

© В. В. МЕДВЕДЕВ

Національна академія медичних наук України, ДУ “Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України”

Особливості кореляції рівня функції та спастичності паретичної кінцівки за різних видів тканинної нейротрансплантації на моделі спінальної травми

Мета роботи: дослідити кореляцію рівня спастичності та функції паретичної кінцівки за різних видів тканинної нейротрансплантації на моделі спінальної травми.

Матеріали і методи. Тварини – білі безпородні щури-самці (5,5 міс., ~350 г), групи: “контроль” – лівобічний перетин половини поперечника спинного мозку на рівні T₁₁ (n=16), “ТТНЦ” – аналогічна травма + негайна трансплантація тканини нюхової цибулини зрілого щура в зону ураження спинного мозку (n=34); “ТТФМ” – трансплантація тканини фетального мозочка щура (E18) за аналогічних умов (n=15); “ТТФН” – трансплантація тканини фетальної нирки щура (E18) за аналогічних умов (n=8). Дослідження показника функції (ПФ) та показника спастичності (ПС) задньої іпсилатеральної кінцівки (ЗІК) – шкала Basso–Beattie–Bresnahan (BBB) та шкала Ashworth відповідно.

Результати досліджень та їх обговорення. ТТНЦ забезпечує достовірну перевагу ПФ ЗІК із максимумом на 3-му тижні ((3,7±0,5) бала BBB) з подальшим поступовим зменшенням до (2,4±0,6) бала BBB (24-й тиждень), зменшує вираження спастичності у ранньому періоді травми. ТТФМ перетворює динаміку ПФ ЗІК з прогресивної у константну з коливаннями ПФ ЗІК у межах 3–3,6 бала BBB протягом усього експерименту, достовірно підвищує рівень спастичності протягом 1–3-го тижня, у подальшому стабілізує ПС ЗІК на рівні 1,8–2,1 бала Ashworth. ТТФН зумовлює наявність прогресивної (1-й місяць) та прогресивно-константної (6–24-й тиждень) фаз динаміки ПФ ЗІК, достовірно потенціюючи спастичність протягом перших двох тижнів процесу. У динаміці спостереження характерна відсутність кореляції між середніми значеннями ПФ та ПС ЗІК для групи “ТТФМ”, слабка додатна кореляція для групи “контроль”, помірна додатна кореляція для групи “ТТФН”, сильна від’ємна кореляція для групи “ТТНЦ”. Кореляційний аналіз індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК впродовж експерименту та на кожному з термінів спостереження свідчить про переважання від’ємної кореляції між ними. Варіативність кореляції між ПФ та ПС ЗІК свідчить про суттєві відмінності широти охоплення супраспінальними впливами популяції мотонейронів ЗІК, їхнього виживання впродовж експерименту за різних видів нейротрансплантації.

Ключові слова: травма спинного мозку; синдром посттравматичної спастичності, відновлення функції спинного мозку; тканинна нейротрансплантація; кореляція.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Подолання наслідків спінальної травми є однією з найскладніших біомедичних проблем сучасності. В наш час до її вирішення залучені фахівці найрізноманітнішого профілю – нейробіологи, неврологи, нейрохірурги, хіміки, клітинні та молекулярні біологи, генетики, патофізіологи, нейроімунологи, інженери, фахівці у сфері інформатики, програмування, комп’ютерного моделювання, робототехніки, біоніки тощо. Найбільш перспективними наразі є два підходи щодо вирішення проблеми – протезування рухової функції [1–3], тканинна нейроінженерія [4–6], а також їх поєднання [7]. Тканинна нейроінженерія ґрунтується на створенні локальних умов для росту та мієлінізації травмованих низхідних аксональних волокон і відновленні таким чином супраспінальної іннервації мотонейронів нижче рівня травми спинного мозку. З цією метою використовують імплантацію у зону травми клітин різного походження та ступеня диференціювання у комплексі з матриксами (англ. “scaffolds” – будівельні риштування) – квазітканинними каркасами різної первинної хімічної струк-

тури [8–10]. Попри бурхливий розвиток такого роду технології, актуальним залишається порівняння її результативності з ефективністю трансплантації найбільш містких природних джерел потенційних учасників нейропластичного процесу – незрілих клітин нейроектодермального чи мезенхімального фенотипу, факторів росту. Роботи щодо вивчення впливу нейроінженерних втручань на перебіг синдрому спастичності [11, 12] рідкісні, у них відсутній аналіз впливу апробованих втручань на кореляцію показників функції та спастичності.

У даній роботі відображено результати вивчення впливу трансплантації тканини зрілої нюхової цибулини (містить нейрогенні прогенітори та прекурсори ГАМК-ергічних нейронів, зрілі глутаматергічні мітральні та пучкові (tufted) клітини [13]), фетального мозочка (містить значну кількість прекурсорів глутаматергічних нейронів, дозріваючі ГАМК¹-ергічні клітини Пуркінє та численні онтогенетичні регулятори і фактори росту [14–16]) та фетальної нирки (джерело VEGF [17],

¹ ГАМК – γ-аміномасляна кислота; ключовий гальмівний нейромедіатор.

ангіопоетинів [18] та ендотеліальних прогеніторів [19, 20]) на кореляцію динаміки спастичності і рухової функції паретичної кінцівки за умов експериментальної травми спинного мозку.

Матеріали і методи. Дослідження виконано з дотриманням існуючих норм біоетики на білих безпородних щурах-самцях (ДУ “Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України”) віком 5,5 міс., масою ~350 г, утримуваних у стандартних умовах, за звичного харчування. Експериментальні групи: “контроль” – моделювання травми спинного мозку (n=16); “ТТНЦ” – аlogenна трансплантація тканини нюхової цибулини в зону ураження спинного мозку відразу після моделювання травми (n=34); “ТТФМ” – аlogenна трансплантація тканини фетального мозочка в аналогічний спосіб (n=15); “ТТФН” – аlogenна трансплантація тканини фетальної нирки в аналогічний спосіб (n=8).

Тканину нюхової цибулини *ex tempore* вилучали у глибоко анестезованих (внутрішньоочеревинне введення суміші розчинів ксилазину (“Sedazin”, “Biowet”, Польща; 15 мг/кг) та кетаміну (“Calypsol”, “Гедеон Ріхтер А. О.”, Угорщина; 70 мг/кг) тварин аналогічної породи, віку, маси, статі та умов утримання, звільняли від судинної оболонки, подрібнювали на фрагменти розмірами 1,5–2 мм³, після чого тварину виводили з експерименту шляхом передозування вказаних наркотичних засобів. Фетальну нирку та фетальний мозочок *ex tempore* вилучали у плодів щура 18 днів гестації (E18), які видаляли у знеболеної (протокол анестезії – аналогічний) вагітної самки, тварину виводили з експерименту в аналогічний спосіб, черевну частину плода розсікали по середній лінії, видаляли органокомплекс, вилучали обидві нирки, які розділяли на фрагменти розміром 1,5–2 мм³; в іншому випадку – з поперечного розтину головки плода в місці переходу її у тіло вилучали мозочок, кожну півкулю розділяли на фрагменти розміром 1,5–2 мм³. Тканинний матеріал до моменту трансплантації утримували в ізотонічному розчині натрію хлориду при температурі 37 °С.

Використана модель спінальної травми (лівобічне пересічення половини поперечника спинного мозку), детально описана нами у попередній роботі [21], включає виконання у глибоко анестезованої (див. вище) тварини ламінектомії на рівні T₁₁, наскрізного проколу спинного мозку у дорзо-вентральному напрямку одразу ж біля лівого краю задньої середньої судини, охоплення та перетин офтальмологічними ножицями лівої половини спинного мозку. Тваринам групи “ТТНЦ” у рану спинного мозку укладали фрагмент нюхової цибулини, тваринам групи “ТТФМ” – фрагмент

фетального мозочка, тваринам групи “ТТФН” – фрагмент фетальної нирки. Тваринам усіх груп зону ламінектомії закривали фрагментом підшкірної фасції, м’які тканини та шкіру з’єднували крученими поліамідними хірургічними нитками (ум. № 1, ПАТ “Київхімволокно”) у два ряди вузлових швів, ділянку рани обробляли 5 % спиртовим розчином йоду. У задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 (ПАТ “Київмедпрепарат”); ~150–200 тис. ОД на 1 тварину), внутрішньоочеревинно – розчин дексаметазону (KRKA, Словенія; 6 мг/кг). Після вказаних маніпуляцій тварин протягом 2–4 год утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря (30 °С), надалі – у клітках по 3–6 особин при середній температурі 21–24 °С.

Показник функції (ПФ) задньої іпсилатеральної щодо зони травми кінцівки (ЗІК) оцінювали згідно із шкалою, запропонованою D. M. Basso, M. S. Beattie та J. C. Bresnahan (BBB) [21]. Показник спастичності (ПС) на рівні над’ятковогомілкового та колінного суглобів ЗІК – за шкалою В. Ashworth [22]. У зв’язку з асинхронним тестуванням окремих когорт тварин експериментальних груп, у даному та попередньому дослідженні [23] первинні дані для кожної експериментальної тварини шляхом рандомізованої інтерполяції методом ковзного середнього приводили до стандартної часової шкали, відображеної у роботі. Тварин виводили з експерименту шляхом передозування вказаних вище наркотичних препаратів.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали у програмному пакеті STATISTICA 10.0. Порівняння ПФ та ПС ЗІК в експериментальних групах на стандартизованих термінах спостереження здійснювали непараметричним U-тестом Манна–Уїтні (Mann–Whitney U-test), результати представляли у вигляді значень показника p, верифікували порівнянням первинних даних на спільних для основних когорт термінах спостереження. Достовірність різниці ПФ та ПС ЗІК на різних стандартизованих термінах спостереження кожної окремо взятої групи оцінювали за Уїллкоксоном (Wilcoxon), оцінку зв’язку і спрямування змін – на основі рангового коефіцієнта Спірмена (Spearman). Кореляцію між значеннями ПС та ПФ ЗІК тварин групи на кожному зі стандартизованих термінів спостереження, кожної тварини – на різних стандартизованих термінах спостереження, а також середніх по групі значень ПФ і ПС ЗІК впродовж періоду спостереження оцінювали за допомогою непараметричного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (Spearman) та параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона (Pearson), результати оцінки виражали у вигляді значення коефіцієнта r зі звичним їх трактуванням.

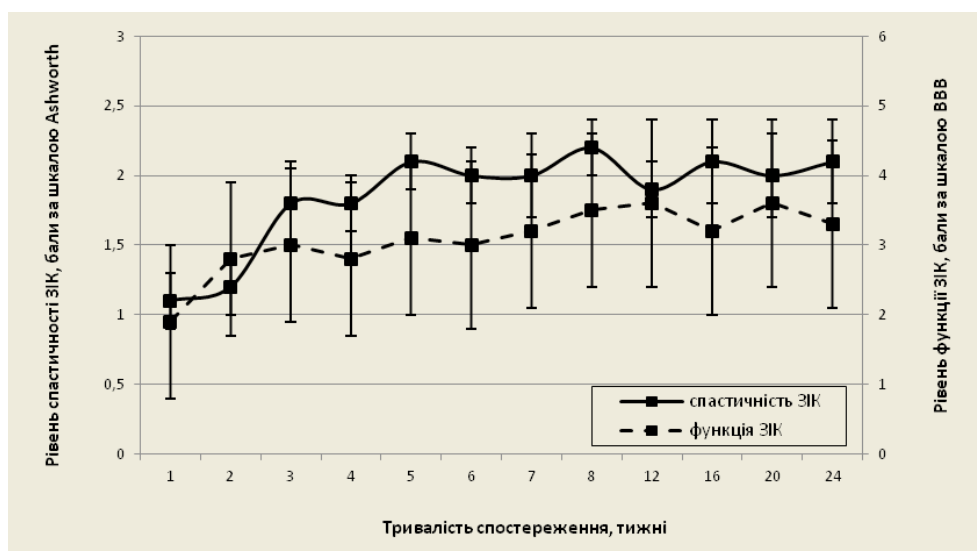
Результати досліджень та їх обговорення. Динаміка ПФ ЗІК у групі “контроль” характеризується наявністю збільшення ($p < 0,01$), рівновеликого регресу, повторного збільшення ($p < 0,05$) та стабілізації на рівні 1,6 бала ВВВ (24-й тиждень). Максимальний приріст ($p < 0,05$) значень ПС ЗІК у групі “контроль” відмічали протягом 1-го місяця, максимум реєстрували на 20-му тижні ((2,6±0,4) бала ВВВ).

ТТНЦ деформує динаміку ПФ ЗІК (рис. 1, а): у ранньому періоді травми виявляють достовірну перевагу над групою “контроль” з максимумом на 3-му тижні ((3,7±0,5) бала ВВВ), у подальшому – достовірне зменшення до (2,4±0,6) бала ВВВ (24-й тиждень). Станом на 14-ту добу ПС ЗІК групи “ТТНЦ” складав (0,4±0,1) бала, на кінець 5-го тижня – (1,5±0,1) бала, наприкінці 8-го та 24-го тижнів – (2,2±0,3) бала Ashworth. ПС ЗІК групи

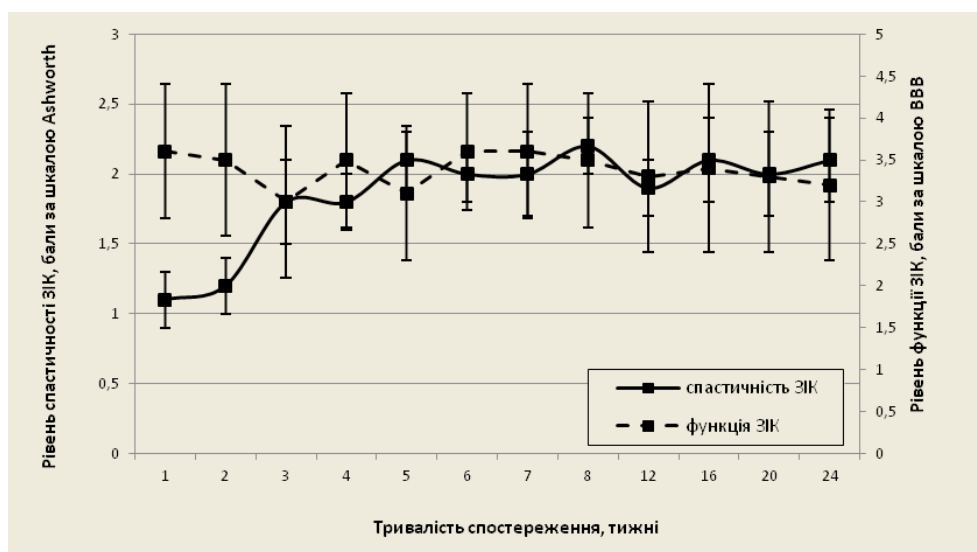
“ТТНЦ” протягом усього періоду спостереження поступався (достовірно – на 2-му тижні) ПС ЗІК групи “контроль”.

ТТФМ перетворює динаміку ПФ ЗІК з прогресивної у константну (рис. 1, б), для якої характерні недостовірні коливання показника в межах 3–3,6 бала ВВВ. ТТФМ достовірно збільшує значення ПС ЗІК на перших трьох тижнях спостереження; починаючи з 4-го тижня і до кінця експерименту характерні коливання ПС ЗІК в інтервалі 1,8–2,1 бала Ashworth, що відповідає значенням групи “контроль”.

Динаміка ПФ ЗІК у групі “ТТФМ” включає прогресивну (1–4-й тиждень) та прогресивно-константну (6–24-й тиждень) фазу (рис. 1, в), ПФ ЗІК сягає максимуму на 12-му тижні (3,6±1,2) бала ВВВ), утримується до кінця експерименту на

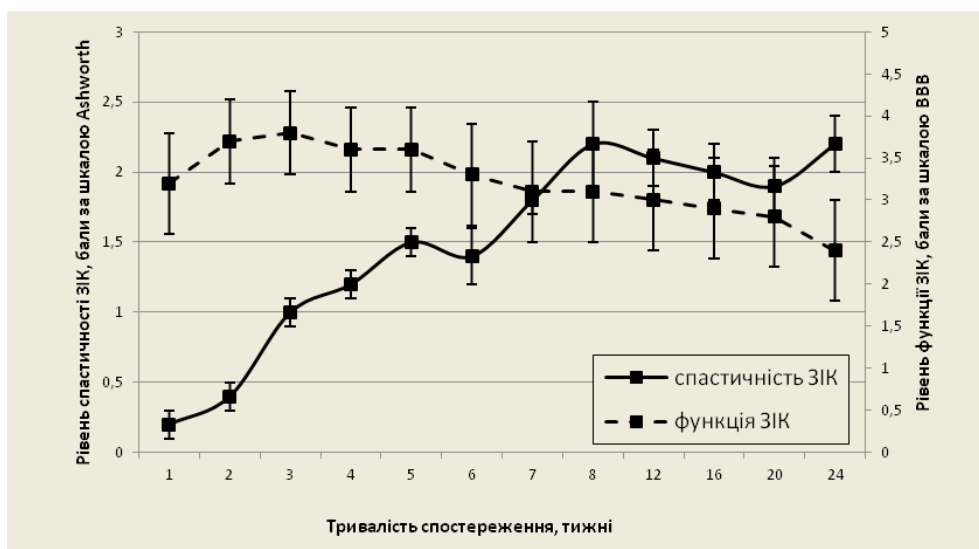


а



б

Рис. 1. Зіставлення у часі динаміки ПФ та ПС ЗІК у групах “ТТНЦ” (а), “ТТФМ” (б).



В

Рис. 1 (продовження). Зіставлення у часі динаміки ПФ та ПС ЗІК у групі "ТТФН" (В).

рівні ($3,3 \pm 1,2$) бала BBB. ТТФН потенціє спастичність протягом перших двох тижнів, у подальшому відмічають стабілізацією ПС ЗІК на рівні групи "контроль".

При аналізі кореляції значень ПФ та ПС ЗІК кожної тварини на різних термінах спостереження у групі "ТТНЦ" для 20 % особин виявлено сильну ($r < -0,75$), для 8,8 % помірну ($-0,75 < r \leq -0,6$) від'ємну кореляцію; у групі "ТТФМ" для 2 особин (13,3 %) виявлено помірну ($r = -0,69$, $r = -0,74$) від'ємну, для 1 особини – помірну додатну кореляцію ($r=0,72$); у групі "ТТФН" для 1 особини (12,5 %) виявлено сильну від'ємну кореляцію ($r=-0,79$); у групі "контроль" для 3 особин (18,8 %) виявлено помірну та сильну від'ємну кореляцію ($r=-0,69$, $-0,84$ та $-0,64$ відповідно).

При аналізі кореляції індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК різних тварин на кожному з термінів спостереження у групі "ТТНЦ" виявлено помірну ($-0,69 \leq r \leq -0,37$) від'ємну кореляцію протягом 6–24-го тижня спостереження, у групі "ТТФМ" – сильну ($r=-0,9$) та помірну ($-0,74 \leq r \leq -0,53$) від'ємну кореляцію, відповідно, на 5-му та 4-му, 6–12-му, 24-му тижнях спостереження, у групі "ТТФН" – сильну ($r=0,92$, $0,93$, $0,94$) та помірну ($r=0,73$) від'ємну кореляцію на 12-му, 20-му, 24-му та на 8-му тижнях відповідно; у групі "контроль" – помірну та сильну від'ємну кореляцію ($r < -0,5$) на 3–6-му та 8–24-му тижнях.

При аналізі кореляції середніх по групі значень ПФ та ПС ЗІК на різних термінах спостереження для групи "ТТНЦ" виявлено сильну від'ємну ($r=-0,78$ за Спірменом, $r=-0,68$ за Пірсоном) кореляцію, для групи "ТТФН" – помірну додатну кореляцію ($r=0,57$ за Спірменом та $r=0,76$ за

Пірсоном), для групи "контроль" – слабку додатну кореляцію ($r=0,34$ за Спірменом, $r=0,60$ за Пірсоном), для групи "ТТФМ" не виявлено кореляції.

Отримані дані набувають інтерпретаційного оформлення за умови опертя на деякі обґрунтовані припущення. Згідно з одним із них, наявність від'ємного кореляційного зв'язку між значеннями ПФ та ПС ЗІК у динаміці спостереження свідчить про незмінність кількості мотонейронів та відповідних рухових одиниць, задіяних у реалізацію волювої рухової функції кінцівки; наявність додатної кореляції або відсутність кореляції свідчить про зміну в часі кількості охоплених супраспінальними впливами мотонейронів, що іннервують паретичну кінцівку. Тоді в групі "контроль" період суттєвого збільшення кількості рухових одиниць, функціонуючих під контролем супраспінальних структур (суттєвий приріст ПФ ЗІК), припадає на перший місяць відновного процесу; подальші зміни ПФ обернено пов'язані зі змінами ПС ЗІК, отже, не супроводжуються значними змінами кількості функціонуючих рухових одиниць. У групі "ТТНЦ" наявність від'ємної кореляції між ПФ та ПС ЗІК, верифікованої за різних варіантів формування вибірок, на тлі двофазності динаміки ПФ ЗІК свідчить про значну вагу в динаміці ПФ змін ПС ЗІК, яка перевищує роль аутогенних механізмів налагодження супраспінальних впливів на денервовані мотонейрони спинного мозку. У групі "ТТФН" і найбільш виразно – у групі "ТТФМ" слабкість кореляції між ПФ та ПС ЗІК на тлі ангредієнтності динаміки ПФ ЗІК свідчить про поступове суттєве зменшення кількості функціонуючих мотонейронів, що нівелює збільшення ПФ та ПС ЗІК, характерне для групи "контроль".

Висновки. 1. У динаміці спостереження характерна відсутність кореляції між ПФ та ПС ЗІК для групи “ТТФМ”, слабка додатна кореляція для групи “контроль”, помірна додатна кореляція для групи “ТТФН”, сильна від’ємна кореляція для групи “ТТНЦ”. Кореляційний аналіз індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК впродовж експерименту та на кожному з термінів спостереження свідчить про переважання від’ємної кореляції між ними.

2. Варіативність ступеня та виду кореляції у межах даного дослідження свідчить про суттєві відмінності в результативності регенераційного охоплення супраспінальними впливами популя-

ції мотонейронів ЗІК, їхнього виживання впродовж експерименту за різних видів нейротрансплантації.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження кореляції рівня функції та спастичності при етіологічно та патогенетично різних варіантах центрального парезу, а також на тлі різних видів нейроінженерних втручань є важливим засобом вивчення патофізіології синдрому спастичності, розширює критеріальну базу оцінки ефективності новітніх відновних нейроінженерних втручань при патології мозку, що супроводжується послабленням супраспінальних впливів на популяцію спінальних мотонейронів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Louie D. R. Gait speed using powered robotic exoskeletons after spinal cord injury: a systematic review and correlational study / D. R. Louie, J. J. Eng, T. Lam // *J. Neuroeng. Rehabil.* – 2015. – Vol. 12. – P. 1–10.
- Control of an ambulatory exoskeleton with a brain-machine interface for spinal cord injury gait rehabilitation / E. López-Larraz, F. Trincado-Alonso, V. Rajasekaran [et al.] // *Front. Neurosci.* – 2016. – Vol. 10. – P. 1–15.
- Miller L. E. Clinical effectiveness and safety of powered exoskeleton-assisted walking in patients with spinal cord injury: systematic review with meta analysis / L. E. Miller, A. K. Zimmermann, W. G. Herbert // *Med. Devices (Auckl.)* – 2016. – Vol. 9. – P. 455–466.
- Siebert J. R. Biomaterial approaches to enhancing neurorestoration after spinal cord injury: strategies for overcoming inherent biological obstacles / J. R. Siebert, A. M. Eade, D. J. Osterhout // *Bio. Med. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–20.
- Tsintou M. Advances in regenerative therapies for spinal cord injury: a biomaterials approach / M. Tsintou, K. Dalamagkas, A. M. Seifalian // *Neural Regen. Res.* – 2015. – Vol. 10, No. 5. – P. 726–742.
- Volpato F. Z. Using extracellular matrix for regenerative medicine in the spinal cord / F. Z. Volpato, T. Fuhrmann, C. Migliaresi // *Biomaterials.* – 2013. – Vol. 34, No. 21. – P. 4945–4955.
- Leach J. B. Bridging the divide between neuroprosthetic design, tissue engineering and neurobiology / J. B. Leach, A. K. H. Achyuta, S. K. Murthy // *Front. Neuroeng.* – 2010. – Vol. 2. – P. 1–19.
- Siebert J. R. Biomaterial approaches to enhancing neurorestoration after spinal cord injury: strategies for overcoming inherent biological obstacles / J. R. Siebert, A. M. Eade, D. J. Osterhout // *Bio. Med. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–20.
- Tsintou M. Advances in regenerative therapies for spinal cord injury: a biomaterials approach / M. Tsintou, K. Dalamagkas, A. M. Seifalian // *Neural Regen. Res.* – 2015. – Vol. 10, No. 5. – P. 726–742.
- Volpato F. Z. Using extracellular matrix for regenerative medicine in the spinal cord / F. Z. Volpato, T. Fuhrmann, C. Migliaresi [et al.] // *Biomaterials.* – 2013. – Vol. 34, No. 21. – P. 4945–4955.
- Wu J. Clinical observation of fetal olfactory ensheathing glia transplantation (OEGT) in patients with complete chronic spinal cord injury / J. Wu // *Cell. Transplant.* – 2012. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 33–37.
- Gorp van S. Amelioration of motor/sensory dysfunction and spasticity in a rat model of acute lumbar spinal cord injury by human neural stem cell transplantation / S. van Gorp, M. Leerik, O. Kakinohana [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2013. – Vol. 4. – P. 1–22.
- Nagayama S. Neuronal organization of olfactory bulb circuits / S. Nagayama, R. Homma, F. Imamura // *Front. Neural Circuits.* – 2014. – Vol. 8. – P. 1–19.
- Hoshino M. Neuronal subtype specification in the cerebellum and dorsal hindbrain / M. Hoshino // *Dev. Growth Differ.* – 2012. – Vol. 54, No. 3. – P. 317–326.
- 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.
- Chang J. C. 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 // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2015. – Vol. 74, No. 3. – P. 261–272.
- Reidy K. J. Cell and molecular biology of kidney development / K. J. Reidy, N. D. Rosenblum // *Semin. Nephrol.* – 2009. – Vol. 29, No. 4. – P. 321–337.
- Woolf A. S. Roles of angiopoietins in kidney development and disease / A. S. Woolf, L. Gnudi, D. A. Long // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, No. 2. – P. 239–244.
- Hu Y. Hemovascular progenitors in the kidney require sphingosine-1-phosphate receptor 1 for vascular development / Y. Hu, A. Gomez, M. L. S. Sequeira-Lopez // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 27, No. 7. – P. 1984–1995.
- CD146⁺ cells are essential for kidney vasculature development / K. J. Halt, H. E. Parssinen, S. M. Junntila [et al.] // *Kidney Int.* – 2016. – Vol. 90, No. 2. – P. 311–324.
- Модель пересічення половини поперечника спинного мозку. І. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості / В. І. Цимбалюк, В. В. Медведєв, В. М. Семенова [та ін.] // *Укр. нейрохірург. журнал.* – 2016. – № 2. – С. 18–27.
- Decreased dynorphin A (1–17) in the spinal cord of spastic rats after the compressive injury / H. W. Dong, L. H. Wang, M. Zhang, J. S. Han // *Brain Res. Bull.* – 2005. – Vol. 67, No. 3. – P. 189–195.

23. Медведєв В. В. Варіативність кореляції рівня функції та спастичності паретичної кінцівки за різного перебігу відновного

процесу на моделі спінальної травми / В. В. Медведєв // Шпитальна хірургія. – 2016. – № 4. – С. 21–26.

REFERENCES

1. Louie, D.R., Eng, J.J., & Lam, T. SCIRE Research Team (2015). Gait speed using powered robotic exoskeletons after spinal cord injury: a systematic review and correlational study. *J. Neuroeng. Rehabil.*, 12 (82), 1-10. doi: 10.1186/s12984-015-0074-9.
2. López-Larraz, E., Trincado-Alonso, F., Rajasekaran, V., Pérez-Nombela, S., del-Ama, A.J., Aranda, J. ...Montesano, L. (2016). Control of an ambulatory exoskeleton with a brain-machine interface for spinal cord injury gait rehabilitation. *Front. Neurosci.*, 10 (359), 1-15. doi: 10.3389/fnins.2016.00359.
3. Miller, L.E., Zimmermann, A.K., & Herbert, W.G. (2016). Clinical effectiveness and safety of powered exoskeleton-assisted walking in patients with spinal cord injury: systematic review with meta analysis. *Med. Devices (Auckl.)*, 9, 455-466. doi: 10.2147/MDER.S103102.
4. Siebert, J.R., Eade, A.M., & Osterhout, D.J. (2015). Biomaterial approaches to enhancing neurorestoration after spinal cord injury: strategies for overcoming inherent biological obstacles. *Bio. Med. Res. Int.*, 1-20. doi: 10.1155/2015/752572.
5. Tsintou, M., Dalamagkas, K., & Seifalian, A.M. (2015). Advances in regenerative therapies for spinal cord injury: a biomaterials approach. *Neural Regen. Res.*, 10 (5), 726-742. doi: 10.4103/1673-5374.156966.
6. Volpato, F.Z., Führmann, T., Migliaresi, C., Huttmacher, D.W., & Dalton P.D. (2013). Using extracellular matrix for regenerative medicine in the spinal cord. *Biomaterials*, 34(21), 4945-4955. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.03.057.
7. Leach, J.B., Achyuta, A.K.H., & Murthy, S.K. (2010). Bridging the divide between neuroprosthetic design, tissue engineering and neurobiology. *Front. Neuroeng.*, 2 (18), 1-19. doi: 10.3389/neuro.16.018.2009.
8. Siebert, J.R., Eade, A.M., & Osterhout, D.J. (2015). Biomaterial approaches to enhancing neurorestoration after spinal cord injury: strategies for overcoming inherent biological obstacles. *Bio. Med. Res. Int.*, 2015, 1-20. doi: 10.1155/2015/752572.
9. Tsintou, M., Dalamagkas, K., & Seifalian, A.M. (2015). Advances in regenerative therapies for spinal cord injury: a biomaterials approach. *Neural Regen. Res.*, 10 (5), 726-742. doi: 10.4103/1673-5374.156966.
10. Volpato, F.Z., Führmann, T., Migliaresi, C., Huttmacher, D.W., & Dalton, P.D. (2013) Using extracellular matrix for regenerative medicine in the spinal cord. *Biomaterials*, 34 (21), 4945-4955. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.03.057.
11. Wu, J., Sun, T., Ye, C., Yao, J., Zhu, B., & He, H. (2012). Clinical observation of fetal olfactory ensheathing glia transplantation (OEGT) in patients with complete chronic spinal cord injury. *Cell. Transplant.*, 21 (1), 33-37. doi: 10.3727/096368912X633743.
12. van Gorp, S., Leerink, M., Kakinohana, O., Platoshyn, O., Santucci, C., Galik, J., ...Marsala, M. (2013). Amelioration of motor/sensory dysfunction and spasticity in a rat model of acute lumbar spinal cord injury by human neural stem cell transplantation. *Stem Cell Res. Ther.*, 4 (57), 1-22. doi: 10.1186/scrt209.
13. Nagayama, S., Homma, R., & Imamura, F. (2014). Neuronal organization of olfactory bulb circuits. *Front. Neural Circuits*, 8(98), 1-19. doi: 10.3389/fncir.2014.00098.
14. Hoshino, M. (2012). Neuronal subtype specification in the cerebellum and dorsal hindbrain. *Dev. Growth Differ.*, 54 (3), 317-326. doi: 10.1111/j.1440-169X.2012.01330.x.
15. Marzban, H., Del Bigio, M.R., Alizadeh, J., Ghavami, S., Zachariah, R.M., & Rastegar, M. (2015). Cellular commitment in the developing cerebellum. *Front. Cell. Neurosci.*, 8 (450), 1-26. doi: 10.3389/fncel.2014.00450.
16. Chang, J.C., Leung, M., Gokozan, H.N., Gygli, P.E., Catacutan, F.P., Czeisler, C., & Otero, J.J. (2015). Mitotic events in cerebellar granule progenitor cells that expand cerebellar surface area are critical for normal cerebellar cortical lamination in mice. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 74 (3), 261-272. doi:10.1097/NEN.0000000000000171.
17. Reidy, K.J., & Rosenblum, N.D. (2009). Cell and molecular biology of kidney development. *Semin. Nephrol.*, 29 (4), 321-337. doi: 10.1016/j.semnephrol.2009.03.009.
18. Woolf, A.S., Gnudi, L., & Long, D.A. (2009). Roles of angiopoietins in kidney development and disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 20(2), 239-244. doi: 10.1681/ASN.2008020243.
19. Hu, Y., Gomez, A., & Sequeira-Lopez, M.L.S. (2015). Hemovascular progenitors in the kidney require sphingosine-1-phosphate receptor 1 for vascular development. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 27 (7), 1984-1995. doi: 10.1681/ASN.2015060610.
20. Halt, K.J., Parssinen, H.E., Junttila, S.M., Saarela, U., Sims-Lucas, S., Koivunen P., ...Vainio S.J. (2016). CD146⁺ cells are essential for kidney vasculature development. *Kidney Int.*, 90 (2), 311-324. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.021.
21. Tsymbaliuk, V.I., Medvediev, V.V., Semenova, V.M., Grydina, N.Ya., Senchyk, Yu.Yu., Velychko, O.M. (2016). Model peresichennia polovyny poperechnyky spynoho mozku. I. Tekhnichni, patomorfologichni ta kliniko-experimentalni osoblyvosti [The model of spinal cord lateral hemisection. Part I. The technical, pathomorphological, clinical and experimental peculiarities]. *Ukr. Neurokhirurh. Zhurnal – Ukrainian Neurosurgical Journal*, 2, 18-27 [in Ukrainian].
22. Dong, H.W., Wang, L.H., Zhang, M., & Han, J.S. (2005). Decreased dynorphin A (1–17) in the spinal cord of spastic rats after the compressive injury. *Brain Res. Bull.*, 67 (3), 189-195. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.06.026.
23. Medvediev, V.V. (2016). Variativnist coreliatsii rinvnia funktsii ta spastychnosti paretychnoi kintsivky za riznoho perebihu vidnovnoho protsesu na modeli spinalnoi travmy [variability of the correlation of the function level and spasticity paretic limb in case of different course of restorative process on the spinal trauma model]. *Shpytalna khirurgia – Hospital Surgery*, 2, 21–26 [in Ukrainian].

V. V. MEDVEDIEV

Acad. A. Romodanov Institute of Neurosurgery of NAMS of Ukraine

FEATURES OF THE PARETIC LIMB SPASTICITY AND FUNCTION LEVEL CORRELATION AFTER DIFFERENT TYPES OF NEUROTRANSPLANTATION ON THE MODEL OF SPINAL CORD INJURY

The aim of the work – to explore the correlation of spasticity and function level in the paretic limb after different types of neurotransplantation on the model of spinal cord injury.

Materials and Methods. Animals – white inbred rats (males, 5.5 months, ~ 350 g); groups: “control” – the left-side spinal cord hemisection at T₁₁ (n=16), “TOBT” – analogous spinal cord injury + immediate allogenic homotopical transplantation of the olfactory bulb tissue (n=34), “TFCT” – analogous spinal cord injury + immediate allogenic homotopical transplantation of a fetal (E18) cerebellum tissue (n=15); “TFKT” – analogous spinal cord injury + immediate allogenic homotopical transplantation of a fetal (E18) kidney tissue (n=8). Monitoring of the ipsilateral hind limb (IHL) function and spasticity indicator (FI and SI respectively) – Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) scale and Ashworth scale, respectively.

Results and Discussion. TOBT provides reliable advantage of IHL FI with a maximum in 3rd week (3.7 ± 0.5 points BBB), followed by a gradual decrease to 2.4±0.6 points BBB (24th week), reduces the severity of spasticity in the early period of trauma. TFCT transforms dynamics of the IHL FI from a progressive to constant with fluctuations within interval 3–3.6 points BBB, significantly improves spasticity during 1st–3rd week, further stabilizes the IHL SI at 1.8–2.1 points Ashworth. TFKT causes a progressive (1st month) and progressive-to-constant (6th–24th week) phase of IHL FI dynamics, significantly improves spasticity during the first two weeks. Correlation between the average (for the group) value of mean value of IHL FI and SI during observation period was absent in group “TFCT”, in group “control” was found weak positive correlation, in group “TFKT” – moderate positive correlation, in group “TOBT” – strong negative correlation. Correlation analysis of individual IHL FI and SI values during observation period and at each time of observation indicates the predominance of negative correlation between them. Variability of the correlation between IHL FI and SI indicates significant differences in breadth of supraspinal projection coating of IHL motoneurons populations, their survival during experiment after different types of tissue neurotransplantation.

Key words: spinal cord injury; post-traumatic spasticity syndrome; spinal cord function recovery; tissue neurotransplantation; correlation.

V. B. МЕДВЕДЕВ

Национальная академия медицинских наук Украины, ГУ “Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины”

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕЛЯЦИИ УРОВНЯ ФУНКЦИИ И СПАСТИЧНОСТИ ПАРЕТИЧНОЙ КОНЕЧНОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ТКАНЕВОЙ НЕЙРОТРАНСПЛАНТАЦИИ НА МОДЕЛИ СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ

Цель работы: изучить корреляцию уровня спастичности и функции паретичной конечности при различных вариантах тканевой нейротрансплантации на модели спинальной травмы.

Материалы и методы. Животные – белые беспородные крысы-самцы (5,5 мес., ~350 г), группы: “контроль” – левостороннее пересечение половины поперечника спинного мозга на уровне T₁₁ (n=16), “ТТОЛ” – аналогичная травма + немедленная трансплантация ткани обонятельной луковицы зрелой крысы в зону травмы спинного мозга (n=34); “ТТФМ” – трансплантация ткани фетального мозжечка крысы (E18) при аналогичных условиях (n=15); “ТТФП” – трансплантация ткани фетальной почки крысы (E18) при аналогичных условиях (n=8). Определение показателя функции (ПФ) и показателя спастичности (ПС) задней ипсилатеральной конечности (ЗИК) – шкала Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) и шкала Ashworth соответственно.

Результаты исследований и их обсуждение. ТТОЛ обеспечивает достоверное преимущество ПФ ЗИК с максимумом на 3-й неделе ((3,7±0,5) балла BBB) с дальнейшим постепенным уменьшением до (2,4±0,6) балла BBB (24-я неделя), снижает спастичность в раннем периоде травмы. ТТФМ трансформирует динамику ПФ ЗИК с прогрессивной в константную с колебаниями ПФ ЗИК в пределах 3–3,6 балла BBB в течение всего эксперимента, достоверно увеличивает уровень спастичности в течение 1–3-й недели, в дальнейшем стабилизирует ПС ЗИК на уровне 1,8–2,1 балла Ashworth. ТТФП обуславливает наличие прогрессивной (1-й месяц) и прогрессивно-константной (6–24-я неделя) фазы динамики ПФ ЗИК, достоверно потенцируя спастичность в течение первых двух недель. В динамике наблюдения характерно отсутствие корреляции между средними значениями ПФ и ПС ЗИК для группы “ТТФМ”, слабая положительная корреляция для группы “контроль”, умеренная положительная корреляция для группы “ТТФП”, сильная отрицательная корреляция для группы “ТТОЛ”. Корреляционный анализ индивидуальных значений ПФ и ПС ЗИК в течение эксперимента и на каждом из сроков наблюдения свидетельствует о превалировании отрицательной корреляции между ними. Вариативность корреляции между ПФ и ПС ЗИК свидетельствует о существенных различиях широты охвата супраспинальными влияниями популяции мотонейронов ЗИК, их выживания в течение эксперимента при различных видах нейротрансплантации.

Ключевые слова: травма спинного мозга; синдром посттравматической спастичности; восстановление функции спинного мозга; тканевая нейротрансплантация; корреляция.

Отримано 07.09.16