

УДК 616.832-001-089.843 : 591.88 : 612.827 : 616.8-009.12-009.7-092.9
doi:10.22494/cot.v5i1.68

Вплив трансплантації тканини фетального мозочка на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку у щурів



Медведев В. В.¹, Сенчик Ю. Ю.², Татагрчук М. М.³, Драгунцова Н. Г.³, Дичко С. М.³, Цимбалюк В. І.³

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

²Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, Київ, Україна

³ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

e-mail: vavo2010@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Синдром спастичності та хронічний больовий синдром виявляють у більшості пацієнтів у різний період після перенесеної спінальної травми. Відомі на даний час синтетичні чи напівсинтетичні матрикси, тканинні та клітинні трансплантати, що застосовують в лікуванні пошкоджень спинного мозку, можуть впливати на розвиток синдрому спастичності та хронічного больового синдрому.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідити вплив аlogenної трансплантації тканини фетального мозочка (ТТФМ) на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому на моделі експериментальної травми спинного мозку у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Тварини – білі безпородні щури-самці (5,5 міс., 300 г); експериментальні групи: 1 – травма спинного мозку ($n = 16$), 2 – травма спинного мозку + негайна гомотопічна трансплантація фрагменту тканини фетального (18-й день гестації) мозочка ($n = 15$). Модель травми – лівобічний половинний перетин спинного мозку на рівні T_{11} ; верифікація спастичності – за шкалою Ashworth та електронейроміографічно; тяжкий больовий синдром – за наявністю аутофагії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. ТТФМ не впливає на частоту важкого нейропатичного больового синдрому, супроводжується раннім (1-й тиждень) дебютом клінічних ознак спастичності, достовірно підвищує її рівень (1-3-й тиждень), що, найбільш ймовірно, обумовлено глутаматергічним впливом нащадків незрілих клітин трансплантату – попередників зернистих нейронів кори мозочка. Максимальний приріст показника спастичності у випадку ТТФМ спостерігали на 3-му тижні, у контрольній групі – впродовж 1-4-го тижнів. Починаючи з 4-го тижня після ТТФМ і до кінця експерименту характерна стабілізація показника у інтервалі 1,8-2,1 бала, що, ймовірно, пов'язано з відстроченою автоімунною загибеллю мотонейронів перифокальної зони. Станом на 24-й тиждень рівень спастичності за умов ТТФМ недостовірно поступався показнику контрольної групи – $2,1 \pm 0,3$ проти $2,6 \pm 0,4$ бала Ashworth відповідно.

ВИСНОВКИ. Негайна трансплантація тканини фетального мозочка після моделювання пошкодження спинного мозку у щурів у коротко-терміновій перспективі спричиняє проспастичний, а у довготерміновій – стабілізуючий спастичний вплив.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: травма спинного мозку; трансплантація тканини фетального мозочка; регенерація спинного мозку; синдром пост-травматичної спастичності; хронічний больовий синдром

Подолання наслідків перенесеної хребетно-спинномозкової травми є однією з важливих прикладних та фундаментальних проблем сучасної біомедичної науки, що має вагоме соціально-економічне значення [1]. Покращення якості життя спінальних хворих, повернення їх до активної трудової діяльності залишається важливим пріоритетом сучасної відновної нейрохірургії. Вирішення цього завдання пов'язане з розробкою біогенних та абіогенних засобів відновлення рухової функції. Технологія «екзоскелетування» бурхливо розвивається і за результативністю на даний час випереджає біогенні способи відновлення рухової функції, однак має особливості, що гальмують широке впровадження. Зокрема, в даному випадку важлива наявність мінімальної усвідомленої рухової активності паретичних кінцівок, тобто збереження певної кількості низхідних супраспінальних волокон; необхідне збереження певного рівня функції органів малого тазу, тобто мінімальної низхідної іннервації попереково-крижових вегетативних центрів; обов'язкове усунення синдрому спастичності та хронічного больового синдрому. Отже, досягнення значного прогресу у лікуванні наслідків травми спинного мозку можливе за умов комплексного використання обох напрямків – тканинної нейроінженерії та біонічного протезування на тлі усунення синдрому спастичності та хронічного болю.

Синдром спастичності виявляють у 45–78 % хворих у різний період після перенесеної спінальної травми [2, 3], хронічний больовий синдром – у 60–80 % [4, 5]. Усі відомі на даний час синтетичні чи напівсинтетичні матрикси, тканинні та клітинні трансплантати можуть впливати на розвиток синдрому спастичності [6] та хронічного больового синдрому [7–15].

Відомо, що виникнення синдрому спастичності та нейропатичного больового синдрому при травмі спинного мозку пов'язане з підвищенням збудливості сегментарних нейронів та формуванням патологічної нейрональної мережі на рівні заднього рогу [16]. Основним механізмом позитивного впливу біогенних засобів відновного лікування патології нервової системи є стимуляція нейропластичного процесу. Більшість факторів росту, що містять тканинні трансплантати або експресують трансплантовані клітини, активують нейропластичний процес [16]. При цьому слід враховувати, що лідером за вмістом незрілих клітин нейроектодермального типу є тканина мозочка на пізньому терміні гестації [17–22]. У зв'язку з цим важливим є вивчення впливу тканинної нейро-трансплантації на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при спінальній травмі. У даній роботі наведено результати дослідження впливу негайної алотрансплантації тканини фетального мозочка щура у зону перетину половини поперечника спинного мозку на перебіг вказаних двох ускладнень спінальної травми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано з дотриманням діючих норм біоетики (Європейська Конвенція про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей від 1986 р., Закон України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 2006 р.) на білих безпородних щурах-самцях віком 5,5 міс., масою ~350 г, утримуваних у стандартних умовах віварію ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України» з вільним доступом до води та їжі. Сформовано три експериментальні групи:

1) контрольна група («контроль»), тваринам якої моделювали травму спинного мозку – лівобічний перетин половини поперечника спинного мозку на рівні T₁₁ (n = 16, з них у електронейроміографічне дослідження залучено 9 тварин; максимальний термін спостереження – 26 тижнів);

2) група трансплантації тканини фетального мозочка («ТТФМ»), тваринам якої моделювали аналогічну травму спинного мозку і одразу ж у зону ураження трансплантували фрагмент алогенної тканини фетального мозочка (n = 15, з них у електронейроміографічне дослідження залучено 9 тварин; максимальний термін спостереження – 26 тижнів);

3) група статевозрілих (3 міс.) інтактних тварин (n = 7) для порівняння даних електронейроміографії.

Протоколи моделювання травми спинного мозку шляхом лівобічного перетину поперечника спинного мозку та трансплантації тканини фетального мозочка детально описані у попередніх роботах [23, 24]. Після наркотизації шляхом внутрішньоочеревинного введення суміші розчинів ксилазину 5 мг/кг («Sedazin», Biowet, Польща) і 70 мг/кг кетаміну («Calypsol», Gedeon Richter, Угорщина) виконували задній доступ до спинного мозку на рівні T₁₁ і перетинали його ліву половину. Тканину фетального мозочка вилучали у плодів щура 18-ї доби гестації (E18), яких отримували у глибоко анестезованій (див. вище) вагітній самки. Один з фрагментів використовували для підрахунку частки життєздатних клітин, яка становила 76 ± 5 %. У тварин групи «ТТФМ» у рану спинного мозку укладали фрагмент фетального мозочка розміром ~2 мм³. У тварин усіх експериментальних груп вікно доступу в хребтовий канал прикривали фрагментом підшкірної фасції, пошарово зашивали м'які тканини та шкіру, у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 (Київмедпрепарат, Україна) в дозі ~150–200 тис. ОД на тварину; внутрішньоочеревинно – розчин дексаметазону (КРКА, Словенія) в дозі 6 мг/кг.

Рівень спастичності паретичної кінцівки оцінювали за шкалою В. Ashworth (табл. 1) на рівні над'ячково-гомількового та колінного суглобів, фіксуючи найбільше значення показника [25, 26]. Вимірювання спастичності кінцівок у кожній тварини групи «ТТФМ» здійснено на 1-му, 3-му, 5-му, 7-му, 10-му, 17-му, 26-му тижнях спостереження. У зв'язку з асинхронним тестуванням окремих когорт тварин експериментальних груп, у даному та попередніх дослідженнях [16, 23, 24] первинні дані кожної тварини шляхом використання інтерполяційного методу приводили до стандартної часової шкали, відображеної у роботі. Достовірність різниці між групами перевіряли шляхом порівняння результатів тестування, отриманих на аналогічних термінах спостереження.

Для оцінки збудливості сегментарних нейрональних структур нижче рівня травми використовували електроміографічне дослідження величини Н-рефлексу (Hoffmann-reflex) – феномену, що виникає внаслідок імпульсного електричного подразнення пропріоцептивних Іа-волокон сідничного нерва, моносинаптичної передачі збудження на мотонейрони і електричного збудження литкового м'яза (Н-хвиля) [27, 28]. До електроміографічного дослідження залучали тварини з ПС ЗІК не менше 1 бала Ashworth (n = 9 – група «контроль»; n = 9 – група «ТТФМ»). Під загальним знеболенням (див. вище) виконували доступ до основного стовбуру сідничного нерва на рівні верхньої та середньої третини стегна обох задніх кінцівок, встановлювали стимулюючий біполярний платиновий гачкоподібний електрод на відстані 5 мм від місця виходу нерва з малого тазу, генерували електричні імпульси тривалістю 5 мс цифровим електронейроміографом

Таблиця. 1. Шкала Ashworth для оцінки рівня спастичності паретичної кінцівки

БАЛИ	КЛІНІЧНИЙ ЕКВІВАЛЕНТ
0	Підвищення м'язового тонусу відсутнє
1	Легке підвищення м'язового тонусу, мінімальне напруження наприкінці пасивного руху у суглобі
2	Відчутне підвищення тонусу м'язів протягом усього об'єму пасивного руху; пасивні рухи можливі у повному обсязі
3	Значне підвищення тонусу м'язів, пасивні рухи утруднені та обмежені
4	Неможливість здійснення пасивних рухів у суглобі, стан вираженої ригідності, згинальна чи розгинальна контрактура

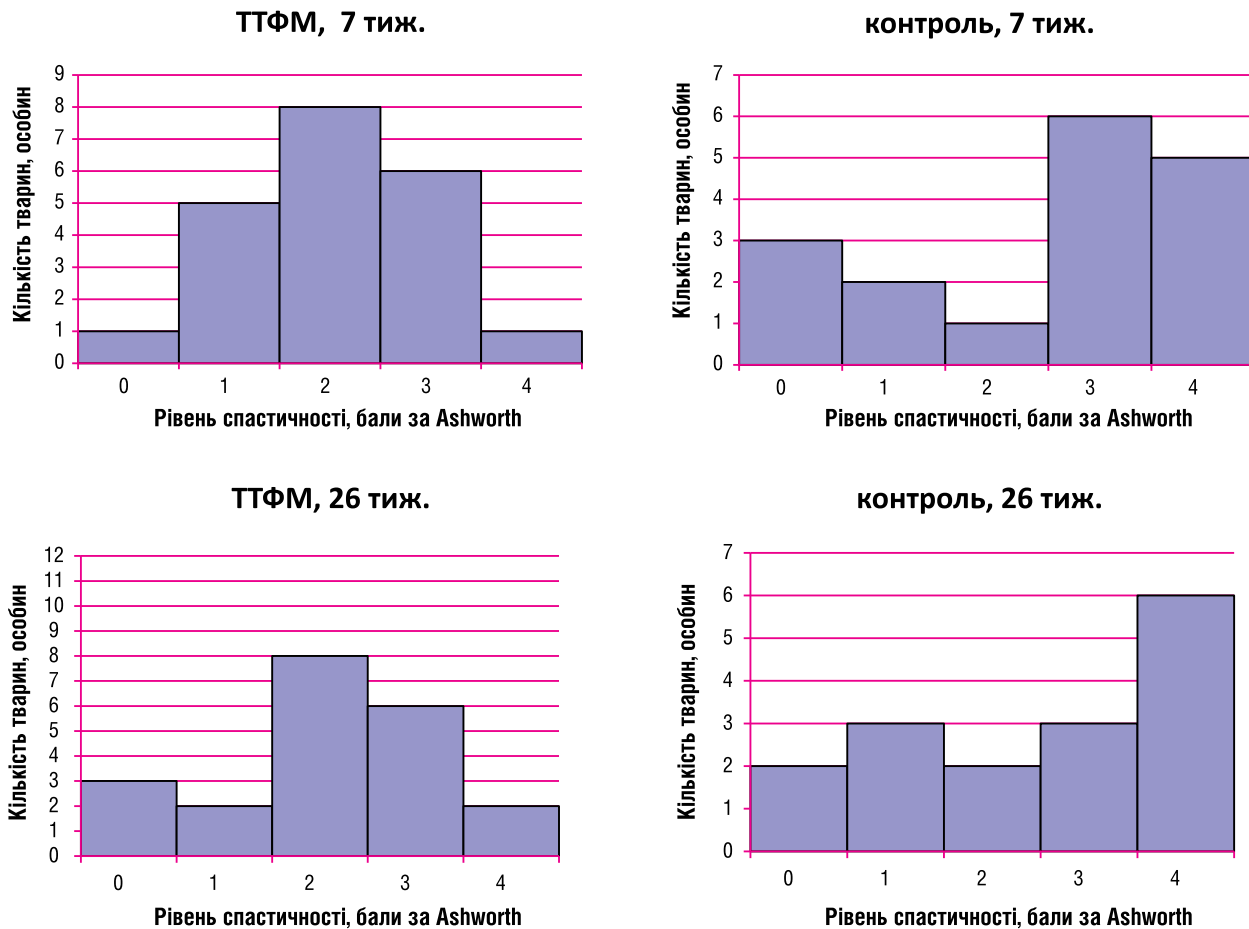


Рис. 1. Розподіл значень рівня спастичності паретичної кінцівки тварин експериментальних груп на 7-му та 26-му тижні спостереження.

Примітка: у випадку реєстрації дробового значення показника кількість тварин, що припадає на два найближчі цілі значення, збільшували на одиницю.

«Нейро-МВП-Мікро» (Нейрософт, Російська Федерація) з частотою 0,2 Гц та автоматичним скачкоподібним збільшенням амплітуди кожного наступного імпульсу на 1 мА (починаючи з 1 мА – до суттєвого зниження амплітуди Н-хвилі) [32]. Електричні відповіді реєстрували концентричним голковим електродом у товщі литкового м'язу. Після проведення дослідження глибоко анестезовану тварину виводили з експерименту методом цервікальної дислокації шляхом каудокапітальної тракції. Величину реєстрованої амплітуди Н- та М-хвилі вимірювали аналоговим методом, розраховували співвідношення Н- до М-хвилі у відсотках.

Частоту важкого больового синдрому у групах оцінювали, обраховуючи кількість тварин з аутофагічною поведінкою стосовно паретичної кінцівки – прояву важкого регіонарного больового синдрому [32–34]. Тварину з явищами аутофагії у вигляді кусання та відгризання частин паретичної стопи виводили з експерименту з міркувань етичного характеру.

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного пакету STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Різницю між рівнем спастичності паретичної кінцівки тварин експериментальних груп оцінювали за допомогою U-тесту Манна-Уїтні (*Mann-Whitney U-test*), перевіряли порівнянням прямих даних для когорт тварин на синхронних термінах спостереження. Різницю аналогічного показника на різних стандартизованих термінах спостереження оцінювали у межах кожної групи за Уїлксонсом (*Wilcoxon*). Результати електронейроміографії оцінювали за допомогою U-тесту Манна-Уїтні. Непараметричний точний критерій Фішера (*Fisher's exact test*) використовували для встановлення відмінностей частоти прояву важкого больового синдрому між експериментальними групами.

Достовірність різниці порівнюваних величин пов'язували зі значеннями $p < 0,05$. Розраховані значення представляли у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє значення величини, m – стандартна похибка середнього.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Група тварин після трансплантації тканини фетального мозочка, на відміну від контрольної групи, протягом усього періоду спостереження характеризувалася нормальним розподілом індивідуальних значень рівня спастичності паретичної кінцівки (рис. 1). Станом на 7-у добу середній рівень спастичності паретичної кінцівки у групі «ТТФМ» склав $1,1 \pm 0,2$ бала Ashworth, до кінця 3-го тижня достовірно переважав показник групи «контроль» ($p < 0,05$ за Mann-Whitney U-test; рис. 2). Протягом 1-3-го тижнів виявляли статистично значуще збільшення рівня спастичності до $1,8 \pm 0,8$ бала Ashworth ($p = 0,006$ за Wilcoxon); у подальшому констатували недостовірні ($p > 0,05$ за Wilcoxon) коливання показника навколо рівня у 2 бали Ashworth (26-й тиждень – $2,1 \pm 1,1$ бала). Перехрест з кривою динаміки середнього рівня спастичності паретичної кінцівки тварин групи «контроль» припадав на 4-6-й тиждень спостереження, до кінця експерименту перевага показника групи «контроль» залишалася недостовірною (максимальна – на 20-му тижні; $p = 0,204$ за Mann-Whitney U-test).

Пряме розповсюдження генерованого імпульсу по сідничному нерву до литкового м'язу призводить до формування М-хвилі, що передує Н-хвилі на електронейроміограмах [25]. Збільшення співвідношення амплітуд Н-хвилі та М-хвилі (Н/М-ratio) характерно для спастичності [29–31]. Між рівнем спастичності, оціненим за шкалою

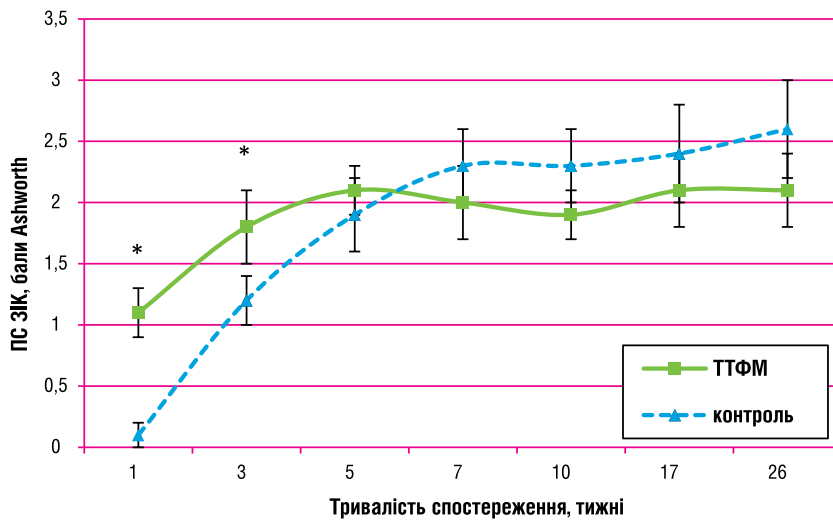


Рис. 2. Динаміка спастичності паретичної кінцівки у тварин експериментальних груп.

Примітка: * – різниця достовірна у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

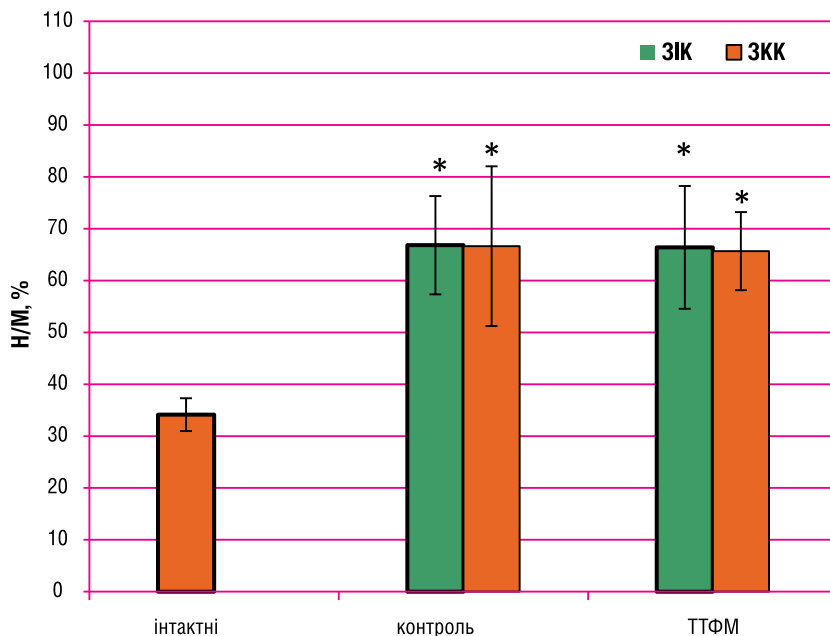


Рис. 3. Співвідношення Н/М для задніх кінцівок тварин експериментальних груп станом на 26-й тиждень спостереження. ЗІК – задня іпсилатеральна кінцівка, ЗКК – задня контрлатеральна кінцівка.

Примітка: * – різниця достовірна у порівнянні з інтактними тваринами ($p < 0,05$ за Mann-Whitney U-test).

Ashworth, та величиною співвідношення Н/М існує слабка додатна кореляція ($r = 0,51$) [25]. Порівняння середніх значень амплітуди М- та Н-відповіді для обох задніх кінцівок тварин групи «ТТФМ» станом на 26-му тиждень експерименту не виявило достовірних відмінностей (рис. 3). Амплітуда М-відповіді достовірно переважала амплітуду Н-відповіді для досліджуваного м'яза обох задніх кінцівок ($p < 0,035$ за Mann-Whitney U-test). Значущу різницю величини ($p < 0,007$ за Mann-Whitney U-test) виявляли для амплітуд М-, Н-відповіді, Н/М-індексу обох задніх кінцівок при порівнянні з інтактними тваринами, за виключенням амплітуди М-відповіді задньої контрлатеральної місцю травми кінцівки. Величина Н/М-індексу для досліджуваного м'яза паретичної та контрлатеральної кінцівки у групі «ТТФМ» склала $66,4 \pm 11,8\%$ та $65,7 \pm 7,5\%$ відповідно, у групі «контроль» – $66,8 \pm 9,8\%$ і $66,5 \pm 15,4\%$, у групі інтактних тварин – $34,1 \pm 3,2\%$. Жодних достовірних відмінностей досліджуваних електронейроміографічних показників при порівнянні груп «контроль» та «ТТФМ» між собою не виявлено ($p \geq 0,05$ за Mann-Whitney U-test).

У групі «контроль» явище аутофагії у вигляді кусання та відгризання частин паретичної стопи характерне для 18,6% тварин, у групі «ТТФМ» – виявляли у одній тварині (6%), різниця частоти прояву між обома групами недостовірна ($p \geq 0,05$ за Fisher's exact test).

Відомо, що мозочок щура на завершальному періоді онтогенезу містить значну популяцію попередників глутаматергічних клітин-зерен [17, 35–37], які, на нашу думку, у випадку трансплантації незрілої мозочкової тканини здатні чинити стимулюючий вплив на нейрональні мережі прилеглих ділянок спинного мозку. Крім того, нейротрансплантат є тригером низки імунних реакцій [38–42], тоді як ряд запальних цитокінів виявляють ексайтуючий вплив на мотонейрони [43, 44]. В короткі часові проміжки (до 10 діб) ряд запальних цитокінів (TNF α , IL-1 α , IL-6, MIP-1 α) виявляють нейропротекторний ефект [43], а ексайтуючий вплив TNF α на мотонейрони вважають одним із факторів глутамат-опосередкованого формування спастичності. Також серед низки антитіл, характерних для різноманітних імуногенних процесів у тканині мозку, виявляють тропні до глутаматних рецепторів, визначаючи збуджуючий вплив на нейрони [45–48]. Ймовірно, ці фактори обумовлюють ранній дебют спастичності паретичної кінцівки у групі «ТТФМ». Причиною обмеження подальшого росту спастичності паретичної кінцівки у групі «ТТФМ», на наш погляд, є поступова загибель надмірно збуджених мотонейронів – ексайтотоксична загибель [16, 49–54]. Глутамат, запальні цитокіни, нейротоксини та тропні до глутаматних рецепторів аутоімунні антитіла, обумовлюючи на ранніх етапах травматичного процесу швид-

ку маніфестацію синдрому спастичності, на триваліших часових проміжках після трансплантації індукують елімінацію цих надмірно збуджених мотонейронів та стабілізацію динаміки спастичності у групі «ТТФМ».

Перелічені патофізіологічні механізми, ймовірно, стосуються і надмірно збуджених спіноталамічних нейронів – субстрату хронічного больового синдрому. У такому випадку при трансплантації тка-

нини фетального мозочка (група «ТТФМ») частота цього ускладнення не може перевищувати характерну для групи «контроль».

Таким чином, незважаючи на суттєвий вміст нейральных прогеніторів в тканині фетального мозочка, застосування її трансплантації при травмі спинного мозку можливе лише в умовах експерименту, у зв'язку з потенціуючим впливом на синдром спастичності.

ВИСНОВКИ

1. Трансплантація тканини фетального мозочка у зону перетину половини поперечника спинного мозку щура достовірно збільшує рівень спастичності паретичної кінцівки впродовж перших трьох тижнів спостереження у порівнянні з контрольною групою та не впливає на частоту важкого нейропатичного больового синдрому.

2. Після трансплантації тканини фетального мозочка зміни збудливості мотонейронів спинного мозку нижче рівня його половинного перетину носять двобічний характер.

СПИСОК ЦИТОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate / B. B. Lee, R. A. Cripps, M. Fitzharris, et al. // *Spinal Cord*. – 2014. – Vol. 52, № 2. – P. 110-116.
2. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured / S. Malhotra, A. D. Pandyan, C. R. Day, et al. // *Clin Rehabil*. – 2009. – Vol. 23, № 7. – P. 651-658.
3. Longitudinal changes in medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury / M. Hwang, K. Zebracki, K. M. Chlan, et al. // *J Spinal Cord Med*. – 2014. – Vol. 37, № 2. – P. 171-178.
4. Christensen M. D. Chronic central pain after spinal cord injury / M. D. Christensen, C. Hulsebosch // *J Neurotrauma*. – 1997. – Vol. 14, № 8. – P. 517-537.
5. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study / N. B. Finnerup, C. Norrbrink, K. Trok, et al. // *J Pain*. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 40-48.
6. Clinical observation of fetal olfactory ensheathing glia transplantation (OEGT) in patients with complete chronic spinal cord injury / J. Wu, T. Sun, C. Ye, et al. // *Cell Transplant*. – 2012. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 33-37.
7. Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome / C. P. Hofstetter, N. A. V. Holmström, J. A. Lilja, et al. // *Nature Neurosci*. – 2005. – Vol. 8, № 3. – P. 346-353.
8. Pain with no gain: Allodynia following neural stem cell transplantation in spinal cord injury / M. Y. Macias, M. B. Syring, M. A. Pizzi, et al. // *Exp Neurology*. – 2006. – Vol. 201. – P. 335-348.
9. Safety of human neural stem cell transplantation in chronic spinal cord injury / K. Piltti, D. Salazar, N. Uchida, et al. // *Stem Cell Transl Med*. – 2013. – Vol. 2. – P. 961-974. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.5966/sctm.2013-0064>
10. Transplantation of human umbilical cord blood or amniotic epithelial stem cells alleviates mechanical allodynia after spinal cord injury in rats / D. H. Roh, M. S. Seo, H. S. Choi, et al. // *Cell Transplant*. – 2013. – Vol. 22, № 9. – P. 1577-1590.
11. Transplantation of NSCs with OECs alleviates neuropathic pain associated with NGF downregulation in rats following spinal cord injury / Y. Luo, Y. Zou, L. Yang, et al. // *Neurosci Lett*. – 2013. – Vol. 549. – P. 103-108. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2013.06.005>
12. Neural stem cells transplantation alleviate the hyperalgesia of spinal cord injured (SCI) associated with down-regulation of BDNF / Z. G. Yao, X. L. Sun, P. Li, et al. // *Int J Clin Exp Med*. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 404-412. – Режим доступу: www.ijcem.com/ISSN:1940-5901/IJCEM0003074
13. Early transplantation of mesenchymal stem cells after spinal cord injury relieves pain hypersensitivity through suppression of pain-related signaling cascades and reduced inflammatory cell recruitment / S. Watanabe, K. Uchida, H. Nakajima, et al. // *Stem Cells*. – 2015. – Vol. 33, № 6. – P. 1902-1914.
14. Human bone marrow-derived and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for alleviating neuropathic pain in a spinal cord injury model / M. Yousefifard, F. Nasirinezhad, H. S. Manaheji, et al. // *Stem Cell Res Ther*. – 2016. – Vol. 7, № 36. – P. 1-14.
15. Evaluation of somatosensory evoked potential and pain rating index in a patient with spinal cord injury accepted cell therapy / R. Hua, P. Li, X. Wang, et al. // *Pain Physician*. – 2016. – Vol. 19. – P. 659-666.
16. Цымбалюк В. И. Спинной мозг. Элегия надежды: монография / В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев. – Винница: Нова Книга, 2010. – 944 с.
17. Cellular commitment in the developing cerebellum / H. Marzban, M. R. Del Bigio, J. Alizadeh, et al. // *Front Cell Neurosci*. – 2015. – Vol. 8. – P. 1-26. – Режим доступу: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2014.00450/full>
18. Endogenous cerebellar neurogenesis in adult mice with progressive ataxia / M. Kumar, Z. Csaba, S. Peineau, et al. // *Ann Clin Transl Neurol*. – 2014. – Vol. 1, № 12. – P. 968-981.
19. Mitotic events in cerebellar granule progenitor cells that expand cerebellar surface area are critical for normal cerebellar cortical lamination in mice / J. C. Chang, M. Leung, H. N. Gokozan, et al. // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 2015. – Vol. 74, № 3. – P. 261-272.
20. N-myc is a key switch regulating the proliferation cycle of postnatal cerebellar granule cell progenitors / M. Ma, W. Wu, Q. Li, et al. // *Sci Rep*. – 2015. – Vol. 5. – P. 1-13. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4523855/>
21. A mathematical model of granule cell generation during mouse cerebellum development / S. R. Leffler, E. Legué, O. Aristizábal, et al. // *Bull Math Biol*. – 2016. – Vol. 78, № 5. – P. 859-878.
22. Transplantation of human induced cerebellar granular-like cells improves motor functions in a novel mouse model of cerebellar ataxia / T. Zhu, H. Tang, Y. Shen, et al. // *Am J Transl Res*. – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 705-718.
23. Модель перетину половини поперечника спинного мозку. I. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості / В. І. Цимбалюк, В. В. Медведев, В. М. Семенова, та ін. // *Укр нейрохірург журнал*. – 2016. – № 2. – С. 18-27.

24. Effect of fetal cerebellar tissue transplantation on the restoration of hind limb locomotor function in rats with spinal cord injury / V. V. Medvediev, Yu. Yu. Senchyk, N. G. Draguntsova, et al. // Cell and Organ Transplantology. – 2016. – Vol. 4, № 2. – P. 175-180. –doi:10.22494/COT.V4I2.57
25. Decreased dynorphin A (1-17) in the spinal cord of spastic rats after the compressive injury / H. W. Dong, L. H. Wang, M. Zhang, et al. // Brain Res Bull. – 2005. – Vol. 67, № 3. – P. 189-195.
26. *Hahm S. C.* High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation alleviates spasticity after spinal contusion by inhibiting activated microglia in rats / S. C. Hahm, Y. W. Yoon, J. Kim // Neurorehabil Neural Repair. – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 370-381.
27. *Palmieri R. M.* The hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research / R. M. Palmieri, C. D. Ingersoll, M. A. Hoffman // J Athl Train. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 268-277.
28. Novel mechanism for hyper-reflexia and spasticity / C. Yates, K. Garrison, N. B. Reese, et al. // Prog Brain Res. – 2011. – Vol. 188. – P. 167-180.
29. Selective corticospinal tract injury in the rat induces primary afferent fiber sprouting in the spinal cord and hyperreflexia / A. M. Tan, S. Chakrabarty, H. Kimura, et al. // J Neurosci. – 2012. – Vol. 32, № 37. – P. 12896-908.
30. Dendritic spine dysgenesis contributes to hyperreflexia after spinal cord injury / S. P. Bandaru, S. Liu, S. G. Waxman, et al. // J Neurophysiol. – 2015. – Vol. 113. – P. 1598-1615.
31. Surgical management of intractable spasticity / M. I. Barakat, W. Elhady, M. Gouda, et al. // Eur Spine J. – 2016. – Vol. 25, № 3. – P. 928-935.
32. Модель поперечного пересічення половини спинного мозку. II. Стан нервово-м'язового апарату, синдром посттравматичної спастичності та хронічний больовий синдром / В. І. Цимбалюк, В. В. Медведєв, Н. Я. Грідіна, та ін. // Укр нейрохірург журнал. – 2016. – № 3. – С. 9-17.
33. Mechanical and thermal allodynia in chronic central pain following spinal cord injury / M. D. Christensen, A. W. Everhart, J. T. Pickelman, et al. // Pain. – 1996. – Vol. 68, № 1. – P. 97-107.
34. Salmon fibrin treatment of spinal cord injury promotes functional recovery and density of serotonergic innervation / K. G. Sharp, A. R. Dickson, S. A. Marchenko, et al. // Exp Neurol – 2012. – Vol. 235, № 1. – P. 345-356.
35. Hashimoto M. Development and evolution of cerebellar neural circuits / M. Hashimoto, M. Hibi // Dev Growth Differ. – 2012. – Vol. 54, № 3. – P. 373-389.
36. *Hoshino M.* Neuronal subtype specification in the cerebellum and dorsal hindbrain / M. Hoshino // Dev Growth Differ. – 2012. – Vol. 54, № 3. – P. 317-326.
37. Cell death as a regulator of cerebellar histogenesis and compartmentation / J. Jankowski, A. Miething, K. Schilling, et al. // Cerebellum. – 2011. – Vol. 10. – P. 373-392.
38. Цимбалюк В. І. Cerebellum, або мозочок: монографія / В. І. Цимбалюк, В. В. Медведєв, Ю. Ю. Сенчик – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 272 с.
39. New vascular tissue rapidly replaces neural parenchyma and vessels destroyed by a contusion injury to the rat spinal cord / G. T. B. Casella, A. Marcillo, M. B. Bunge, et al. // Exp Neurol. – 2002. – Vol. 173, № 1. – P. 63-76.
40. Cytokine and growth factor activation *in vivo* and *in vitro* after spinal cord injury / E. Garcia, J. Aguilar-Cevallos, R. Silva-Garcia, et al. // Mediators Inflamm. – 2016. – Vol. 2016, Article ID 9476020. – P. 1–21. – Режим доступу: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2016/9476020>
41. *Kjell J.* Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies / J. Kjell, L. Olson // Dis Model Mech. – 2016. – Vol. 9, № 10. – P. 1125-1137.
42. Immune remodelling of stromal cell grafts in the central nervous system: therapeutic inflammation or (harmless) side-effect? / D. Le Blon, C. Hoornaert, J. R. Detrez, et al. // J Tissue Eng Regen Med. – 2016. – doi: 10.1002/term.2188 [Epub ahead of print].
43. Cytokine signaling by grafted neuroectodermal stem cells rescues motoneurons destined to die / K. Pajer, G. Feichtinger, G. Márton, et al. // Exp Neurol. – 2014. – Vol. 261. – P. 180-189.
44. *Centonze D.* Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity nervous pathways / D. Centonze // Eur Neurol. – 2014. – Vol. 72, Suppl. 1. – P. 6-8.
45. *Kapadia M.* Autoimmune and inflammatory mechanisms of CNS damage / M. Kapadia, B. Sakic // Prog Neurobiol. – 2011. – Vol. 95, № 3. – P. 301-333.
46. *Levite M.* Glutamate receptor antibodies in neurological diseases / M. Levite // J Neural Transm. – 2014. – Vol. 121, № 8. – P. 1029-1075.
47. *Вакра О.Д.* Antibody associated epilepsies: clinical features, evidence for immunotherapies and future research questions / O. D. Vakra, M. Reuber, S. R. Irani // Seizure. – 2016. – Vol. 41. – P. 26-41.
48. *Dalmau J.* Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system / J. Dalmau, C. Geis, F. Graus // Physiol Rev. – 2017. – Vol. 97, № 2. – P. 839-887.
49. Recovery of neuronal and network excitability after spinal cord injury and implications for spasticity / J. M. D'Amico, E. G. Condliffe, K. J. B. Martins, et al. // Front Int Neurosci. – 2014. – Vol. 8, Article 36. – P. 1-24. – Режим доступу: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnint.2014.00036/full>
50. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys / M. J. Crowe, J. C. Bresnahan, S. L. Shuman, et al. // Nat Med. – 1997. – Vol. 3. – № 1. – P. 73-76.
51. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury / X. Z. Liu, X. M. Xu, R. Hu, et al. // J Neurosci. – 1997. – Vol. 17. – P. 5395-5406.
52. Delayed myelopathy induced by chronic compression in the rat spinal cord / P. Kim, T. Haisa, T. Kawamoto, et al. // Ann Neurol. – 2004. – Vol. 55, № 4. – P. 503-511.
53. Posttraumatic inflammation as a key to neuroregeneration after traumatic spinal cord injury / A. Moghaddam, C. Child, T. Bruckner, et al. // Int J Mol Sci. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 7900-7916.
54. Role of HSP70 in motoneuron survival after excitotoxic stress in a rat spinal cord injury model *in vitro* / A. Shabbir, E. Bianchetti, R. Cargonja, et al. // Eur J Neurosci. – 2015. – Vol. 42, № 12. – P. 3054-3065.
55. Cytokine signaling by grafted neuroectodermal stem cells rescues motoneurons destined to die / K. Pajer, G. Feichtinger, G. Márton, et al. // Exp Neurol. – 2014. – Vol. 261. – P. 180-189.



СТАТТЯ НА САЙТІ
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автори підтверджують відсутність можливих конфліктів інтересів.

Надійшла до редакції 21.07.2016 р.

Прийнята до друку 11.04.2017 р.