.

Стосовно функціональної ефективності використаного варіанту клітинної трансплантації було встановлено, що проведення ТКНЦ через 4 тиж після імплантації гідрогелю супроводжується достовірним підвищенням швидкості відновлення функції ЗІК, що виявляється на 10-му тижні загального спостереження і спричиняє статистично недостовірне покращення загальних результатів відновного процесу на 0,68 бала за шкалою ВВВ. При цьому, починаючи з 4-го тижня після ТКНЦ відмічалося тривале достовірне підвищення швидкості відновлення функції ЗІК у вибірці тварин із нижчими показниками функції ЗІК. У вибірці тварин із вищими показниками функції ЗІК ефект ТКНЦ виявлявся у вигляді достовірного піку швидкості зростання ПФ ЗІК на 8-му тижні загального спостереження.

Стосовно ЗКК при проведенні ТКНЦ через 4 тиж після імплантації гідрогелю жодного позитивного функціонального ефекту виявлено не було. Аналогічний результат стосовно функції ЗІК та ЗКК спостерігався і у випадку ТКНЦ, здійсненої через 8 тиж після імплантації гідрогелю.

Проведення ТКНЦ через 7 тиж після моделювання ізольованого ЛПП супроводжується виникненням достовірного піку швидкості відновлення функції ЗІК на 5-му тижні після трансплантації, що спричиняє виникнення стабільного у часі статистично недостовірного покращення результатів відновного лікування на 0,88 бала за шкалою ВВВ. Проведення ТКНЦ через 13 тиж після моделювання ЛПП не супроводжується відчутним позитивним функціональним ефектом.

Отримані нами результати щодо функціональної ефективності ТКНЦ на вказаних термінах після моделювання травми спинного мозку узгоджуються із даними інших досліджень, у яких ефект клітинної трансплантації при травмі спинного мозку визначається у межах 1–1,5 балів ВВВ, не зважаючи на досить ранній термін проведення (наприклад, [8]).

На основі даних електрофізіологічного дослідження можна стверджувати, що ТКНЦ не впливає на часові особливості динаміки величини МА М-відповіді досліджуваного м’яза ЗІК, однак знижує ступінь прояву реакцій, притаманних різним фазам відновного процесу, причому це зниження носить достовірний характер у випадку ТКНЦ після моделювання ізольованого ЛПП. Стосовно контрлатеральної частини нервово-м’язового апарату (ЗКК) такого роду ефект ТКНЦ в обох варіантах застосування (у випадку ізольованого ЛПП та після імплантації гідрогелю в зону ЛПП) був виражений у меншій мірі.

Позитивний ефект ТКНЦ можна описати за допомогою щонайменше трьох механізмів: дестабілізація стійких патологічних топологій нейрональних мереж нижче місця травми; зниження загальної електричної активності у нейрональних ансамблях нижче місця травми і створення умов для реалізації складних форм функціональної активності моторної системи даних відділів спинного мозку; ремієлінізація та відновний ріст аксональних волокон.

Для окреслення кола складових першого із перерахованих механізмів важливо враховувати, що незрілі нейрогенні клітини, потрапляючи у великій кількості в тканину спинного мозку, формують значне поле рецепції та утилізації молекул факторів росту та адгезії. Враховуючи те, що тривале існування патологічних варіантів нейрональних мереж – патофізіологічного субстрату синдрому посттравматичної спастичності – можливе за умови постійної активної продукції факторів росту та адгезії, механізм „дефакторизації” у даному випадку відіграє, на нашу думку, ключову роль у дестабілізації існуючої патологічної структури нейрональних сіток, що призводить до зниження електричної активності мотонейронів спинного мозку.

Іншим можливим механізмом позитивного ефекту ТКНЦ є вплив нащадків прогеніторів НЦ на баланс медіаторних систем в зоні підвищеної електричної активності спинного мозку. Відомо, що прогенітори НЦ *in vitro* та при трансплантації у тканину головного мозку диференціюються в холін-, ГАМК- та дофамінергічні нейрони [3, 236]. Згідно з отриманими у даному дослідженні даними, у випадку проведення ТКНЦ в стромі імплантату виявляються острівці недиференційованих клітин, а також клітинні комплекси, серед яких визначаються фенотипові ознаки нейробластів. Це може опосередковано свідчити про нейрональне диференціювання прогеніторів НЦ в ділянках їхнього введення та міграційного розповсюдження.

Виходячи із усього вищенаведеного, можна зробити висновок, що гідрогель у описаному в даному дослідженні варіанті застосування проявляє тривалий, в цілому позитивний, однак внутрішньо неоднозначний ефект на відновні процеси у спинному мозку. ТКНЦ як самостійний метод відновного лікування, використаний у більш пізньому періоді розвитку травматичного процесу, проявляє слабкий позитивний функціональний ефект, котрий супроводжується вираженим зниженням надмірної електричної активності у еферентних частинах рухової системи. Сумісне застосування цих двох методів відновного лікування в рамках протоколу, використаного у даному дослідженні, не супроводжується прямою сумацією позитивних ефектів кожного із них, однак підвищує загальну результативність відновного лікування експериментальної травми спинного мозку.

**ВИСНОВКИ**

В дисертації представлене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми відновного лікування наслідків травматичного пошкодження спинного мозку в експерименті, що полягає у використанні імплантації синтетичного макро-пористого гідрогелю – у ранньому періоді та алогенної трансплантації клітин ню-хової цибулини – у віддаленому періоді травматичного процесу.

1. Використана у даному дослідженні вдосконалена модель травматичного пош-кодження спинного мозку (ЛПП) є адекватною для дослідження ефективності ім-плантації синтетичного макропористого гідрогелю і має певні переваги у порівня-нні з моделями повного перетину та забиття спинного мозку на аналогічному рівні.
2. Імплантація гідрогелю в зону ЛПП призводить до достовірної переваги вели-чини відновлення функції обох задніх кінцівок у порівнянні з контрольною гру-пою (моделювання ізольованого ЛПП), котра станом на 16-ий тиждень у різних досліджуваних вибірках виражається величинами у межах 2–2,54 бала ВВВ.
3. Імплантація гідрогелю в зону травми одразу ж після моделювання ЛПП чинить протекторний вплив на провідники та нейрональні клітини оточуючої тканини спинного мозку.
4. Організація зони імплантації гідрогелю відбувається за участю елементів ніжного сполучнотканинного матриксу із незначним залученням гліального компоненту, що є головною передумовою провадження регенераційного росту нервових волокон дрібного та середнього калібру у периферійних ділянках гелевого імплантату починаючи з 3-го тижня після імплантації.
5. На більш віддалених термінах спостереження (24–32 тиж) спостерігаються явища мозаїчної дегенерації мієлінізованих волокон спинного мозку нижче рівня ураження на фоні заміщення пухкої сполучної тканини в товщі гелевого імплантату грубим фібротичним компонентом.
6. У випадку ізольованого ЛПП, станом на 7-ий тиждень спостереження виявляється достовірний пік середніх значень МА М-відповіді у досліджуваному м’язі ЗІК, що дисонує із значеннями функціональної активності кінцівки на вказаному етапі спостереження і з цієї причини може розцінюватися як прояв посттравматичного розгальмування мотонейронного апарату спинного мозку нижче рівня ураження та компенсаторної гіпертрофії активних рухових одиниць.
7. Імплантація гідрогелю призводить до розчленування динаміки показників електричної активності, описаної для тварин контрольної групи, із формуванням трьох фаз: первинного росту (1–7 тиж), стабілізації (7–23 тиж), декомпенсації і кінцевої регресії (24–32 тиж).
8. Проведення ТКНЦ через 4 тиж після імплантації гідрогелю та через 7 тиж після моделювання ізольованого ЛПП спричиняє достовірне підвищення швидкості відновлення функції ЗІК, що виявляється на 10–11 тиж загального періоду спостереження.
9. Проведення ТКНЦ через 8 тиж після імплантації гідрогелю та через 13 тиж після моделювання ізольованого ЛПП не супроводжується позитивним ефектом на функціональному рівні.
10. ТКНЦ, особливо у випадку проведення її після моделювання ізольованого ЛПП, призводить до зниження значень МА М-відповіді досліджуваного м’яза ЗІК, не впливаючи на часові характеристики динаміки цього показника.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Thuret S., Moon L.D.F., Gage F.H. Therapeutic interventions after spinal cord injury // Nature Rev. Neurosci. – 2006. – Vol.7. – P.628–643.
2. Сипитый В.И., Чмут В.А., Колесник В.В. Нейротрансплантация в хирургическом лечении тяжелой спинномозговой травмы // Повреждения позвоночника и спинного мозга. – К.: “Книга плюс”, 2001. – С. 217–221.
3. Pagano S., Impagnatiello F., Girelli M., Cova L., Grioni E., Onofri M., Cavallaro M., Etteri S., Vitello F., Giombini S., Solero C.L., Parati E.A. Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb // Stem Cells. – 2000. – Vol.18, №4. – P.295–300.
4. Ramon-Cueto A., Plant G.W., Avila J., Bunge M.B. Long-distance axonal regeneration in the transected adult rat spinal cord is promoted by olfactory ensheathing glia transplants // J. Neurosci. – 1998. – Vol.18, №10. – P.3803–3815.
5. Keyvan-Fouladi N., Raisman G., Li Y. Functional repair of the corticospinal tract by delayed transplantation of olfactory ensheathing cells in adult rats // J. Neurosci. – 2003. – Vol.23, №28. – P.9428–9434.
6. Ramer L.M., Richter M.W., Roskams A.J., Tetzlaff W., Ramer M.S. Peripherally-derived olfactory ensheathing cells do not promote primary afferent regeneration following dorsal root injury // Glia. – 2004. – Vol.47, №2. – P.189–206.
7. Collazos-Castro J.E., Muneton-Gomez V.C., Nieto-Sampedro M. Olfactory glia transplantation into cervical spinal cord contusion injuries // J. Neurosurg. Spine. – 2005. – Vol.3, №4. – P. 308–317.
8. Takami T., Oudega M., Bates M.L., Wood P.M., Kleitman N., Bunge M.B. Schwann cell but not olfactory ensheathing glia transplants improve hindlimb locomotor prformance in the moderately contused adult rat thoracic spinal cord // J. Neurosci. – 2002. – Vol.22, №15. – P. 6670–6681.
9. Griffiths I.R. Vasogenic edema following acute and chronic spinal cord compression in the dog // J. Neurosurgery. – 1975. – Vol.42. – P.155–165.
10. Koyanagi I., Tator C.H., Theriault E. Silicon rubber microangiography of acute spinal cord injury in the rat // Neurosurgery. – 1993. – Vol.32. – P.260–268.
11. Carmel J., Galante A., Soteropoulos P., Tolias P., Recce M., Young W., Hart R. Gene expression profiling of acute spinal cord injury reveals spreading inflammatory signals and neuron loss // Physiol. Genomics. – 2001. – Vol.7. – P.201–213.
12. Hulsebosch C.E. Recent advances in pathophysiology and treatment of spinal cord injury // Advan. Physiol. Edu. – 2002. – Vol.26. – P.238–255.
13. De Biase A., Knoblach S.M., Di Giovanni S., Fan C., Molon A., Hoffman E.P., Faden A.I. Gene expression profiling of experimental traumatic spinal cord injury as a function of distance from impact site and injury severity // Physiol. Genomics. – 2005. – Vol.22. – P. 368–381.
14. Yang L., Blumbergs P.C., Jones N.R., Manavis J., Sarvestani G.T., Ghabriel M.N. Early expression and cellular localization of proinflammatory cytokines interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in human traumatic spinal cord injury // Spine. – 2004. – Vol.29, №9. – P.966–971.
15. Полищук Н.Е., Слынько Е.И. Патогенез травмы спинного мозга, периоди-зация травматической болезни спинного мозга. Спинальный шок // Повреждения позвоночника и спинного мозга. – К.: “Книга плюс”, 2001. – С. 42–56.
16. Schwab M.E., Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord // Physiol. Rev. – 1996. – Vol.76. – P.319–370.
17. Tatagiba M., Brosamle Ch., Schwab M.E. Regeneration of axons in the adult mammalian central nervous system // Neurosurgery. – 1997. – Vol.40, №3. – Р.541–547.
18. Tator C.H. Biology of neurological recovery and functional restoration after spinal cord injury // Neurosurgery. – 2000. – Vol.42. – P.696–708.
19. Brodkey J.S., Richards D.E., Blasingame J.P., Nulsen F.E. Reversible spinal cord trauma in cats: Additive effects of direct pressure and ischemia // J.Neurosurgery. – 1972. – Vol.37. – P.591–593.
20. Cheng H., Cao Y., Olson L. Spinal cord repair in adult paraplegic rats: Partial restoration of hing limb function // Science. – 1996. – Vol.273. – P.510–513.
21. Fawcett J.W. Spinal cord repair: from experimental models to human application // Spinal cord. – 1998. – Vol.36. – P.811–817.
22. Wells J.E.A., Rice T.K., Nuttall R.K., Edwards D.R., Zekki H., Rivest S., Yong V.W. An adverse role for matrix metalloproteinase 12 after spinal cord injury in mice // J. Neurosci. – 2003. – Vol.23, №31. – P.10107–10115.
23. Liu N., Han S., Lu P., Xu X. Upregulation of annexins I, II, and V after traumatic spinal cord injury in adult rats // J. Neurosci. Res. – 2004. – Vol.77. – P.391–401.
24. Wang Y.T., Han S., Zhang K.H., Jin Y., Xu X.M., Lu P.H. Upregulation of heparin-binding growth-associated molecule after spinal cord injury in adult rats // Acta Pharmacol. Sin. – 2004. – Vol.25, №5. – P.611–616.
25. Zhang K.-H., Xiao H.-S., Lu P.-H., Shi J., Li G.-D., Wang Y.-T., Han S., Zhang F.-X., Lu Y.-J., Zhang X., Xu X.-M. Differential gene expression after complete spinal cord transection in adult rats: an analysis focused on a subchronic post-injury stage // Neuroscience. – 2004. – Vol.128. – P.375–388.
26. Hashimoto M., Koda M., Ino H., Yoshinaga K., Murata A., Yamazaki M., Kojima K., Chiba K., Mori C., Moriya H. Gene expression profiling of cathepsin D, metallothioneins-1 and -2, osteopontin, and tenascin-C in a mouse spinal cord injury model by cDNA microarray analysis // Acta Neuropathol. (Berl). – 2005. – Vol.109, №2. – P.165–180.
27. Yang L., Jones N.R., Blumbergs P.C., Van Den Heuvel C., Moore E.J., Manavis J., Sarvestani G.T., Ghabriel M.N. Severity-dependent expression of pro-inflammatory cytokines in traumatic spinal cord injury in the rat // J. Clin. Neurosci. – 2005. – Vol.12, №3. – P.276–284.
28. Xiao L., Ma Z.L., Li X., Lin Q.X., Que H.P., Liu S.J. cDNA microarray analysis of spinal cord injury and regeneration related genes in rat (abstract) // Sheng Li Xue Bao. – 2005. – V.57, №6. – P.705–713.
29. Bethea J.R., Castro M., Keane R.W., Lee T.T., Dietrich W.D., Yezierski R.P. Traumatic spinal cord injury induces nuclear factor kB activation // J. Neurosci. – 1998. – Vol.18, №9. – P.3251–3260.
30. Mueller C.A., Schluesener H.J., Conrad S., Meyermann R., Schwab J.M. Spinal cord injury induces lesional expression of the proinflammatory and antiangiogenic cytokine EMAP II // J. Neurotrauma. – 2003. – Vol.10. – P.1007–1015.
31. Nakamura M., Houghtling R.A., MacArthur L., Bayer B.M., Bregman B.S. Differences in cytokine gene expression profile between acute and secondary injury in adult rat spinal cord // Exp. Neurol. – 2003. – Vol.184, №1. – P.313–325.
32. Aufenberg C., Wenkel S., Mautes A., Paschen W. Spinal cord trauma activates processing of xbp1 mRNA indicative of endoplasmic reticulum dysfunction // J. Neurotrauma. – 2005. – Vol. 22, №9. – P. 1018–1024.
33. Grasso G., Sfacteria A., Passalacqua M., Morabito A., Buemi M., Macri B., Brines M.L., Tomasello F. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression after experimental spinal cord injury encourages therapy by exogenous erythropoietin // Neurosurgery. – 2005. – Vol.56, №4. – P.821–827.
34. Lee I.H., Lindqvist E., Kiehn O., Widenfalk J., Olson L. Glial and neuronal connexin expression patterns in the rat spinal cord during development and following injury // J. Comp. Neurol. – 2005. – Vol.489, №1. – P.1–10.
35. Zai L.J., Yoo S., Wrathall J.R. Increased growth factor expression and cell proliferation after contusive spinal cord injury // Brain Res. – 2005. – Vol.1052, №2. – P.147–155.
36. Xiaowei H., Ninghui Z., Wei X., Yiping T., Linfeng X. The experimental study of hypoxia-inducible factor-1alpha and its target genes in spinal cord injury // Spinal Cord. – 2006. – Vol.44, №1. – P.35–43.
37. Liu S.Q., Ma Y.G., Peng H., Fan L. Monocyte chemoattractant protein-1 level in serum of patients with acute spinal cord injury // Chin. J. Traumatol. – 2005. – Vol.8, №4. – P.216–219.
38. Campbell S.J., Perry V.H., Pitossi F.J., Butchart A.G., Chertoff M., Waters S., Dempster R., Anthony D.C. Central nervous system injury triggers hepatic CC and CXC chemokine expression that is associated with leukocyte mobilization and recruitment to both the central nervous system and the liver // Am. J. Pathol. – 2005. – Vol.166, №5. – P.1487–1497.
39. Horner P.J., Gage F.H. Regenerating the damaged central nervous system // Nature. – 2000. – Vol.407. – P.963–970.
40. Mikami Y., Okano H., Sakaguchi M., Nakamura M., Shimazaki T., Okano H.J., Kawakami Y., Toyama Y., Toda M. Implantation of dendritic cells in injured adult spinal cord results in activation of endogenous neural stem/progenitor cells leading to de novo neurogenesis and functional recovery // J. Neurosci. Res. – 2004. – Vol.76, №4. – P.453–465.
41. Борщенко И.А., Басков А.В. Некоторые аспекты патофизиологии травматического повреждения и регенерации спинного мозга // Вопросы нейрохирургии. – 2000. – №3. – С. 28–31.
42. Борщенко И.А., Коршунов А.Г., Сатанова Ф.С., Басков А.В. Вторичное повреждение спинного мозга: апоптоз при экспериментальной травме // Нейрохірургія. – 2002. – №4. – С.23–27.
43. Dong H., Fazzaro A., Xiang C., Korsmeyer S.J., Jacquin M.F., McDonald J.W. Enhanced oligodendrocyte survival after spinal cord injury in Bax-deficient mice and mice with delayed Wallerian degeneration // J. Neurosci. – 2003. – Vol.23, №25. – P.8682–8691.
44. Ness J.K., Scaduto R.C. Jr., Wood T.L. IGF-I prevents glutamate-mediated bax translocation and cytochrome C release in O4+ oligodendrocyte progenitors // Glia. – 2004. – Vol.46, №2. – P.183–194.
45. Liu L., Shen B., Yang J., Lu B., Yang X.N., Zhou Z.K., Pei F.X., Liu L., Shen B., Yang J., Lu B., Yang X.N., Zhou Z.K., Pei F.X. An experimental study of cell apoptosis and correlative gene expression after tractive spinal cord injury in rats (abstract) // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2004. – Vol.42, №23. – P.1434–1437.
46. Liu L., Pei F.X., Tang K.L., Xu J.Z., Li Q.H. Expression and effect of Caspase-3 in neurons after tractive spinal cord injury in rats // Chin. J. Traumatol. – 2005. – Vol.8, №4. – P.220–224.
47. Springer J.E., Azbill R.D., Nottingham S.A., Kennedy S.E. Calcineurin-mediated BAD dephosphorylation activates the caspase-3 apoptotic cascade in traumatic spinal cord injury // J. Neurosci. – 2000. – Vol.20, №19. – P.7246–7451.
48. Harkema S.J. Neural plasticity after human spinal cord injury: application of locomotor training to the rehabilitation of walking // Neuroscientist. – 2001. – Vol.7, №5. – P.455–468.
49. Grossman S.D., Rosenberg L.J., Wrathall J.R. Relationship of altered glutamate receptor subunit mRNA expression to acute cell loss after spinal cord contusion // Exp. Neurol. – 2001. – Vol. 168, №2. – P.283–289.
50. Tymianski M., Tator C.H. Normal and abnormal calcium homeostasis in neurons: a basis for the pathophisiology of traumatic and ischemic central nervous system injury // Neurosurgery. – 1996. – Vol.38. – P.1176–1195.
51. Hains B.C., Black J.A., Waxman S.G. Primary cortical motor neurons undergo apoptosis after axotomizing spinal cord injury // J. Comp. Neurol. – 2003. – Vol.462, №3. – P.328–341.
52. Wu K.L., Chan S.H., Chao Y.M., Chan J.Y. Expression of pro-inflammatory cytokine and caspase genes promotes neuronal apoptosis in pontine reticular formation after spinal cord transection // Neurobiol. Dis. – 2003. – Vol.14, №1. – P.19–31.
53. Luskin M.B. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone // Neuron. – 1993. – Vol.11. – P.173–189.
54. Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A.-M., Nordborg C., Peterson D.A., Gage F.H. Neurogenesis in the adult human hippocampus // Nature Med. – 1998 – Vol.4. – P.1313–1317.
55. Pincus D.W., Keyoung H.M., Harrison-Restelli C., Goodman R.R., Fraser R.A., Edgar M., Sakakibara S., Okano H., Nedergaard M., Goldman S.A. Fibroblast growth factor-2/brain-derived neurotrophic factor-associated maturation of new neurons generated from adult human subependymal cells // Ann. Neurol. – 1998. – Vol.43, №5. – P.576–585.
56. Temple S., Alvarez-Buylla A. Stem cells in the adult mammalian central nervous system // Curr. Opin. Neurobiol. – 1999. – Vol.9, №1. – P.135–141.
57. Vescovi A.L., Shyder E.Y. Isolation and cloning of multipotential stem cells from the embrionic human CNS and establishment of transplantable human neural stem cell lines by epigenetic stimulation // Brain Pathol. – 1999. – Vol.9. – P.569–598.
58. Bjorklund A., Lindvall O. Self-repair in the brain // Nature. – 2000. – Vol.405, №6789. – P.892–893.
59. Taupin P., Gage F.H., Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals // J. Neurosci. Res. – 2002. – Vol.69. – P.745–749.
60. Johansson C.B., Momma S., Clake D.L., Risling M., Lendahl U., Frisén J. Identification of neural stem cell in the adult mammalian central nervous system // Cell. – 1999. – Vol.96, №1. – P.25–34.
61. Takahashi M., Arai Y., Kurosawa H., Sueyoshi N., Shirai S. Ependymal cell reactions in spinal cord segments after compression injury in adult rat // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2003. – Vol.62, №2. – P.185–194.
62. Chiasson B.J., Tropepe V., Morshead C.M., van der Kooy D. Adult mammalian forebrain ependymal and subependymal cells demonstrate proliferative potentia, but only subependymal cells have neural stem cell characteristics // J. Neurosci. – 1999. – Vol.19. – P.4462–4471.
63. Yamamoto S., Nagao M., Sugimori M., Kosako H., Nakatomi H., Yamamoto N., Takebayashi H., Nabeshima Y., Kitamura T., Weinmaster G., Nakamura K., Nakafuku M. Transcription factor expression and Notch-dependent regulation of neural progeni-tors in the adult rat spinal cord // J. Neurosci. – 2001. – Vol.21, №24. – P.9814–9823.
64. Brundin L., Brismar H., Danilov A.I., Olsson T., Johansson C.B. Neural stem cells: a potential source for remyelination in neuroinflammatory disease // Brain Pathol. – 2003. – Vol.13, №3. – P.322–328.
65. Shibuya S., Miyamoto O., Auer R.N., Itano T., Mori S., Norimatsu H. Embryonic intermediate filament, nestin, expression following traumatic spinal cord injury in adult rats // Neuroscience. – 2002. – Vol.114, №4. – P.905–916.
66. Cao Q.L., Zhang Y.P., Howard R.M., Walters W.M., Tsoulfas P., Whittemore S.R. Pluripotent stem cells engrafted into the normal or lesioned adult rat spinal cord are restricted to a glial lineage // Exp. Neurol. – 2001. – Vol.167, №1. – P.48–58.
67. Shihabuddin L.S., Horner P.J., Ray J., Gage F.H. Adult spinal cord stem cells generate neurons after transplantation in the adult dentate gyrus // J. Neurosci. – 2000. – Vol.20. – P.8727–8735.
68. Yang H., Mujtaba T., Venkatraman G., Wu Y.Y., Rao M.S., Luskin M.B. Region-specific differentiation of neural tube-derived neuronal restricted progenitor cells after heterotopic transplantation // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2000. – Vol.97, №24. – P.13366–13371.
69. MacDonald S.C., Fleetwood I.G., Hochman S., Dodd J.G., Cheng G.K., Jordan L.M., Brownstone R.M. Functional motor neurons differentiating from mouse multipotent spinal cord precursor cells in culture and after transplantation into transected sciatic nerve // J. Neurosurg. – 2003. – Vol.98, №5. – P.1094–1103.
70. Tzeng S.F. Neural progenitors isolated from newborn rat spinal cords differen-tiate into neurons and astroglia // J. Biomed. Sci. – 2002. – Vol.9, №1. – P.10–16.
71. Chen J., Leong S.Y., Schachner M. Differential expression of cell fate determinants in neurons and glial cells of adult mouse spinal cord after compression injury // Eur. J. Neurosci. – 2005. – Vol.22, №8. – P.1895–1906.
72. Enzmann G.U., Benton R.L., Woock J.P., Howard R.M., Tsoulfas P., Whittemore S.R. Consequences of noggin expression by neural stem, glial, and neuronal precursor cells engrafted into the injured spinal cord // Exp. Neurol. – 2005. – Vol.195, №2. – P.293–304.
73. Цымбалюк В.И., Медведев В.В. Нейрогенные стволовые клетки: Монография. – К.: Изд-во „Коваль”, 2005. – 596 с.
74. Benson D.L., Colman D.R., Huntley G.W. Molecules, maps and synapse specificity // Nature Rev. Neurosci. – 2001. – Vol.2, №12. – P.899–909.
75. Schmitt A.B., Breuer S., Polat L., Pech K., Kakulas B., Love S., Martin D., Schoenen J., Noth J., Brook G.A. Retrograde reactions of Clarke’s nucleus neurons after human spinal cord injury // Ann. Neurol. – 2003. – Vol.54, №4. – P.534–539.
76. Storer P.D., Houle J.D. betaII-tubulin and GAP 43 mRNA expression in chronically injured neurons of the red nucleus after a second spinal cord injury // Exp. Neurol. – 2003. – Vol.183, №2. – P.537–547.
77. Hanz S., Fainzilber M. Integration of retrograde axonal and nuclear transport mechanisms in neurons: implications for therapeutics // Neuroscientist. – 2004. – Vol.10, №5. – P.404–408.
78. Di Giovanni S., De Biase A., Yakovlev A., Finn T., Beers J., Hoffman E.P., Faden A.I. In vivo and in vitro characterization of novel neuronal plasticity factors identified following spinal cord injury // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol.280, №3. – P.2084–2091.
79. Di Giovanni S., Faden A.I., Yakovlev A., Duke-Cohan J.S., Finn T., Thouin M., Knoblach S., De Biase A., Bregman B.S., Hoffman E.P. Neuronal plasticity after spinal cord injury: identification of a gene cluster driving neurite outgrowth // FASEB J. – 2005. – Vol.19, №1. – P.153–154.
80. Bomze H.M., Bulsara K., Iskandar B.J., Caroni P., Skene J.H.P. Spinal Axon regeneration evoked by replacing two growth cone proteins in adult neurons // Nat. Neurosci. – 2001. – Vol.4, №1. – P.38–43.
81. De Winter F., Holtmaat A.J., Verhaagen J. Neuropilin and class 3 semaphorins in nervous system regeneration // Adv. Exp. Med. Biol. – 2002. – Vol.515. – P.115–139.
82. Willson C.A., Irizarry-Ramirez M., Gaskins H.E., Cruz-Orengo L., Figueroa J.D., Whittemore S.R., Miranda J.D. Upregulation of EphA receptor expression in the injured adult rat spinal cord // Cell. Transplant. – 2002. – Vol.11, №3. – P.229–239.
83. Benson M.D., Romero M.I., Lush M.E., Lu Q.R., Henkemeyer M., Parada L.F. Ephrin-B3 is a myelin-based inhibitor of neurite outgrowth // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2005. – Vol.102, №30. – P. 10694–10699.
84. Lee D.H.S., Strittmatter S.M., Sah D.W.Y. Targeting the Nogo reseptor to treat central nervous system injuries // Nature Rev. – 2003. – Vol.2. – P.1–7.
85. Yiu G., He Z. Signaling mechanisms of the myelin inhibitors of axon regeneration // Curr. Opin. Neurobiol. – 2003. – Vol.13, №5 – P.545–551.
86. McKerracher L. Spinal cord repair: strategies to promote axon regeneration // Neurobiol. Dis. – 2001. – Vol.8. – P.11–18.
87. Morgenstern D.A., Asher R.A., Fawcett J.W. Chondroitin sulphate proteoglycans in the CNS injury response // Prog. Brain Res. – 2002. – Vol.137. – P.313–332.
88. Roitbak T., Syková E. Diffusion barriers evoked in the rat cortex by reactive astrogliosis // Glia. – 1999. – Vol.28, №1. – P.40–48.
89. Hill C.E., Beattie M.S., Bresnahan J.C. Degeneration and sprouting of identified descending supraspinal axons after contusive spinal cord injury in the rat // Exp. Neurol. – 2001. – Vol.171. – P.153–169.
90. Corbetta M., Burton H., Sinclair R.J., Conturo T.E., Akbudak E., McDonald J.W.Functional reorganization and stability of somatosensory-motor cortical topography in a tetraplegic subject with late recovery // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2002. – Vol.99, №26. – P.17066–17071.
91. Nantwi K.D., El-Bohy A., Schrimscher G.W., Reier P.J., Goshgarian H.G. Spontaneous functional recovery in a paralyzed hemidiaphragm following upper cervical spinal cord injury in adult rats // Neurorehab. Neural. Repair. – 2000. – Vol.13. – P.225–234.
92. Golder F.J., Fuller D.D., Davenport P.W., Johnson R.D., Reier P.J., Bolser D.C. Respiratory motor recovery after unilateral spinal cord injury eliminating crossed phrenic activity decreases tidal volume and increases contralateral respiratory motor output // J. Neurosci. – 2003. – Vol.23. – P.2494–2501.
93. Goshgarian H.G. The crossed phrenic phenomenon a model for plasticity in the respiratory pathways following spinal cord injury // J. Appl. Physiol. – 2003. – Vol.94. – P.795–810.
94. Raineteau O., Schwab M.E. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury // Nature Rev. Neurosci. – 2001. – Vol.2. – P.263–273.
95. Weidner N., Ner A., Salimi N., Tuszynski M.H. Spontaneous corticospinal axonal plasticity and functional recovery after adult central nervous system injury // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2001. – Vol.98. – P.3513–3518.
96. Raineteau O., Fouad K., Bareyre F.M., Schwab M.E. Reorganization of descending motor tracts in the rat spinal cord // Eur. J. Neurosci. – 2002. – Vol.16. – P.1761–1771.
97. Bareyre F.M., Kerschensteiner M., Raineteau O., Mettenleiter T.C., Weinmann O., Schwab M.E. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats // Nat. Neurosci. – 2004. – Vol.7. – P.269–277.
98. Beattie M.S., Leedy M.G., Bresnahan J.C. Evidence for alterations of synaptic inputs to sacral spinal reflex circuits after spinal cord transection in the cat // Exp. Neurol. – 1993. – Vol.123. – P.35–50.
99. Ying Z., Roy R.R., Edgerton V.R., Gomez-Pinilla F. Exercise restores levels of neurutrophins and synaptic plasticity following spinal cord injury // Exp. Neurol. – 2005. – Vol.193. – P.411–419.
100. Mendell L.M., Munson J.B., ArvanianV.L. Neurotrophins and synaptic plasticity in the mammalian spinal cord // J. Physiol. – 2001. – Vol.533. – P.91–97.
101. Vaynman S., Gomez-Pinilla F. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins // Neurorehabilitation and neural repair. – 2005. – Vol.19, №4. – P. 283–295.
102. Nesic O., Xu G.Y., McAdoo D., High K.W., Hulsebosch C., Perez-Polo R. IL-1 receptor antagonist prevents apoptosis and caspase-3 activation after spinal cord injury // J. Neurotrauma. – 2001. – Vol.18. – P.947–956.
103. Mills C.D., Hulsebosch C.E. Increased expression of metabotropic glutamate receptor subtype 1 on spinothalamic tract neurons following spinal cord injury in the rat // Neurosci. Lett. – 2002. – Vol.319. – P.59–62.
104. Yuceer N., Attar A., Sargon M.F., Egemen N., Türker R.K., Demirel E. The early protective effects of L-arginine and Nγ-nitro-L-arginine methyl ester after experimental acute spinal cord injury. A light and electron microscopic study // J. Clin. Neurosci. – 2000. – Vol.7. – P.238–243.
105. Young W. Methylprednisolone and spinal cord injury // J. Neurosurg. – 2002. – Vol.96, №1. – P.141 –142.
106. Phillis J.W., Goshgarian H.G. Adenosine and neurotrauma: therapeutic perspectives // Neurol. Res. – 2001. – Vol.23. – P.183–189.
107. Antri M., Barthe J.Y., Mouffle C., Orsal D. Long-lasting recovery of locomotor function in chronic spinal rat following chronic combined pharmacological stimulation of serotonergic receptors with 8-OHDPAT and quipazine // Neurosci. Lett. – 2005. – Vol.384, №1–2. – P.162–167.
108. Brumley M.R., Robinson S.R. The serotonergic agonists quipazine, CGS-12066A, and α-methylserotonin alter motor activity and induce hindlimb stepping in the intact and spinal rat fetus // Behav. Neurosci. – 2005. – Vol.119, №3. – P.821–833.
109. Eisenach J.C., Zhang Y., Duflo F. α2-adrenoceptors inhibit the intracellular Ca2+ response to electrical stimulation in normal and injured sensory neurons, with increased inhibition of calcitonin gene-related peptide expressing neurons after injury // Neuroscience. – 2005. – Vol.131, №1. – P.189–197.
110. Denys P., Schneider A.E., Remy-Neris O., Ben-Smail D., Chartier-Kastler E., Ruffion A., Bussel B. Pharmacological treatment of neurogenic detrusor hyperactivity: intrathecal drugs // Prog. Urol. – 2007. – Vol.17, №3. – P.564–567.
111. Shibata M., Murray M., Tessler A., Ljubetic C., Connors T., Saavedra R.A. Single injections of a DNA plasmid that contains the human Bcl-2 gene prevent loss and atrophy of distinct neuronal populations after spinal cord injury in adult rats // Neurorehabil. Neural. Repair. – 2000. – Vol.14. – P.319–330.
112. Blight A.R., Zimber M.P. Acute spinal cord injury: pharmacotherapy and drug development perspectives // Curr. Opin. Invest. Drugs. – 2001. – Vol.2. – P.801–808.
113. Ha Y., Kim Y.S., Cho J.M., Yoon S.H., Park S.R., Yoon do H., Kim E.Y., Park H.C. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in preventing apoptosis and improving functional outcome in experimental spinal cord contusion injury // J. Neurosurg. Spine. – 2005. – Vol.2, №1. – P.55–61.
114. Geisler F.H., Coleman W.P., Grieco G., Poonian D. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study // Spine. – 2001. – Vol.26, №24. – P.87–98.
115. Qiu J., Cai D., Dai H., McAtee M., Hoffman P.N., Bregman B.S., Filbin M.T. Spinal axon regeneration induced by elevation of cyclic AMP // Neuron. – 2002. – Vol.34. – P.895–903.
116. Jones L.L., Oudega M., Bunge M.B., Tuszynski M.H. Neurotropic factors, cellular bridges and gene therapy for spinal cord injury // J. Physiol. – 2001. – Vol.533. – P.83–89.
117. Jones T.B., Ankeny D.P., Guan Z., McGaughy V., Fisher L.C., Basso D.M., Popovich P.G. Passive or active immunization with myelin basic protein impairs neurological function and exacerbates neuropathology after spinal cord injury in rats // J. Neurosci. – 2004. – Vol.24, №15. – P.3752–37561.
118. Reier P.J. Cellular transplantation strategies for spinal cord injury and translational neurobiology // NeuroRx. – 2004. – Vol.1, №4. – P.424–451.
119. Grimpe B., Silver J. A novel DNA enzyme reduces glycosaminoglycan chains in the glial scar and allows microtransplanted dorsal root ganglia axons to regenerate beyond lesions in the spinal cord // J. Neurosci. – 2004. – Vol.24, №6. – P.1393–1397.
120. Harper J.M., Krishnan C., Darman J.S., Deshpande D.M., Peck S., Shats I., Backovic S., Rothstein J.D., Kerr D.A. Axonal growth of embryonic stem cell-derived motoneurons in vitro and in motoneuron-injured adult rats // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2004. – Vol.101, №18. – P.7123–7128.
121. Vallieres N., Berard J.L., David S., Lacroix S. Systemic injections of lipopolysaccharide accelerates myelin phagocytosis during Wallerian degeneration in the injured mouse spinal cord // Glia. – 2006. – Vol.53, №1. – P.103–113.
122. Schwab M.E. Repairing the injured spinal cord // Science. – 2002. – Vol.295. – P.1029–1031.
123. Hurtado A., Moon L.D., Maquet V., Blits B., Jerome R., Oudega M. Poly(D,L-lactic acid) macroporous guidance scaffolds seeded with Schwann cells genetically modified to secrete a bi-functional neurotrophin implanted in the completely transected adult rat thoracic spinal cord // Biomaterials. – 2006. – Vol.27, №3. – P.430–442.
124. King V.R., Phillips J.B., Hunt-Grubbe H., Brown R., Priestley J.V. Characterization of non-neuronal elements within fibronectin mats implanted into the damaged adult rat spinal cord // Biomaterials. – 2006. – Vol.27, №3. – P.485–496.
125. Moore M.J., Friedman J.A., Lewellyn E.B., Mantila S.M., Krych A.J., Ameenuddin S., Knight A.M., Lu L., Currier B.L., Spinner R.J., Marsh R.W., Windebank A.J., Yaszemski M.J. Multiple-channel scaffolds to promote spinal cord axon regeneration // Biomaterials. – 2006. – Vol.27, №3. – P.419–429.
126. Stokols S., Tuszynski M.H. Freeze-dried agarose scaffolds with uniaxial channels stimulate and guide linear axonal growth following spinal cord injury // Biomaterials. – 2006. – Vol.27, №3. – P.443–451.
127. Tsai E.C., Dalton P.D., Shoichet M.S., Tator C.H. Matrix inclusion within synthetic hydrogel guidance channels improves specific supraspinal and local axonal regeneration after complete spinal cord transection // Biomaterials. – 2006. – Vol.27, №3. – P.519–533.
128. Schlosshauer B., Brinker T., Müller H.W., Meyer J.U. Towards micro electrode implants: in vitro guidance of rat spinal cord neurites through polyimide sieves by Schwann cells // Brain Res. – 2001. – Vol.903, №1–2. – P.237–241.
129. Magnuson D.S., Trinder T.C., Zhang Y.P., Burke D., Morassutti D.J., Shields C.B. Comparing deficits following excitotoxic and contusion injuries in the thoracic and lumbar spinal cord of the adult rat // Exp. Neurol. – 1999. – Vol.156. – P.191–204.
130. Mills C.D., Johnson K.M., Hulsebosch C.E. Role of group II and group III metabotropic glutamate receptors in spinal cord injury // Exp. Neurol. – 2002. – Vol.173. – P.153–167.
131. Blight A.R. Cellular morphology of chronic spinal cord injury in the cat analysis of myelinated axons by line-sampling // Neuroscience. – 1983. – Vol.10. – P.521–543.
132. Helgren M.E., Goldberger M.E. The recovery of postural reflexes and locomotion following low thoracic hemisection in adult cats involves compensation by undamaged primary afferent pathways // Exp. Neurol. – 1993. – Vol.123. – P.17–34.
133. Chung K., Coggeshall R.E. Propriospinal fibers in the white matter of the cat sacral spinal cord // J. Comp. Neurol. – 1988. – Vol.269. – P.612–617.
134. Yezierski R.P., Liu S., Ruenes G.L., Kajander K.J., Brewer K.L. Excitotoxic spinal cord injury behavioral and morphological characteristics of a central pain model // Pain. – 1998. – V.75. – P.141–155.
135. Hadi B., Zhang Y.P., Burke D.A., Shields C.B., Magnuson D.S. Lasting paraplegia caused by loss of lumbar spinal cord interneurons in rats: no direct correlation with motor neuron loss // J. Neurosurg. – 2000. – Vol.93. – P.266–275.
136. Амар А., Лиу Ч., Зельман В., Злокович Б., Апуззо М. Достижения репаративной нейрохирургии: эндоваскулярная трансплантация стволовых клеток и управление их дифференцировкой // Доказательная нейротравматология. – М.: НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, 2003. – С. 502–517.
137. Lu D., Sanberg P.R., Mahmood A., Li Y., Wang L., Sanchez-Ramos J., Chopp M. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces neurological deficit in the rat after traumatic brain injury // Cell. Transplant. – 2002. – Vol.11, №3. – P.275–281.
138. Wu S., Suzuki Y., Noda T., Bai H., Kitada M., Kataoka K., Nishimura Y., Ide C. Immunohistochemical and electron microscopic study of invasion and differentiation in spinal cord lesion of neural stem cells grafted through cerebrospinal fluid in rat // J. Neurosci. Res. – 2002. – Vol.69, №6. – P.940–945.
139. Bai H., Suzuki Y., Noda T., Wu S., Kataoka K., Kitada M., Ohta M., Chou H., Ide C. Dissemination and proliferation of neural stem cells on the spinal cord by injection into the fourth ventricle of the rat: a method for cell transplantation // J. Neurosci. Methods. – 2003. – Vol.124, №2. – P.181–187.
140. Ben-Hur T., Einstein O., Mizrachi-Kol R., Ben-Menachem O., Reinhartz E., Karussis D., Abramsky O. Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis // Glia. – 2003. – Vol.41, №1. – P.73–80.
141. Pluchino S., Quattrini A., Brambilla E., Gritti A., Salani G., Dina G., Galli R., Del Carro U., Amadio S., Bergami A., Furlan R., Comi G., Vescovi A.L., Martino G. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis // Nature. – 2003. – Vol.422, №6933. – P.688–694.
142. Calza L., Giuliani A., Fernandez M., Pirondi S., D'Intino G., Aloe L., Giardino L. Neural stem cells and cholinergic neurons: regulation by immunolesion and treatment with mitogens, retinoic acid, and nerve growth factor // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2003. – Vol.100, №12. – P.7325–7330.
143. Himes B.T., Liu Y., Solowska J.M., Snyder E.Y., Fischer I., Tessler A. Transplants of cells genetically modified to express neurotrophin-3 rescue axotomized Clarke's nucleus neurons after spinal cord hemisection in adult rats // J. Neurosci. Res. – 2001. – Vol.65, №6. – P.549–564.
144. Weinelt S., Peters S., Bauer P., Mix E., Haas S.J., Dittmann A., Wree A., Cattaneo E., Knoblich R., Strauss U., Rolfs A. Ciliary neurotrophic factor overexpression in neural progenitor cells (ST14A) increases proliferation, metabolic activity, and resistance to stress during differentiation // J. Neurosci. Res. – 2003. – Vol.71, №2. – P.228–236.
145. Lu P., Jones L.L., Snyder E.Y., Tuszynski M.H. Neural stem cells constitutively secrete neurotrophic factors and promote extensive host axonal growth after spinal cord injury // Exp. Neurol. – 2003. – Vol.181, №2. – P.115–129.
146. Watson D.J., Longhi L., Lee E.B., Fulp C.T., Fujimoto S., Royo N.C., Passini M.A., Trojanowski J.Q., Lee V.M., McIntosh T.K., Wolfe J.H. Genetically modified NT2N human neuronal cells mediate long-term gene expression as CNS grafts in vivo and improve functional cognitive outcome following experimental traumatic brain injury // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2003. – Vol.62, №4. – P.368–380.
147. Campos L., Meng Z., Hu G., Chiu D.T., Ambron R.T., Martin J.H. Engineering novel spinal circuits to promote recovery after spinal injury // J. Neurosci. – 2004. – Vol.24, №9. – P.2090–2101.
148. Lee Y.S., Sindhu R.K., Lin C., Ehdaie A., Lin V., Vaziri N. Effects of nerve graft on nitric oxide synthase, NAD(P)H oxidase, and antioxidant enzymes in chronic spinal cord injury // Free Radic. Biol. Med. – 2004. – Vol.36, №3. – P.330–339.
149. Livshits A., Catz A., Folman Y., Witz M., Livshits V., Baskov A., Gepstein R. Reinnervation of the neurogenic bladder in the late period of the spinal cord trauma // Spinal Cord. – 2004. – Vol.42, №4. – P.211–217.
150. Tsai E.C., Krassioukov A.V., Tator C.H. Corticospinal regeneration into lumbar grey matter correlates with locomotor recovery after complete spinal cord transection and repair with peripheral nerve grafts, fibroblast growth factor 1, fibrin glue, and spinal fusion // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2005. – Vol.64, №3. – P.230–244.
151. Lee Y.S., Lin C.Y., Robertson R.T., Yu J., Deng X., Hsiao I., Lin V.W. Re-growth of catecholaminergic fibers and protection of cholinergic spinal cord neurons in spinal repaired rats // Eur. J. Neurosci. – 2006. – Vol.23, №3. – P.693–702.
152. Цимбалюк В.І., Носов А.Т., Чеботарьова Л.Л., Малишева Т.А., Ямінський Ю.Я. Порівняльна характеристика морфофункціональних показників при трансплантації ембріональної нервової тканини після важкого забою і повного розриву спинного мозку // Трансплантологія. – 2004. – Т. 6, №2. – С. 18–24.
153. Цимбалюк В.І., Чеботарьова Л.Л., Ямінський Ю.Я. Залежність результатів трансплантації ембріональної нервової тканини при травмі спинного мозку від терміну проведення операції // Укр. вісн. психоневрології. – 2002. – Т. 10, №1(30). – С. 81–82.
154. Цимбалюк В.І., Ямінський Ю.Я. Застосування методу трансплантації ембріональної нервової тканини для активації регенераторних процесів в спинному мозку після його травматичного пошкодження // Укр. нейрохірург. журн. – 2002. – №2. – С. 3–13.
155. Lepore A.C., Bakshi A., Swanger S.A., Rao M.S., Fischer I. Neural precursor cells can be delivered into the injured cervical spinal cord by intrathecal injection at the lumbar cord // Brain Res. – 2005. – Vol.1045, №1–2. – P.206–216.
156. Iwanami A., Kaneko S., Nakamura M., Kanemura Y., Mori H., Kobayashi S., Yamasaki M., Momoshima S., Ishii H., Ando K., Tanioka Y., Tamaoki N., Nomura T., Toyama Y., Okano H. Transplantation of human neural stem cells for spinal cord injury in primates // J. Neurosci. Res. – 2005. – Vol.80, №2. – P.182–190.
157. Pfeifer K., Vroemen M., Blesch A., Weidner N. Adult neural progenitor cells provide a permissive guiding substrate for corticospinal axon growth following spinal cord injury // Eur. J. Neurosci. – 2004. – Vol.20, №7. – P.1695–704.
158. Wang Y., Lu G., Li L., Han Z., Yang M., Huang T. Effects of neural stem cells transplantation on glial cell line-derived neurotrophic factor and growth associated protein 43 after spinal cord injury in rats (abstract) // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 2005. – Vol.19, №6. – P.416–419.
159. Mautes A.E., Liu J., Brandewiede J., Manville J., Snyder E., Schachner M. Regional energy metabolism following short-term neural stem cell transplantation into the injured spinal cord // J. Mol. Neurosci. – 2004. – Vol.24, №2. – P.227–236.
160. Cummings B.J., Uchida N., Tamaki S.J., Salazar D.L., Hooshmand M., Summers R., Gage F.H., Anderson A.J. Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in spinal cord-injured mice // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2005. – Vol.102, №39. – P.14069–14074.
161. Hasegawa K., Chang Y., Li H., Berlin Y., Ikeda O., Kane-Goldsmith N. Embryonic radial glia bridge spinal cord lesions and promote functional recovery following spinal cord injury // Exp. Neurol. – 2005. – Vol.193, №2. – P.394–410.
162. Hofstetter C.P., Holmstrom N.A., Lilja J.A., Schweinhardt P., Hao J., Spenger C., Wiesenfeld-Hallin Z., Kurpad S.N., Frisen J., Olson L. Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome // Nat. Neurosci. – 2005. – Vol.8, №3. – P.346–353.
163. Hains B.C., Johnson K.M., Eaton M.J., Willis W.D., Hulsebosch C.E. Serotonergic neural precursor cell grafts attenuate bilateral hyperexcitability of dorsal horn neurons after spinal hemisection in rat // Neuroscience. – 2003. – Vol.116, №4. – P.1097–1110.
164. Ide C., Kitada M., Chakrabortty S., Taketomi M., Matsumoto N., Kikukawa S., Mizoguchi A., Kawaguchi S., Endoh K., Suzuki Y. Grafting of choroid plexus epen-dymal cells promotes the growth of regenerating axons in the dorsal funiculus of rat spinal cord: a preliminary report // Exp. Neurol. – 2001. – Vol.167, №2. – P.242–251.
165. Jiang S., Khan M.I., Wang J., Middlemiss P.J., Werstiuk E.S., Wickson R., Rathbone M.P. Enteric glia promote functional recovery of CTM reflex after dorsal root transection // Neuroreport. – 2003. – Vol.14, №10. – P.1301–1304.
166. Sakuragawa N., Kakinuma K., Kikuchi A., Okano H., Uchida S., Kamo I., Kobayashi M., Yokoyama Y. Human amnion mesenchyme cells express phenotypes of neuroglial progenitor cells // J. Neurosci. Res. – 2004. – Vol.78, №2. – P.208–214.
167. Sankar V., Muthusamy R. Role of human amniotic epithelial cell transplantation in spinal cord injury repair research // Neuroscience. – 2003. – Vol.118, №1. – P.11–17.
168. Lee J., Kuroda S., Shichinohe H., Ikeda J., Seki T., Hida K., Tada M., Sawada K., Iwasaki Y. Migration and differentiation of nuclear fluorescence-labeled bone marrow stromal cells after transplantation into cerebral infarct and spinal cord injury in mice // Neuropathology. – 2003. – Vol.23, №3. – P.169–180.
169. Koshizuka S., Okada S., Okawa A., Koda M., Murasawa M., Hashimoto M., Kamada T., Yoshinaga K., Murakami M., Moriya H., Yamazaki M. Transplanted hematopoietic stem cells from bone marrow differentiate into neural lineage cells and promote functional recovery after spinal cord injury in mice // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2004. – Vol.63, №1. – P.64–72.
170. Kuh S.U., Cho Y.E., Yoon D.H., Kim K.N., Ha Y. Functional recovery after human umbilical cord blood cells transplantation with brain-derived neutrophic factor into the spinal cord injured rat // Acta Neurochir. (Wien). – 2005. – Vol.147, №9. – P.985–992.
171. Bakshi A., Hunter C., Swanger S., Lepore A., Fischer I. Minimally invasive delivery of stem cells for spinal cord injury: advantages of the lumbar puncture technique // J. Neurosurg. Spine. – 2004. – Vol.1, №3. – P.330–337.
172. Satake K., Lou J., Lenke L.G. Migration of mesenchymal stem cells through cerebrospinal fluid into injured spinal cord tissue // Spine. – 2004. – Vol.29, №18. – P.1971–1979.
173. Okano H. Stem cell biology of the central nervous system // J. Neurosci. Res. – 2002. – Vol.69. – P.698–707.
174. Dunnett S.B., Bjorklund A., Linvall O. Cell therapy in Parkinson’s disease – stop or go? // Nature Rev. Neurosci. – 2001. – Vol.2. – P.365–369.
175. Syková E., Jendelová P., Glogarová K., Urzilová L., Herynek V., Hajek M. Bone marrow stromal cells –a promising tool for therapy of brain and spinal cord injury // Exp. Neurol.– 2004. – Vol.187. – P.220.
176. Raisman G. Olfactory ensheathing cells – another miracle cure for spinal cord injury ? // Nature Rev. Neurosci. – 2001. – Vol.2, №5. – P.369–374.
177. Isacson O., Bjorklund L.M., Schumacher J.M. Toward full restoration of synaptic and terminal function of the dopaminergic system in Parkinson’s diseaese by stem cells // Ann. Neurol. – 2003. – Vol.53, №3. – P.135–148.
178. Bambakidis N.C., Miller R.H. Transplantation of oligodendrocyte precursors and sonic hedgehog results in improved function and white matter sparing in the spinal cords of adult rats after contusion // Spine J. – 2004. – Vol.4, №1. – P.16–26.
179. Hill C.E., Proschel C., Noble M., Mayer-Proschel M., Gensel J.C., Beattie M.S., Bresnahan J.C. Acute transplantation of glial-restricted precursor cells into spinal cord contusion injuries: survival, differentiation, and effects on lesion environment and axonal regeneration // Exp. Neurol. – 2004. – Vol.190, №2. – P.289–310.
180. Zeng Y.S., Ding Y., Wu L.Z., Guo J.S., Li H.B., Wong W.M., Wu W.T. Co-transplantation of schwann cells promotes the survival and differentiation of neural stem cells transplanted into the injured spinal cord // Dev. Neurosci. – 2005. – Vol.27, №1. – P.20–26.
181. Firouzi M., Moshayedi P., Saberi H., Mobasheri H., Abolhassani F., Jahanzad I., Raza M. Transplantation of Schwann cells to subarachnoid space induces repair in contused rat spinal cord // Neurosci. Lett. – 2006. – Vol.402, №1–2. – P.66–70.
182. Hill C.E., Moon L.D., Wood P.M., Bunge M.B. Labeled Schwann cell transplantation: cell loss, host Schwann cell replacement, and strategies to enhance survival // Glia. – 2006. – Vol.53, №3. – P.338–343.
183. Beites C.L., Kawauchi S., Crocker C.E., Calof A.L. Identification and molecular regulation of neural stem cells in the olfactory epithelium // Exp. Cell. Res. – 2005. – Vol.306, №2. – P.309–316.
184. Gomez V.M., Averill S., King V., Yang Q., Perez E.D., Chacon S.C., Ward R., Nieto-Sampedro M., Priestley J., Taylor J. Transplantation of olfactory ensheathing cells fails to promote significant axonal regeneration from dorsal roots into the rat cervical cord // J. Neurocytol. – 2003. – Vol.32, №1. – P.53–70.
185. Barakat D.J., Gaglani S.M., Neravetla S.R., Sanchez A.R., Andrade C.M., Pressman Y., Puzis R., Garg M.S., Bunge M.B., Pearse D.D. Survival, integration, and axon growth support of glia transplanted into the chronically contused spinal cord // Cell. Transplant. – 2005. – Vol.14, №4. – P.225–240.
186. Novikova L.N., Mosahebi A., Wiberg M., Terenghi G., Kellerth J.O., Novikov L.N. Alginate hydrogel and matrigel as potential cell carriers for neurotransplantation // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2006. – Vol.77, №2. – P.242–252.
187. Pearse D.D., Marcillo A.E., Oudega M., Lynch M.P., Wood P.M., Bunge M.B. Transplantation of Schwann cells and olfactory ensheathing glia after spinal cord injury: does pretreatment with methylprednisolone and interleukin-10 enhance recovery? // J. Neurotrauma. – 2004. – Vol.21, №9. – P.1223–1239.
188. Lakatos A., Barnett S.C., Franklin R.J. Olfactory ensheathing cells induce less host astrocyte response and chondroitin sulphate proteoglycan expression than Schwann cells following transplantation into adult CNS white matter // Exp. Neurol. – 2003. – Vol.184, №1. – P.237–246.
189. Fouad K., Schnell L., Bunge M.B., Schwab M.E., Liebscher T., Pearse D.D. Combining Schwann cell bridges and olfactory-ensheathing glia grafts with chondroitinase promotes locomotor recovery after complete transection of the spinal cord // J. Neurosci. – 2005. – V.25, №5. – P. 1169–1178.
190. Woerly S., Doan V.D., Sosa N., de Vellis J., Espinosa A. Reconstruction of the transected cat spinal cord following NeuroGel implantation: axonal tracing, immunohistochemical and ultrastructural studies // Int. J. Dev. Neurosci. – 2001. – Vol.19, №1. – Р.63–83.
191. Woerly S., Doan V.D., Sosa N., de Vellis J., Espinosa-Jeffrey A. Prevention of gliotic scar formation by NeuroGel allows partial endogenous repair of transected cat spinal cord // J. Neurosci. Res. – 2004. – Vol.75, №2. – P.262–272.
192. Woerly S., Pinet E., de Robertis L., Van Diep D., Bousmina M. Spinal cord repair with PHPMA hydrogel containing RGD peptides (NeuroGel) // Biomaterials. – 2001. – Vol.22, №10. – Р.1095–1111.
193. Woerly S., Doan V.D., Evans-Martin F., Paramore C.G., Peduzzi J.D. Spinal cord reconstruction using NeuroGel implants and functional recovery after chronic injury // J. Neurosci. Res. – 2001. – Vol.66, №6. – Р.1187–1197.
194. Woerly S., Awosika O., Zhao P., Agbo C., Gomez-Pinilla F., de Vellis J., Espinosa-Jeffrey A. Expression of heat shock protein (HSP)-25 and HSP-32 in the rat spinal cord reconstructed with Neurogel // Neurochem. Res. – 2005. – Vol.30, №6–7. – P.721–735.
195. Hsu J.Y., Xu X.M. Early profiles of axonal growth and astroglial response after spinal cord hemisection and implantation of Schwann cell-seeded guidance channels in adult rats // J. Neurosci. Res. – 2005. – Vol.82, №4. – P.472–483.
196. Gwak Y.S., Hains B.C., Johnson K.M., Hulsebosch C.E. Locomotor recovery and mechanical hyperalgesia following spinal cord injury depend on age at time of injury in rat // Neurosci. Lett. – 2004. – Vol.362. – Р. 232–235.
197. Mills C.D., Hains B.C., Johnson K.M., Hulsebosch C.E. Strain and model differences in behavioral outcomes after spinal cord injury in rat // J. Neurotrauma. – 2001. – Vol.18, №8. – P.743–756.
198. Majczynski H., Slawinska U. Locomotor recovery after thoracic spinal cord lesions in cats, rats and humans // Аcta Neurobiol. Exp. – 2007. – Vol.67. – P. 235–257.
199. Grill R., Murai K., Blesch A., Gage F.H., Tuszynski M.H. Cellular delivery of Neurotrophin-3 promotes corticispinal axonal growth and partial function recovery after spinal cord injury // J. Neurosci. – 1997. – Vol.17. – P.5560–5572.
200. Loy N.L., Magnuson D.S.K., Zhang Y.P., Onifer S.M., Mills M.D., Cao Q.L., Darnall J.B., Fajardo C.L., Burke D.A., Whittemore S.R. Functional redundancy of ventral spinal locomotor pathways // J. Neurosci. – 2002. – Vol.22. – P.315–323.
201. Loy N.L., Talbott J.F., Onifer S.M., Mills M.D., Burke D.A., Dennison J.B., Fajardo C.L., Magnuson D. Both dorsal and ventral spinal cord pathways contribute to overground locomotion in the adult rat // Exp. Neurol. – 2002. – Vol.177. – P.575–580.
202. Schucht P., Raineteau O., Schwab M.E., Fouad K. Anatomical correlates of locomotor recovery following dorsal and ventral lesion of the rat spinal cord // Exp. Neurol. – 2002. – Vol.176. – P.143–153.
203. You S.W., Chen B.Y., Liu H.L., Lang B., Xia J.L., Jiao X.Y., Ju G. Spontaneous recovery of locomotion induced by remaining fibers after spinal cord transection in adult rats // Restor. Neurol. Neurosci. – 2003. – Vol.21. – P.38–45.
204. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Анатомия крысы (Лабораторные животные) / под ред. акад. А.Д. Ноздрачева. – СПб.: Изд-во «Лань», 2001. – 464 с.
205. Ballermann M., Tse A.D., Misiaszek J.E., Fouad K. Adaptation in the walking pattern of spinal cord injured rats // J. Neurotrauma. – 2006. – Vol.23. – P.897–907.
206. Muir G.D., Whishaw I.Q. Complete locomotor recovery following corticospinal tracts lesions: measurement of ground reaction forces during overground locomotion in rats // Behav. Brain Res. – 1999. – Vol.103. – P.45–53.
207. Muir G.D., Whishaw I.Q. Red nucleus lesion impair overground locomotion in rats: a kinetic analysis // Eur. J. Neurosci. – 2000. – Vol.12. – P.1113–1122.
208. Metz G.A., Dietz V., Schwab M.E., Van de Meent H. The effects of unilateral pyramidal tract section on hindlimb motor performance in the rat // Behav. Brai Res. – 1998. – Vol. 96. – P.37–46.
209. Божкова В.П., Брежестовский Л.А., Буравлев В.М. и др.Руководство по культивированию нервной ткани. Методы. Техника. Проблемы. – М.: Наука, 1988. – 317 с.
210. Basso D.M., Beattie M.S., Bresnahan J.C. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats // J. Neurotrauma. – 1995. – Vol.12. – P.1–21.
211. Li Y., Oskouian R.J., Day Y.-J., Kern J., Linden J. Optimization of locomotor rating system to evaluate compression-induced spinal cord injury: correlation of locomotor and morphological injury indices // J. Neurosurg. Spine. – 2006. – Vol.4. – P.165–173.
212. Whelan P.J. Electromyogram recordings from freely moving animals // Methods. – 2003. – Vol.30. – P.127–141.
213. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография (Руководство для врачей). – М.: Медицина, 1986. – 368 с.
214. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. – Л.: Медгиз, 1961. – 340 с.
215. Гайер Г. Электронная гистохимия.— М.: Мир, 1974.— 348 с.
216. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopague stain in electron microscopy // J. Cell Biol. – 1963. – Vol.17. – P.208–212.
217. Kaegi S., Schwab M.E., Dietz V., Fouad K. Electromyographic activity associated with spontaneous functional recovery after spinal cord injury in rats // Eur. J. Neurosci. – 2001. – Vol.16. – P.249–258.
218. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. – Таганрог: Изд-во ТРТУ. – 1997. – 370 с.
219. Минасов Б.Ш., Батыршин А.Р., Батыршина Г.Ф. Морфологический аспект адаптации скелетных мышц при травме позвоночника и спинного мозга // Материалы VI Конгресса международной ассоциации морфологов: Морфология. – 2002. – Т. 121, №2–3. – С.104.
220. Патологическая анатомия нервной системы. Т. ІІ / Под ред. А.И. Струкова и Б.С. Хоминского. – М.: Медгиз, 1962. – 784 с.
221. Boyd J.G., Lee J., Skihar V., Doucette R., Kawaja M.D. *LacZ*-expresing olfactory ensheathing cells do not associate with myelinated axons after implantation into the compressed spinal cord // PNAS. – 2004. – V.101, №7. – P.2162–2166.
222. Cocsis J.D., Akiyama Y., Lankford K.L., Radtke C. Cell transplantation of peripheral-myelin-forming cells to repair the injured spinal cord // J. Rehab. Res. Dev. – 2002. – Vol.39, №2. – P.287–289.
223. Li Y., Field P.M., Raisman G. Repair of adult rat corticospinal tract by transplants of olfactory ensheathing cells // Science. – 1997. – V.277. – P. 2000–2002.
224. Marburg O. Multiple sklerose (Encephalomyelitis periaxialis scleroticans disseminata) // Handbuch der Neurologie. Hrgeg. von O.Bumke, O.Foerster. – Berlin: Verlag von Julius Springer, 1936. – Bd.13. – S.546–693.
225. Cassam A.K., Rogers K.A., Weaver L.C. Co-localization of substance P and dopamine beta-hydroxylase with growth-associated protein-43 is lost caudal to a spinal cord transaction // Neuroscience. – 1999. – Vol.88, №4. – P.1275–1288.
226. Альтнер Х., Бекх Й. Вкус и обоняние // Физиология человека: В 3-х томах. Т. 1. Пер. с англ./Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – М.: Мир, 1996. – С. 304–311.
227. Vazquer-Nin G., Bernhard W. Comparative ultrastructural study of perichromatin and Balbiani ring granules // J. Ultrastruct. Res. – 1971. – Vol.36, №9. – Р.842–860.
228. Коломеец Н.С., Клещинов В.Н., Андерс В.Н. Распределение рибонуклеопротеидных частиц в клетках ткани мозга // Журн. Невропатол. Психиатр. – 1980. – Т.80, №7. – С. 1077–1081.
229. Krenz N.R., Weaver L.C. Sprouting of primary afferent fibers after spinal cord transection in the rat // Neuroscience. – 1998. – Vol.85, №2. – P.443–458.
230. Kitzman P. Alteration in axial motoneuronal morphology in the spinal cord injured spastic rat // Exp. Neurol. – 2005. – Vol.192, №1. – P.100–108.
231. Kyriakatos A., El Manira A.Long-term plasticity of the spinal locomotor circuitry mediated by endocannabinoid and nitric oxide signaling // J. Neurosci. – 2007. – Vol.27, №46. – Р.12664–12674.
232. Vinay L., Jean-Xavier C. Plasticity of spinal cord locomotor networks and contribution of cation-chloride cotransporters // Brain Res. Rev. – 2008. – Vol.57, №1. – Р.103-110.
233. Hoogland P.V., Husman E. Tyrosine hydroxylase immunoreactive structures in the aged human olfactory bulb and olfactory peduncle // J. Chem. Neuroanet. – 1999. – V.17, №3. – P.153–161.
234. Davila N.G., Blakemore L.J., Trombley P.Q. Dopamine modulates synaptic transmission between rat olfactory bulb neurons in culture // J. Neurophysiol. – 2003. – V.90, №1. – P.395–404.
235. Liu Z., Martin L. Olfactory bulb core is a rich source of neural progenitor and stem cells in adult rodent and human // J. Comp. Neurol. – 2003. – V.459, №4. – P.368–391.
236. Parati E.A., Bez A., Ponti D., Sala S., Pozzi S., Pagano S.F. Neural stem cells. Biological features and therapeutic potential in Parkinson's disease // J. Neurosurg. Sci. – 2003. – V.47, №1. – P.8–17.
237. Weil Fugazza J., Godefroy F. Dorsal and ventral dopaminergic innervation of the spinal cord: functional implications // Brain Res. Bull. – 1993. – Vol.30, №3–4. – P.319–324.
238. Lindvall O., Björklund A., Skagerberg G. Dopamine-containing neurons in the spinal cord: Anatomy and some functional aspects // Ann. Neurol. – 1983. – Vol.14, №3. – P.255–260.
239. Zhu H., Clemens S., Sawchuk M., Hochman S. Expression and distribution of all dopamine receptor subtypes (D(1)-D(5)) in the mouse lumbar spinal cord: A real-time polymerase chain reaction and non-autoradiographic in situ hybridization study // Neuroscience. – 2007. – Vol.149, №4. – P.885–897.
240. Вейн А.М., Левин Я.И. Нарушения сна и бодрствования // Болезни нерв-ной системы: руководство для врачей: В 2-х т. – Т. 2 / Под ред. Н.Н. Яхно. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО „Издательство „Медицина”, 2005. – С. 406–432.
241. Akpinar S., Aydin H., Kutukcu Y. In restless legs syndrome, during changes in vigilance, the forced EEG shifts from alpha activity to delta or high alpha may lead to the altered states of dopamine receptor function and the symptoms // Med. Hypotheses. – 2007. – Vol.69, №2. – P.273–281.
242. Grasshoff C., Jurd R., Rudolph U., Antkowiak B. Modulation of presynaptic beta3-containing GABA-A receptors limits the immobilizing actions of GABAergic anesthetics // Mol. Pharmacol. – 2007. – Vol.72, №3. – Р.780–787.
243. Han P., Nakanishi S.T., Tran M.A., Whelan P.J.Dopaminergic modulation of spinal neuronal excitability // J. Neurosci. – 2007. – Vol.27, №48. – P.13192–13204.
244. Lacroix S., Havton L.A., McKay H., Yang H., Brant A., Roberts J., Tuszynski M.H.Bilateral corticospinal projections arise from each motor cortex in the macaque monkey: a quantitative study // J. Comp. Neurol. – 2004. – Vol.473, №2. – Р.147–161.
245. Gezelius H., Wallén-Mackenzie A., Enjin A., Lagerström M., Kullander K.Role of glutamate in locomotor rhythm generating neuronal circuitry // J. Physiol. Paris. – 2006. – Vol.100, №5–6. – Р.297–303.
246. Grasshoff C., Drexler B., Hentschke H., Thiermann H., Antkowiak B.Cholinergic modulation of sevoflurane potency in cortical and spinal networks in vitro // Anesthesiology. – 2007. – Vol.106, №6. – Р.1147–1155.
247. Kalous A., Osborne P.B., Keast J.R.Acute and chronic changes in dorsal horn innervation by primary afferents and descending supraspinal pathways after spinal cord injury // J. Comp. Neurol. – 2007. – Vol.504, №3. – Р.238–253.
248. Miles G.B., Hartley R., Todd A.J., Brownstone R.M. Spinal cholinergic interneurons regulate the excitability of motoneurons during locomotion // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2007. – Vol.104, №7. – Р.2448–2453.
249. Jordan L.M., Liu J., Hedlund P.B., Akay T., Pearson K.G. Descending command systems for the initiation of locomotion in mammals // Brain Res. Rev. – 2008. – Vol.57, №1. – Р.183–191.
250. Li X., Murray K., Harvey P.J., Ballou E.W., Bennett D.J. Serotonin facilitates a persistent calcium current in motoneurons of rats with and without chronic spinal cord injury // J. Neurophysiol. – 2007. – Vol.97, №2. – P.1236–1246.
251. Kitzman P. Changes in vesicular glutamate transporter 2, vesicular GABA transporter and vesicular acetylcholine transporter labeling of sacrocaudal motoneurons in the spastic rat // Exp. Neurol. – 2006. – Vol.197, №2. – P.407–419.
252. Dong H.W., Wang L.H., Zhang M., Han J.S. Decreased dynorphin A (1-17) in the spinal cord of spastic rats after the compressive injury // Brain Res. Bull. – 2005. – Vol.67, №3. – P.189–195.
253. Courtine G., Song B., Roy R.R., Zhong H., Herrmann J.E., Ao Y., Qi J., Edgerton V.R., Sofroniew M.V. Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury // Nat. Med. – 2008. – Vol.14, №1. – Р.69–74.
254. Soares S., Barnat M., Salim C., von Boxberg Y., Ravaille-Veron M., Nothias F. Extensive structural remodeling of the injured spinal cord revealed by phosphorylated MAP1B in sprouting axons and degenerating neurons // Eur. J. Neurosci. – 2007. – Vol.26, №6. – Р.1446–1461.

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

1. Глава 1. Электромиография в изучении двигательных единиц и мышечных волокон, с. 62–67. [↑](#footnote-ref-1)