

Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 6. С. 782-788.

Genij Ortopedii. 2021. Vol. 27, no. 6. P. 782-788.

Научная статья

УДК 616.832-001.5:616.711.18-007.274:615.454.1]-092.9

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-6-782-788>

Результаты применения противоспаечного геля после моделирования контузионного повреждения спинного мозга у крыс

Н.В. Кубрак¹, Т.Н. Варсегова^{1✉}, В.В. Краснов², С.О. Рябых¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

² Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Николаевна Варсегова, varstn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5430-2045>

Аннотация

Цель. Изучить влияние противоспаечного гиалуронсодержащего рассасывающегося геля на течение травматической болезни спинного мозга в условиях моделирования его контузионного повреждения у крыс. **Материалы и методы.** Эксперимент по моделированию контузионного повреждения спинного мозга средней степени тяжести на уровне Th₆ провели на 40 самках крыс линии Вистар, случайным образом распределенных на 2 группы: крысам опытной группы интраоперационно на твердую мозговую оболочку наносили гиалуронсодержащий рассасывающийся противоспаечный гель «Антиадгезин»®; у крыс контрольной группы гель не применяли. Степень восстановления функций тазовых конечностей оценивали по стандартизированной шкале BBB. Животных выводили из эксперимента на 5, 15, 30, 60 и 90 сутки. Для морфологического исследования спинного мозга на светооптическом уровне использовали парафиновые и эпоксидные полутонкие (1 мкм) срезы. **Результаты.** Использование геля после контузионного повреждения спинного мозга у крыс не вызвало существенных изменений течения послеоперационного периода и местных инфекционно-воспалительных осложнений, а также не оказало негативного влияния на функциональные результаты. Морфологическое исследование выявило идентичные для обеих групп и характерные для контузионной травмы спинного мозга патоморфологические изменения: размягчение, некроз нервной ткани с образованием тканевого, клеточного детрита серого и белого вещества, формирование мелких кист на ранних сроках опыта; прогрессирование сирингомиелии с формированием крупных кист преимущественно в сером веществе и началом регенераторных процессов в белом веществе через 60 и 90 суток опыта. **Заключение.** Отсутствие негативного влияния противоспаечного гиалуронсодержащего рассасывающегося геля на функциональные результаты и морфологические характеристики спинного мозга открывает перспективу его дальнейшего использования в экспериментах по моделированию контузионной травмы спинного мозга в качестве носителя композиции веществ метаболического и нейропротекторного действия для трансдуральной доставки с возможным получением положительного эффекта.

Ключевые слова: гель «Антиадгезин», крыса, контузионная травма спинного мозга, функциональная оценка активности тазовых конечностей по Шкале BBB, морфологические исследования

Для цитирования: Результаты применения противоспаечного геля после моделирования контузионного повреждения спинного мозга у крыс / Н.В. Кубрак, Т.Н. Варсегова, В.В. Краснов, С.О. Рябых // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 6. С. 782-788. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-6-782-788>.

Original article

Results with anti-adhesion gel used for simulated contusion spinal cord injury in rats

N.V. Kubrak¹, T.N. Varsegova^{1✉}, V.V. Krasnov², S.O. Ryabikh¹

¹ National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation

² All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Tatiana N. Varsegova, varstn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5430-2045>

Abstract

Objective was to investigate an effect of anti-adhesion hyaluronic-containing resorbable gel on the course of traumatic spinal cord disease caused by a simulated contusion spinal cord injury (SCI) in rats. **Material and methods** A moderate spinal cord injury was simulated at the Th₆ level of 40 female Wistar rats that were randomly divided into 2 groups. Group I received hyaluronic-containing absorbable antiadhesion gel Antiadgezin® that was intraoperatively applied to the dura mater of experimental rats; Group II of control rats received no gel. The BBB locomotor rating scale was used to evaluate the extent of recovered pelvic limb function. The animals were sacrificed on days 5, 15, 30, 60 and 90. Paraffin and epoxy semi-thin 1 µm sections were used for morphological examination of the spinal cord using light microscopy. **Results** The gel used for contusion SCI in rats caused neither significant changes during postoperative period nor local infectious and inflammatory complications, and showed no negative impact on functional results. Morphological examination revealed pathomorphological changes that were identical for both groups and characteristic of contusion SCI showing softening, necrosis of the nervous tissue, tissue and cell detritus of gray and white matter, small cysts in the early stages of the experiment; progression of syringomyelia and formation of large cysts primarily seen in the gray matter and the onset of regenerative processes in the white matter at 60 and 90 days of the experiment. **Conclusion** The absence of a negative effect of the anti-adhesion hyaluronic-containing resorbable gel on the functional results, and morphological characteristics of the spinal cord offer the opportunity of the further experimental use as a carrier of substance composition initiating beneficial metabolic and neuroprotective action for transdural delivery in simulated SCI.

Keywords: Antiadgezin gel, rat, contusion spinal cord injury, functional assessment of pelvic limb using BBB locomotor rating scale, morphological examination

For citation: Kubrak N.V., Varsegova T.N., Krasnov V.V., Ryabikh S.O. Results with anti-adhesion gel used for simulated contusion spinal cord injury in rats. *Genij Ortopedii*, 2021, vol. 27, no 6, pp. 782-788. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-6-782-788>.

ВВЕДЕНИЕ

Нервная система имеет ограниченную способность к регенерации, что делает последствия нейротравмы, ишемии, кровоизлияния или нейродегенеративного заболевания разрушительными и, часто, необратимыми

[1–3]. Современные технологии применения факторов роста и стволовых клеток для усиления эндогенных механизмов восстановления центральной нервной системы оказываются неэффективными [3, 4].

© Кубрак Н.В., Варсегова Т.Н., Краснов В.В., Рябых С.О., 2021

Последние достижения в области неврологии свидетельствуют о появлении многообещающей стратегии усиления терапевтического действия клеток и лекарственных препаратов при заболеваниях мозга посредством применения натуральных и синтетических биоматериалов. Перспективным направлением считается использование гидрогелей, образованных гидрофильными полимерами, содержащими до 90 % воды [1, 3, 5–7]. Полимерные материалы могут служить каркасом, обеспечивающим механическую поддержку и защиту, субстратом для адгезии, обмена веществ и кислорода, выполнять роль локальных транспортных систем для доставки лекарств и сигнальных молекул непосредственно к месту повреждения [3, 6, 8], а также обеспечивать контролируемое высвобождение веществ в зоне патологии.

В настоящее время широко обсуждается применение гидрогелей в регенерации спинного мозга [9–14], так как позвоночно-спинномозговые травмы являются особенно сложными вследствие особенностей анатомии, а эффективные методы лечения отсутствуют [11]. Однако чаще всего гидрогели используются в качестве

физических барьеров для профилактики эпидурального фиброза после выполнения ламинэктомии [15].

Клинические исследования показали положительный эффект применения гиалуроносодержащего рассасывающегося противоспаечного гидрогеля «Антиадгезин»® после декомпрессивных операций при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника, выражающийся в уменьшении вероятности развития рубцово-спаечного процесса в позвоночном канале на 35 %, снижении болевого синдрома и выраженности осложнений [16]. Сведения о влиянии данного геля на сохранность ткани спинного мозга и на анатомо-функциональную регенерацию после контузионных травм спинного мозга отсутствуют, что и стало предметом данного исследования.

Цель исследования – изучить влияние противоспаечного гиалуроносодержащего рассасывающегося геля на течение травматической болезни спинного мозга в условиях моделирования контузионного повреждения спинного мозга у крыс.

Дизайн исследования. Уровень доказательности – 3b (Отдельные исследования типа случай-контроль) по UK Oxford, версия 2009.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 40 самках крыс линии Вистар (возраст 9–12 месяцев, масса тела 270–320 г), случайным образом разделенных на 2 группы – опытную и контрольную.

Крысам опытной группы ($n = 20$) под общим обезболиванием (Рометар 2 % – 1–2 мг/кг, Биовета, Чехия; Золетил 100 – 10–15 мг/кг, «Virbac Sante Animale», Франция) выполняли ламинэктомию на уровне Th₉. Позвоночник жестко фиксировали за остистые отростки Th₈ и Th₁₀ позвонков и осуществляли контузию спинного мозга средней степени тяжести [17–19] без повреждения твердой мозговой оболочки. После произведенной контузии происходило рефлекторное вытягивание тазовых конечностей, и визуализировалась субдуральная гематома, в редких случаях наблюдалось непроизвольное мочеиспускание. После надлежащего гомеостаза в операционной ране на твердую мозговую оболочку наносили 0,2 мл геля «Антиадгезин»®. Время экспозиции препарата в открытой ране составляло 2 минуты, что является достаточным для распределения геля по поверхности спинного мозга. Затем операционную рану ушивали послойно наглухо. Крысам контрольной группы ($n = 20$) выполняли моделирование аналогичной травмы без применения противоспаечного геля.

Для контроля уровня ламинэктомии после операции выполняли рентгенографию (Premium Vet, Sedecal, Испания) в латеральной проекции.

Все исследования одобрены этическим комитетом ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. академика Г.А. Илизарова» (протокол № 2 (57) от 17.05.2018) и проведены при соблюдении принципов гуманного обращения с лабораторными животными в соответствии с требованиями Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Содержание и уход за животными осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216-2014.

Методы и критерии оценки. На протяжении всего эксперимента животных содержали в индивидуальных клетках, доступ к корму и воде не ограничивали. Послеоперационный уход состоял в дополнительном обогреве в течение 1–2 суток, купировании гематурии и профилактике инфекционных осложнений мочевого выделительной системы [20–21].

С первых суток после операции крысам обеих групп проводили оценку локомоторной активности тазовых конечностей с использованием теста «Открытое поле»: в течение 30 дней – ежедневно, с 31 по 60 сутки – 2 раза в неделю, затем 1 раз в неделю до окончания эксперимента. Степень восстановления функций оценивали по стандартной Шкале оценки подвижности BBB [18] (0 баллов – отсутствие движения в тазовых конечностях, 21 балл – нормальная ходьба) с заполнением модифицированного оценочного листа и использованием ключа балльной дешифровки данных оценочного листа [22].

Животных выводили из эксперимента на 5, 15, 30, 60 и 90 сутки.

Для морфологического исследования спинной мозг забирали единым блоком с позвоночником на несколько сегментов выше и ниже его травмы и помещали в 10 % нейтральный формалин, через неделю осторожно освобождали от костных структур, резецировали фрагмент длиной 1,5 см, включающий зону контузии. Часть материала по стандартной схеме заливали в парафин, срезы окрашивали трихромным методом по Массону, тионином по Нисслю, гематоксилином и эозином. Остальной материал дополнительно фиксировали раствором оксида осмия (IV), заливали в Araldite, поперечные полутонкие срезы (1,0 мкм) изготавливали на ультратоме «LKB Bromma Ultratome Nova» (Швеция), окрашивали метиленовым синим и основным фуксином. Для оцифровки и светооптического исследования препаратов использовали стереомикроскоп

«AxioScope A1» с цифровой камерой «AxioCam» (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия). В программе «ВидеоТест Мастер-Морфология 4.0» (Россия) определяли площадь поперечного сечения спинного мозга (medulla spinalis – Ams) и суммарную площадь кистозных полостей (сирингомиелии, As)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Течение послеоперационного периода у животных опытной группы происходило без особенностей. У одной крысы на 8 сутки после операции в области операционного шва отмечено образование флюктуирующей припухлости. Выполнено вскрытие полости, её опорожнение и дренирование. Объем эвакуированного геморрагического содержимого вязкой консистенции составил 3 мл, отток по дренажу фиксировался в течение 3 суток и был купирован антибиотикотерапией.

Неврологический статус животных обеих групп на момент выхода из наркоза не имел достоверных различий ($p = 0,33$) и соответствовал 0 баллов (рис. 1). Первые признаки самопроизвольного восстановления двигательной активности тазовых конечностей у крыс контрольной группы регистрировались на 2–5 сутки после операции, у крыс опытной группы – на 2–7 сутки. Значительное восстановление функций тазовых конечностей у крыс обеих групп отмечалось в течение 4 недель после операции. После этого кривая восстановления контрольной группы, достигнув максимума к 5 неделе после операции ($9,5 \pm 0,28$ балла), выходила на плато, а в опытной группе происходил дальнейший плавный регресс неврологического дефицита, достигая максимума показателей по шкале BBB к 11 неделе ($11,8 \pm 0,45$ балла). При дальнейшем тестировании до конца эксперимента в обеих группах достигнутый уровень восстановления оставался устойчивым.

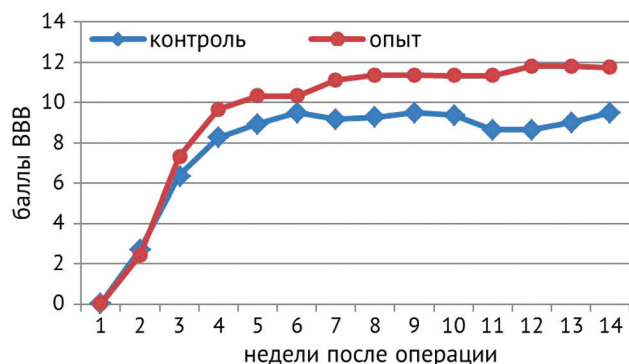


Рис. 1 Динамика восстановления локомоторной активности у крыс после моделирования контузионной травмы спинного мозга средней степени тяжести на уровне Th₉

По итогам проведенного анализа отмечено отличие течения процесса восстановления двигательной активности у крыс этих групп. В опытной группе на ранних сроках наблюдения у большинства животных первые признаки восстановления функций появлялись несколько позднее, чем у крыс контрольной группы. На 1–2 неделях после операции статистически значимой разницы между уровнем восстановления функций у крыс опытной и контрольной не наблюдалось ($p > 0,05$).

На 3–4 неделях после операции степень функционального восстановления у крыс опытной группы была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у крыс контрольной группы.

в поперечном сечении спинного мозга. В качестве нормы исследовали 10 интактных крыс.

Статистический анализ: для показателей рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$); статистическую значимость различий определяли парным двухвыборочным t-тестом.

На 5 неделе значения показателей восстановления функций крыс опытной группы были выше аналогичных показателей крыс контрольной группы, однако достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,15$).

С 6 недели наблюдений выявлена статистически значимая разница ($p < 0,05$) между достигнутым уровнем восстановления функций тазовых конечностей у крыс сравниваемых групп, которая сохранялась до конца эксперимента.

Морфологическое исследование показало, что в контрольной и опытной группе через 5 суток эксперимента спинной мозг в поперечном сечении на уровне травмы деформирован, выглядит слегка сплюснутым, отечным. Твердая мозговая оболочка сохраняет целостность. В части задних спинномозговых артерий и вен выявляются разрывы сосудистых стенок. Нейроны единичны (рис. 2, а, г), плотность волокон белого вещества снижена, большинство аксонов отечные, часть окружена вакуоленодобными структурами, миелиновые оболочки истончены, слабо окрашены (рис. 2, б, в, д, е).

Через 15 суток в обеих группах на уровне контузии в спинном мозге обнаруживаются кисты, не имеющие четких границ, тканевой детрит, глиоз (рис. 2, а, д). Центральный канал сохраняется, наблюдается избыточное количество микрососудов, часто присутствуют картины диапедезных кровоизлияний. Просветы задних и передних спинномозговых артерий и вен расширены, у части животных заполнены эритроцитами. Деструктивные изменения охватывают как серое, так и белое вещество спинного мозга. В белом веществе обнаруживаются преимущественно продукты распада миелинизированных волокон и немногочисленные сохранившиеся волокна с признаками демиелинизации, аксональной и валлеровской дегенерации, лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки и клетки гиперплазированной глии. В сером веществе немногочисленные нейроны демонстрируют картины гиперхроматоза либо хроматолиза, нейронофагии, встречаются – «тени».

Через 30 суток эксперимента морфологическая картина в обеих группах также схожа. В контрольной группе центральный канал не обнаруживается ни в одном образце спинного мозга, в опытной группе – сохраняется у части животных, имеет облитерированный просвет. Спинномозговые артерии и вены остаются расширенными и полнокровными, сосудистые стенки гипертрофированными. В тотальных поперечных и продольных парафиновых препаратах обнаруживаются более крупные и более четко визуализирующиеся, чем через 15 суток эксперимента, кистозоподобные полости (рис. 3, б, е). В отдельных полостях начинают формироваться стенки, отграничивающие их от окружающей тканей. Некробиотические изменения серого и белого вещества прогрессируют. Миелинизированные волокна и нейроны единичны.

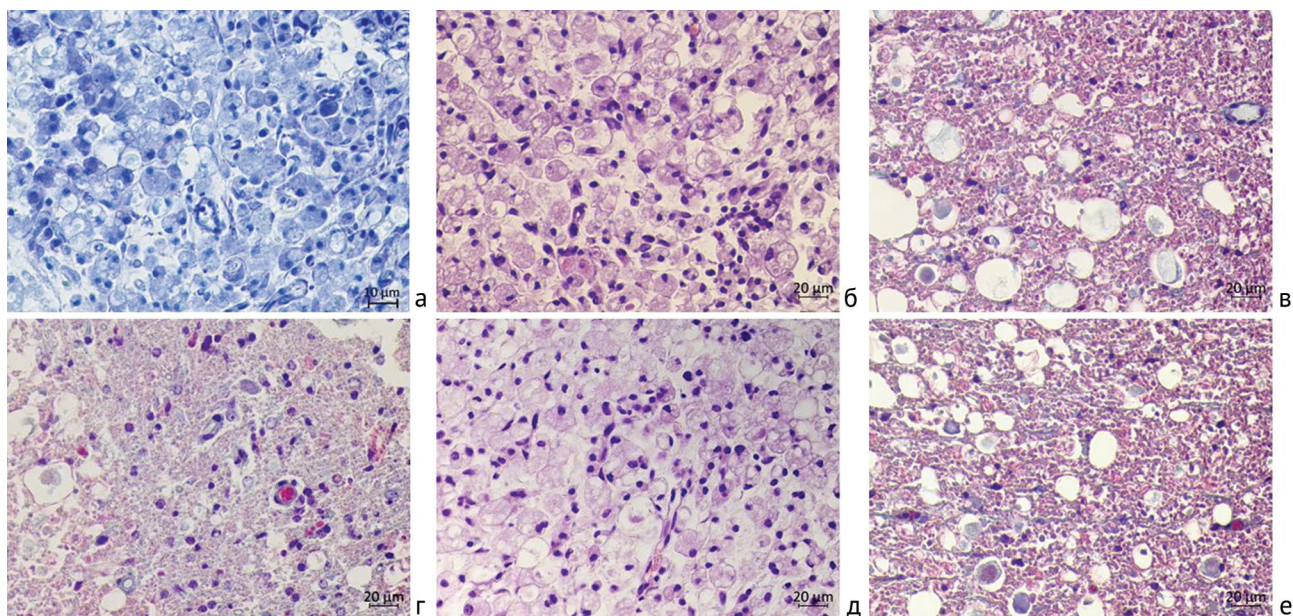


Рис. 2. Фрагменты поперечных парафиновых срезов спинного мозга крыс на уровне Th₇. Серое вещество, задние рога: а – контрольная, г – опытная группа. Клиновидный пучок Бурдаха: б – контрольная, д – опытная группа. Боковые столбы: в – контрольная, е – опытная группа. Окраска по Нисслю (а), гематоксилином и эозином (б, д), по Массону (в, г, е), об. 40, ок. 10

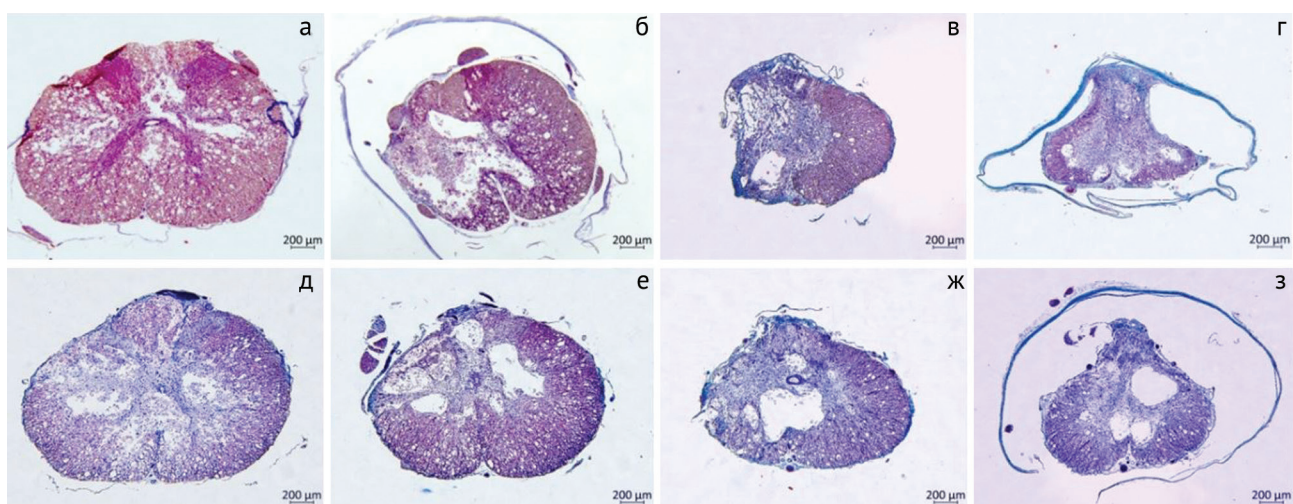


Рис. 3. Тотальные поперечные парафиновые срезы спинного мозга крыс на уровне Th₇ контрольной группы через: а – 15, б – 30, в – 60, г – 90 суток эксперимента и опытной группы через: д – 15, е – 30, ж – 60, з – 90 суток эксперимента. Окраска по Массону, об. 4, ок. 10

Через 60 и 90 суток эксперимента в обеих группах наблюдается схожая морфологическая картина. Выявляются признаки выраженной сирингомиелии: видны четкие сформировавшиеся крупные одно-, двух- и многокамерные кистозоподобные полости (рис. 4, в, г, ж, з), стенки которых четкие, образованы эпэндимоподобными клетками. Кисты локализуются преимущественно в сером веществе. В контрольной группе центральный канал не прослеживается, в опытной группе через 60 суток у части животных он сохраняется, через 90 суток у большинства не обнаруживается. Сохраняется артерио-венозный застой – просветы спинномозговых артерий и вен в образцах обеих групп расширены и у большинства полнокровны, стенки гипертрофированы. В белом веществе на фоне продолжающихся деструктивных процессов обнаруживаются регенерирующие мие-

линизирующиеся аксоны (рис. 4, а, б, г, д). В сером веществе на уровне контузии нейроны единичны либо не обнаруживаются (рис. 4, в, е).

Количественные исследования показали, что вследствие контузионной травмы в обеих группах происходит постепенное уменьшение площади поперечного сечения спинного мозга, которое через 30 суток становится более выраженным ($p < 0,05$) в контрольной группе (табл. 1). Через 90 суток разница по площадям усиливается между группами практически на треть (табл. 1).

Суммарная площадь кистозных полостей через 90 суток не отличается между группами, но, учитывая возникшую разницу в площадях поперечного сечения спинного мозга, сирингомиелия более выражена в контрольной группе и занимает 16 % площади, в опытной – 14 % (табл. 2).

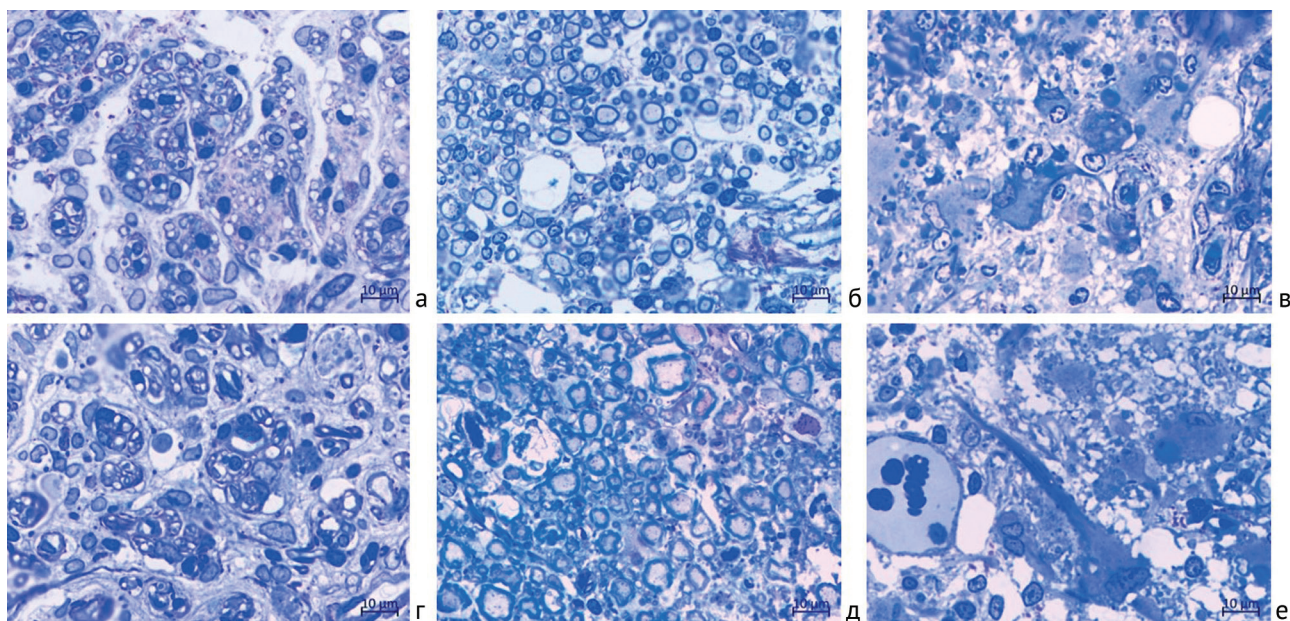


Рис. 4. Фрагменты тотальных полутонких срезов спинного мозга крыс на уровне Th₆. Клиновидный пучок Бурдаха: а – контрольная, г – опытная группа. Белое вещество, боковые столбы: б – контрольная, д – опытная группа. Серое вещество, передние рога: в – контрольная, е – опытная группа. Окраска метиленовым синим и основным фуксином, об. 100, ок. 10

Таблица 1

Площадь поперечного сечения спинного мозга (medulla spinalis) – A_{ms}

Срок опыта (сутки)	A_{ms} (10^5 мкм ²) ($M \pm \sigma$)				
	Контрольная группа (к)	Опытная группа (о)	$\Delta A_{ms} kn / \Delta A_{ms} n$	$\Delta A_{ms} ko / \Delta A_{ms} o$	$\Delta A_{ms} ko / \Delta A_{ms} n$
15	2891 ± 37	2895 ± 17	-22,18 *	-22,07 *	-0,14 %
30	2005 ± 16	2281 ± 24	-46,03 *	-38,60 *	-12,10 %
60	1284 ± 79	1645 ± 17	-65,44 *	-55,72 *	-21,95 %
90	1145 ± 35	1616 ± 215	-69,18 *	-56,50 *	-29,15 %

$\Delta A_{ms} kn / \Delta A_{ms} n$ – разница (в %) между площадью поперечного сечения спинного мозга крыс контрольной и интактной группы (норма – n , A_{ms} составила 3715 ± 76 мкм²); $\Delta A_{ms} op / \Delta A_{ms} n$ – разница между площадью спинного мозга крыс опытной и интактной группы, $\Delta A_{ms} ko / \Delta A_{ms} o$ – разница между площадью спинного мозга контрольной и опытной групп; * – разница достоверна по результатам парного двухвыборочного t-теста при $p < 0,05$

Таблица 2

Суммарная площадь кистозных полостей (сирингомиелии, A_s) в поперечном сечении спинного мозга (A_{ms})

Срок опыта (сутки)	A_s (10^3 мкм ²) ($M \pm \sigma$)			
	Контрольная группа (к)	$A_s k / A_{ms} k$ (%)	Опытная группа (о)	$A_s o / A_{ms} o$ (%)
60	253 ± 86	19,39	315 ± 25	19,99
90	199 ± 87	16,27	200 ± 91	14,09

$A_s k / A_{ms} k$ – доля площади сирингомиелии в поперечном сечении спинного мозга крыс контрольной группы, $A_s o / A_{ms} o$ – опытной группы (в %)

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты тестирования, полученные в ходе восстановления локомоторных функций тазовых конечностей у крыс контрольной группы, были идентичны данным, наблюдаемым разработчиками Шкалы оценки подвижности ВВВ в группах животных со средней степенью тяжести поражения спинного мозга [18]. У животных опытной группы аналогичные показатели имели достоверные отличия.

Сравнительный анализ уровня восстановления двигательной активности крыс обеих групп показал более высокую оценку поведенческих характеристик у животных опытной группы, у которых применяли гель «Антиадгезин»®.

Морфологическое исследование выявило характерные для контузионной травмы патоморфологические изменения спинного мозга [23, 24], идентичные для

обеих групп. Через 5–15 суток после травмы в параконтузионной области вследствие механической травмы и микроциркуляторных расстройств наблюдались размягчение и некроз нервной ткани с образованием тканевого и клеточного детрита серого и белого вещества, формирование мелких кист. Через 30 суток картина усугублялась развитием сирингомиелии с формированием крупных кистозоподобных полостей, прогрессированием процессов деструкции серого и белого вещества на фоне нарушения микроциркуляторных процессов, а в контрольной группе – ликворообмена вследствие деструкции центрального канала. Через 60 и 90 суток гемодинамические расстройства сохранялись, нарушение ликворообмена в контрольной группе сохранялось, а также наблюдалось у отдельных животных опытной группы, сирингомиелия

усиливалась, нейроны были единичны, а в белом веществе начинались регенераторные процессы – обнаруживались мелкие регенерирующие, миелинизирующиеся аксоны.

Отсутствие воспалительных реакций спинного мозга в зоне контакта с противоспаечным гиалуроносодержащим рассасывающимся гелем «Антиадгезин»[®], более высокая степень восстановления локомоторной активности у крыс опытной группы вследствие менее выраженных сирингомиелии и уменьшения поперечного сечения нервных стволов на уровне травмы, указы-

вают на возможность применения данного препарата при контузионных повреждениях спинного мозга с вероятностью улучшения регресса неврологического дефицита.

Полученные результаты открывают перспективу дальнейших экспериментов по тестированию возможности локальной доставки гелем «Антиадгезин»[®] лекарственных препаратов и клеток в ткани спинного мозга после контузионной травмы с целью оптимизации использования данного геля с получением возможного положительного эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение противоспаечного гиалуроносодержащего рассасывающегося геля после моделирования контузионной травмы спинного мозга средней степени тяжести у крыс не вызывает существенных изменений течения послеоперационного периода и местных инфекционно-воспалительных ос-

ложнений, не оказывает негативного влияния на функциональные результаты и морфологические характеристики спинного мозга, что указывает на возможность его использования в качестве носителя композиции веществ метаболического и нейропротекторного действия для трансдуральной доставки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hydrogels for neuroprotection and functional rewiring: a new era for brain engineering / R. Fernandez-Serra, R. Gallego, P. Lozano, D. González-Nieto // *Neural Regen. Res.* 2020. Vol. 15, No 5. P. 783-789. DOI: 10.4103/1673-5374.268891.
2. Struzyna L.A., Katiyar K., Cullen D.K. Living scaffolds for neuroregeneration // *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* 2014. Vol. 18, No 6. P. 308-318. DOI: 10.1016/j.cossms.2014.07.004.
3. Hydrogel-assisted neuroregeneration approaches towards brain injury therapy: A state-of-the-art review / V.A. Kornev, E.A. Grebenik, A.B. Solovieva, R.I. Dmitriev, P.S. Timashev // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2018. Vol. 16. P. 488-502. DOI: 10.1016/j.csbj.2018.10.011.
4. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults / S.F. Sorrells, M.F. Paredes, A. Cebrian-Silla, K. Sandoval, D. Qi, K.W. Kelley, D. James, S. Mayer, J. Chang, K.I. Auguste, E.F. Chang, A.J. Gutierrez, A.R. Kriegstein, G.W. Mathern, M.C. Oldham, E.J. Huang, J.M. Garcia-Verdugo, Z. Yang, A. Alvarez-Buylla // *Nature*. 2018. Vol. 555, No 7696. P. 377-381. DOI: 10.1038/nature25975.
5. The Application of Hydrogels Based on Natural Polymers for Tissue Engineering / Y.D. Taghipour, V.R. Hokmabad, A.R. Del Bakhshayesh, N. Asadi, R. Salehi, H.T. Nasrabadi // *Curr. Med. Chem.* 2020. Vol. 27, No 16. P. 2658-2680. DOI: 10.2174/0929867326666190711103956.
6. 3D neural tissue models: From spheroids to bioprinting / P. Zhuang, A.X. Sun, J. An, C.K. Chua, S.Y. Chew // *Biomaterials*. 2018. Vol. 154. P. 113-133. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.10.002.
7. Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications / M.C. Catoira, L. Fusaro, D. Di Francesco, M. Ramella, F. Boccafroschi // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2019. Vol. 30, No 10. P. 115. DOI: 10.1007/s10856-019-6318-7.
8. Carballo-Molina O.A., Velasco I. Hydrogels as scaffolds and delivery systems to enhance axonal regeneration after injuries // *Front. Cell. Neurosci.* 2015. Vol. 9. P. 13. DOI: 10.3389/fncel.2015.00013.
9. Kubinová Š. Biomaterials and Magnetic Stem Cell Delivery in the Treatment of Spinal Cord Injury // *Neurochem. Res.* 2020. Vol. 45, No 1. P. 171-179. DOI: 10.1007/s11064-019-02808-2.
10. Photosensitive Hydrogel Creates Favorable Biologic Niches to Promote Spinal Cord Injury Repair / Z. Cai, Y. Gan, C. Bao, W. Wu, X. Wang, Z. Zhang, Q. Zhou, Q. Lin, Y. Yang, L. Zhu // *Adv. Healthc. Mater.* 2019. Vol. 8, No 13. e1900013. DOI: 10.1002/adhm.201900013.
11. Alginate Hydrogels as Scaffolds and Delivery Systems to Repair the Damaged Spinal Cord / S. Grijalvo, M. Nieto-Díaz, R.M. Maza, R. Eritja, D.D. Díaz // *Biotechnol. J.* 2019. Vol. 14, No 12. e1900275. DOI: 10.1002/biot.201900275.
12. Soft Conducting Polymer Hydrogels Cross-Linked and Doped by Tannic Acid for Spinal Cord Injury Repair / L. Zhou, L. Fan, X. Yi, Z. Zhou, C. Liu, R. Fu, C. Dai, Z. Wang, X. Chen, P. Yu, D. Chen, G. Tan, Q. Wang, C. Ning // *ACS Nano*. 2018. Vol. 12, No 11. P. 10957-10967. DOI: 10.1021/acsnano.8b04609.
13. Liu S., Blesch A. Targeted tissue engineering: hydrogels with linear capillary channels for axonal regeneration after spinal cord injury // *Neural Regen. Res.* 2018. Vol. 13, No 4. P. 641-642. DOI: 10.4103/1673-5374.230286.
14. Kumar P. Future biomaterials for enhanced cell-substrate communication in spinal cord injury intervention // *Future Sci. OA*. 2017. Vol. 4, No 2. FSO268. DOI: 10.4155/fsoa-2017-0130.
15. Животенко А.П., Кошкарева З.В., Сорокиных В.А. Профилактика послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: современное состояние вопроса // *Хирургия позвоночника*. 2019. Т. 16, № 3. С. 74-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2019.3.74-81>.
16. Противоспаечный гель «Антиадгезин» при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника / В.В. Швец, С.В. Колесов, И.Н. Карпов, А.А. Пантелеев, И.В. Скорина, Д.С. Горбатюк // *Хирургия позвоночника*. 2018. Т. 15, № 2. С. 39-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2018.2.39-50>.
17. Кубрак Н.В., Краснов В.В. Осложнения после моделирования контузионной травмы спинного мозга у крыс // *Успехи современного естествознания*. 2015. № 9-3. С. 439-441.
18. 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, No 1. P. 1-21. DOI: 10.1089/neu.1995.12.1.
19. Experimental modeling of spinal cord injury: characterization of a force-defined injury device / S.W. Scheff, A.G. Rabchevsky, I. Fugaccia, J.A. Main, J.E. Lumpkin Jr. // *J. Neurotrauma*. 2003. Vol. 20, No 2. P. 179-193. DOI: 10.1089/08977150360547099.
20. Inman D.M., Steward O. Ascending sensory, but not other long-tract axons, regenerate into the connective tissue matrix that forms at the site of a spinal cord injury in mice // *J. Comp. Neurol.* 2003. Vol. 462, No 4. P. 431-449. DOI: 10.1002/cne.10768.
21. Spinal cord injury experimental model and motion evaluation protocol in Wistar rats / G.B. dos Santos, A.F. Cristante, R. Marcon, F.I. de Souza, T.E.P. de Barros Filho, M.L. Damasceno // *Acta Ortop. Bras.* 2011. Vol. 19, No 2. P. 87-91. DOI: 10.1590/S1413-78522011000200005.

22. Набор страниц бланка для анализа выраженности неврологического дефицита у животных после травмы спинного мозга : пат. 112738 Рос. Федерация ; МКПО 19-08 / Кубрак Н.В., Краснов В.В.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. № 2018500165 ; заявл. 16.01.2018 ; опубл. 25.12.2018, Бюл. № 1.
23. Динамика морфологических изменений спинного мозга крысы после контузионной травмы различной степени тяжести / Г.А. Масгутова, Ю.А. Чельшев, А.В. Жарков, С.В. Лебедев, В.П. Чехонин // Морфологические ведомости. 2008. № 1-2. С. 80-83.
24. A consistent, quantifiable, and graded rat lumbosacral spinal cord injury model / J. Wen, D. Sun, J. Tan, W. Young // J. Neurotrauma. 2015. Vol. 32, No 12. P. 875-892. DOI: 10.1089/neu.2013.3321.

Статья поступила в редакцию 31.08.2020; одобрена после рецензирования 12.10.2020; принята к публикации 19.10.2021.

The article was submitted 31.08.2020; approved after reviewing 12.10.2020; accepted for publication 19.10.2021.

Сведения об авторах:

1. Надежда Владимировна Кубрак – kubrak2@mail.ru;
2. Татьяна Николаевна Варсегова – кандидат биологических наук, varstn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5430-2045>;
3. Виталий Викторович Краснов – доктор биологических наук, v.v.krasnov@mail.ru;
4. Сергей Олегович Рябых – доктор медицинских наук, rso_@mail.ru.

Information about the authors:

1. Nadezhda V. Kubrak – kubrak2@mail.ru;
2. Tatyana N. Varsegova – Candidate of Biological Sciences, varstn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5430-2045>;
3. Vitaliy V. Krasnov – Doctor of Biological Sciences, v.v.krasnov@mail.ru;
4. Sergey O. Ryabykh – Doctor of Medical Sciences, rso_@mail.ru.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований в рамках программы НИР государственного задания 2018-2020 гг. ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.