

Оглядова стаття = Review article

УДК 616.833.2-089:616.832-001-06

Ямінський Ю.Я.

Формування обхідних шляхів спинномозкової іннервації у хворих з приводу наслідків травматичного ушкодження спинного мозку

Відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 16.02.15.
Прийнята до публікації 12.05.15.

Адреса для листування:

Ямінський Юрій Ярославович,
Відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050,
e-mail: yaminski@ukr.net

Проаналізовані дані літератури щодо оперативного формування обхідних шляхів спинномозкової іннервації у хворих з приводу наслідків травматичного ушкодження спинного мозку та корінців кінського хвоста. На підставі аналізу результатів експериментальних досліджень визначене патофізіологічне обґрунтування застосування цього методу відновного хірургічного лікування. Представлені результати експериментальних і клінічних досліджень щодо застосування методів формування обхідних шляхів спинномозкової іннервації та визначені перспективи розвитку таких втручань.

Ключові слова: травма спинного мозку; відновне лікування; обхідні анастомози.

Укр. нейрохірург. журн. — 2015. — №3. — С.5-10.

Iuri Iaminskyi

Spinal cord bypass surgery in patients with the consequences of spinal cord injury

Restorative Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine

Received, February 16, 2015.
Accepted, May 12, 2015.

Address for correspondence:

Iuri Iaminskyi, Restorative Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Mayborody St, Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: yaminski@ukr.net

In the present study, author analyzes literature data that is devoted to spinal cord bypass surgery as a new method of restorative treatment of patients with the consequences of spinal cord injury. On the basis of experimental researches results author gave a pathophysiological reasoning of different methods of spinal cord bypass surgery. The article includes the results of experimental and clinical spinal cord bypass surgery researches and new prospects of this methods of surgical treatment developing.

Key words: spinal cord injury; restorative surgery; bypass surgery.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2015;(3):5-10.

Проблема відновлення неврологічних функцій у хворих з наслідками травматичного ушкодження спинного мозку є однією з найскладніших в сучасній нейрохірургії. Відновленню провідності перешкоджають рубцеве або кістозне переродження спинного мозку в зоні травми, порушення кровопостачання ушкодженої ділянки, виснаження нейротрофічних чинників, демієлінізація аксонів.

Хірургічні втручання, спрямовані на відновлення втрачених неврологічних функцій у хворих з наслідками спінальної травми, поділяють на дві великі групи: операції, спрямовані на покращення провідності ушкодженої ділянки спинного мозку, та операції з формування обхідних шляхів спинномозкової іннервації. До першої групи належать різноманітні трансплантаційні методики: трансплантація нервових клітин [1–3], нейролемоцитів [4], активованих макрофагів [5, 6], ольфакторних клітин [7–9], імплантація біорезорбтивних матеріалів [10–13] для відновлення анатомічної цілісності та функцій спинного мозку після його повного ушкодження. Більшість цих методик застосовують у гострому періоді травматичної хвороби спинного мозку, вони спрямовані на зменшення негативного впливу вторинних патогенетичних чинників в зоні ушкодження. Хороші результати щодо відновлення провідності ушкодженої ділянки спинного мозку у хворих за часткового його ушкодження досягнуті при застосуванні епідуральної електростимуляції [14–17].

Іншим шляхом відновлення неврологічних функцій у хворих за повного ушкодження спинного мозку є формування обхідних шляхів спинномозкової іннервації. В цю групу включені операції з формування інтеркостоломбарних, інтеркостосакральних та інтеркостоспінальних анастомозів. Формування обхідних шляхів спинномозкової іннервації ґрунтується на пластичності центральної нервової системи; здатності неушкоджених нейронів перебирати на себе функцію ушкоджених [18, 19].

Проведений аналіз даних літератури щодо патогенетичного обґрунтування результатів експериментального та клінічного застосування таких хірургічних втручань.

Результати експериментальних досліджень з формування обхідних шляхів спинномозкової іннервації. Вперше операція з формування обхідних спінальних анастомозів виконана Кавільтоном у 1905 р. [10]. Автор в експерименті на великих ссавцях за повного ушкодження спинного мозку на рівні S₁ сегмента зшив поперекові і крижові нерви, завдяки чому досяг відновлення функції сечового міхура і прямої кишки.

R. Vialle та співавтори [20] в експерименті на вівцях після гемісекції спинного мозку формували інтеркостоломбарні анастомози. Виділяли міжреброві нерви на довжину, достатню для їх вільного зшивання з пересіченими L_{III} та L_{IV} вентральними корінцями. Через 6 міс після операції за даними гістологічного дослідження L_{III} та L_{IV} корінців виявлені численні

мієлінізовані регенеруючі аксони. Це свідчило про можливість регенерації спінальних аксонів через обхідні анастомози у великих ссавців. В експерименті на вівцях з формуванням інтеркостальюбарних анастомозів досягнуті хороші результати щодо відновлення рухів в задніх кінцівках, що підтверджене результатами електрофізіологічних досліджень [21].

Китайські вчені Н. Lin і співавтори [22] в експерименті на щурах здійснили хірургічну реконструкцію аферентних та еферентних шляхів, що іннервують сечовий міхур. Після гемісекції спинного мозку на рівні S_1 сегмента формували мікроанастомоз між L_v та S_{II} вентральними корінцями інтрадурально та між L_v та S_{II} дорзальними корінцями екстрадурально. Для оцінки ступеня відновлення функції сечового міхура реєстрували зміни внутрішньоміхурового тиску у відповідь на електростимуляцію L_v корінця. За результатами електрофізіологічних досліджень відзначене підвищення внутрішньоміхурового тиску у відповідь на стимуляцію L_v корінця, за даними гістологічного дослідження, регенеруючі мієлінізовані аксони пересікали зону мікроанастомозу і продовжували рости. В дистальних відділах корінців-реципієнтів виявлений колатеральний спраунг.

Перше повідомлення про відновлення функції сечового міхура у хворих за повного ушкодження конусу спинного мозку з'явилося у 1912 р. [23]. Автори сформували екстрадуральні анастомози між L_1-L_{II} та $S_{III}-S_{IV}$ спінальними нервами у 2 хворих і досягли часткового відновлення контролю за функцією сечового міхура. Проте, це повідомлення було поодиноким, такі хірургічні втручання не набули широкого використання. У 1967 р. С.А. Carlsson, Т. Sundin [23] узагальнили результати формування обхідних анастомозів у дітей, оперованих з приводу мієломенінгоцеле. В усіх пацієнтів вдалося відновити функцію сечовипускання.

У теперішній час, на тлі розширення можливостей мікрохірургії, ідея формування обхідних анастомозів спинномозкової іннервації здобула практичне втілення [24, 25]. А. Livshits та співавтори [26] виконали операцію невротизації сакральних корінців міжребровими нервами. Використання як невротизаторів міжребрових нервів обґрунтоване тим, що вони містять як рухові, так і чутливі волокна, їх досить легко виділити в міжребровому просторі, вони мають достатню довжину ($T_{IX}-T_{XII}$ нервів у середньому 16,5 см) [27]. Автори виконували ламінектомію $T_{XI}-L_{III}$ хребців, виділяли T_{XI} та T_{XII} міжреброві нерви і здійснювали їх невроліз на ділянці довжиною до 20 см. Корінці S_{II} та S_{III} відсікали якомога проксимальніше і здійснювали їх невротизацію з використанням міжребрових нервів. Результати операції оцінювали через 18 міс. В усіх хворих відновлено функцію сечового міхура. За результатами уродинамічних досліджень відзначене відновлення скоротливої та накопичувальної функцій сечового міхура та відновлення його центральної іннервації.

Хороші результати щодо відновлення функції сечового міхура при здійсненні невротизації з використанням сакральних корінців міжребрових нервів у потерпілих з наслідками травматичного ушкодження конусу спинного мозку отримали й інші хірурги [28, 29], це сприяло подальшому впровадженню цього методу лікування в практику нейрохірургічних клінік світу.

Перші операції з формування обхідних шляхів спинномозкової іннервації для відновлення рухів в нижніх кінцівках у хворих за повного ушкодження спинного мозку також дали обнадійливі результати [25, 30]. Операції з формування інтеркостальюбарних анастомозів поділяють на 2 групи: формування анастомозів між нервом і корінцем інтрадурально та зшивання нерва з пучком поперекового сплетення екстрадурально [25, 29]. Більш поширені операції з формування інтрадуральних анастомозів, оскільки другий тип більш травматичний та трудомісткий [31]. S. Zhang і співавтори [32] у 23 пацієнтів за повного ушкодження спинного мозку на рівні $T_{IX}-T_{XII}$ хребців виконали операцію з формування інтеркостальюбарних анастомозів. Міжреброві нерви $T_{IX}-T_{XI}$ виділяли дистально до передньої пахвової лінії (на цьому рівні нерв ділиться на шкірну і м'язову гілки і значно стоншується) і відсікали. Відсічені міжреброві нерви переводили субдурально. Нижче місця травми корінці L_1-L_{IV} відсікали від спинного мозку. Міжреброві нерви зшивали з корінцями фасцикулярним швом з застосуванням мікрохірургічної техніки. Через 18 міс після операції у 18 хворих відновились рухи в нижніх кінцівках, хворі могли ходити з використанням допоміжних пристроїв. У 21 хворого частково відновилась чутливість в зоні іннервації L_1-L_{IV} корінців.

K.R. Dai та співавтори [33] виконали 11 операцій з формування інтеркостальюбарних анастомозів екстрадурально. З використанням тораколюбарного доступу виділяли міжреброві нерви з одного боку і пересікали їх. Очеревину відділяли медіально і кпереду, що забезпечувало екстраперитонеальний доступ до передньо-бічної поверхні хребта. Виділяли і відсікали $L_{II}-L_{IV}$ корінці дистальніше місця їх виходу з міжхребцевого отвору. З застосуванням мікрохірургічної техніки накладали мікроанастомоз між міжребровими нервами і корінцями поперекового потовщення. Результати лікування оцінювали у строки від 6 міс до 2 років з застосуванням клінічних та електрофізіологічних методів дослідження. За даними електронейроміографії в усіх хворих були зареєстровані викликані м'язові потенціали, що свідчило про функціонування обхідних анастомозів. Проте, лише у 3 хворих сила відновлених м'язів становила 3 бали, у решти — 1–2 бали, що не дозволяло відновити функцію ходьби навіть з застосуванням спеціальних пристроїв.

Одним з основних недоліків операцій формування анастомозів між корінцями поперекового потовщення та міжребровими нервами є те, що під час формування такого анастомозу аксон міжребрового нерва має подолати значну відстань від місця анастомозу до відповідного м'яза, минаючи мотонейрон поперекового потовщення [34]. Ця відстань може становити від 60 до 120 см, отже, якщо за 1 добу аксон долає 1 мм, щоб досягти цільної зони, потрібно 600–1200 діб.

Іншим методом формування обхідних шляхів спинномозкової іннервації є імплантація міжребрових нервів вище місця ушкодження спинного мозку в його дистальну куксу [34, 35]. Таким чином, вдається зменшити дистанцію між аксоном, що росте, та клітиною-мішенню до кількох сантиметрів. Такими клітинами є нейрони передніх і задніх рогів спинного мозку. Патологічним підґрунтям для застосування таких експериментальних хірургічних втручань є результати експериментальних досліджень

з імплантації в спинний мозок стовбурів плечового сплетення після їх авульсії [36–38]. В експерименті доведено, що імплантати периферичних нервів у спинному мозку не тільки створюють сприятливе оточення для регенерації спінальних аксонів, а й спрямовують ці аксони до специфічних «мішеней», зокрема, периферичних нервів, м'язів або спінальних нейронів каудальніше місця ушкодження спинного мозку [37]. В експерименті на приматах встановлено [36], що після імплантації корінця в спинний мозок мотонейрони різних зон передніх рогів спинного мозку спрямовують свої відростки в цей імплантат, аксони врастають в нього і продовжують рости далі, достигаючи до органів-мішеней. Причому, можливе проростання в імплантат антагоністичних аксонів (наприклад, аксони, що йдуть до двоголового і триголового м'язів плеча). Таким чином, можливий «неправильний» ріст аксонів, що зумовлює некоординоване скорочення м'язів. Через певний час ці рухи стають координованими внаслідок втрати м'язами невідповідної протекції, з одного боку, і пластичності ЦНС, з іншого [37, 38]. Наведені результати свідчать про можливість вrostання спінальних аксонів в імплантований периферичний нерв з подальшою реіннервацією відповідних м'язів.

Щодо росту аксонів периферичних нервів у спинний мозок, очевидно, проблемою є те, що продукти розпаду мієліну справляють інгібіторний вплив на ріст аксонів. За результатами експериментальних досліджень встановлена обернено-пропорційна залежність між кількістю мієліну і рівнем білка росту (GAP-43). При додаванні до суспензії нейронів ЦНС, що активно росли в живильному середовищі, олігодендроцитів (які виробляють мієлін) повністю припинявся ріст аксонів [39]. Результати цього експерименту корелюють з даними інших дослідників [39, 40], які виявили, що нейрони, пересажені в пошкоджений спинний мозок, росли тільки в сіру речовину і обминали білу. Це свідчить про наявність в білій речовині факторів, що інгібують ріст аксонів. Тканина спинного мозку ембріона і тварин у ранньому постнатальному періоді бідна на мієлін і має високу здатність до регенерації після пошкодження [40]. В експерименті доведено, що одномоментний контакт аксону, що росте, з оболонкою олігодендроцита зумовлює припинення росту аксона протягом кількох годин. Інгібіторний ефект має лише мієлін, вироблений олігодендроцитами (так званий «центральный» мієлін). Периферичний мієлін, вироблений нейролемоцитами, навпаки, сприяє регенерації аксонів центральних нейронів. Встановлено відмінність між центральними та периферичними аксонами. В експерименті на щурах [35] доведено, що при імплантації міжребрового нерва в спинний мозок каудальніше місця його ушкодження аксони периферичного нерва досягають клітин-мішеней в передніх і задніх рогах спинного мозку і формують синапси, що виявлене при холінергічному маркуванні. При цьому рухові аксони утворюють синапси лише з мотонейронами передніх рогів та проміжними мотонейронами. Через кілька тижнів після імплантації міжребрових нервів при їх електричній стимуляції спостерігали постсинаптичну відповідь спинного мозку у вигляді викликаних м'язових потенціалів та рухів задніх кінцівок.

Подібні результати отримані в експерименті на котках, яким після ушкодження спинного мозку імплантували міжреброві нерви в дистальну кусу [34, 35].

Через 8 міс після операції у котів частково відновились рухи в нижніх кінцівках, за даними електрофізіологічного дослідження підтверджено функціональну здатність обхідних спінальних анастомозів.

Яким же чином вдається відновити рухи в паретично-змінених кінцівках при імплантації міжребрових нервів нижче місця ушкодження спинного мозку? Оскільки міжребровий нерв є змішаним і лише 45% його аксонів рухові [41], імплантація навіть 4–6 нервів не може компенсувати і 10–15% втрачених пірамідних шляхів [41]. Більшість дослідників [40–42] дотримуються гіпотези, що після травми спинного мозку нижче рівня ушкодження зберігаються сегментарні та міжсегментарні зв'язки. Відсутність супраспінальних впливів зумовлює хаотичну роботу цих сегментів, що часто проявляється спастичністю та невропатичним больовим синдромом. Отже, після формування синапсів між аксонами, імплантованих міжребрових нервів і нейронами нижче місця ушкодження вплив коркових нейронів на сегментарні та міжсегментарні структури відновлюється. Цей вплив має модулюючу та інтегративну дію на зазначені структури і саме через такий механізм відбувається відновлення рухів.

Одним з важливих чинників, що впливають на результат операції імплантації міжребрових нервів в дистальну кусу спинного мозку, є місце та глибина імплантації нерва. На підставі аналізу результатів лабораторних досліджень [34] встановлено, що оптимальним місцем для імплантації нерва у людини є задньо-бічна щілина спинного мозку. Для найшвидшого досягнення аксонами імплантованого нерва передніх рогів спинного мозку його слід занурити на глибину 4 мм. Операцію виконують на рівні як шийного, так і поперекового потовщення спинного мозку. На шийному рівні як донор використовують додатковий нерв. Його виділяють до точки Ерба і відсікають. За результатами досліджень на трупах [34], максимальна довжина додаткового нерва, доступна для імплантації в спинний мозок, становить 15,85 см, в той же час, для досягнення рівня C_{IV} потрібно 4,7 см, C_V — 5,9 см, C_{VI} — 6,5 см, C_{VII} — 7,1 см, C_{VIII} — 7,8 см. За даними гістологічного дослідження додаткового нерва, з кожним сантиметром дистально зменшується кількість мієлінізованих аксонів: на рівні C_V їх було у середньому 1684, на рівні C_{VIII} — 1441.

Для реіннервації ділянки поперекового потовщення та конусу спинного мозку можливо використати міжреброві нерви. Імплантація міжребрових нервів в ділянку поперекового потовщення спинного мозку лімітується їх довжиною. За результатами досліджень на трупах встановлено, що максимальна довжина міжребрового нерва при його виділенні до задньої пахвової лінії становить у середньому 18 см [34, 43]. Щоб досягти зони поперекового потовщення T_{VI} довжина нерва має бути 19 см, T_{VII} — 14,5 см. Отже, використати метод формування інтеркосто-спінальних анастомозів можна лише у хворих за ушкодження спинного мозку каудальніше T_{VII} сегмента. Як і в додатковому нерві, кількість мієлінізованих аксонів зменшується від центру до периферії, тому, чим більша довжина нерва-донора, тим менша кількість аксонів для реіннервації спинного мозку. В проксимальній частині T_{VII} нерва міститься у середньому 2532 аксонів, в дистальній — 1290, для T_{VIII} нерва — відповідно 2387 і 1782, для T_{IX} — 2867 і 1548, для T_X — 3989 і 1334, для T_{XI} — 2240 і 1440, для T_{XII} — 2665 і 1685 [34, 43]. Таким чином, чим каудальніше рівень травми

спинного мозку, тим кращими є умови для формування обхідних спінальних анастомозів і вищими шанси на відновлення неврологічних функцій.

Сьогодні в літературі є повідомлення [34] про результати операції формування інтеркостоспінальних анастомозів у потерпілих з наслідками повного ушкодження спинного мозку. В цілому оперовані 60 хворих. Першу операцію з імплантації міжребрових нервів у спинний мозок виконав Freeman [33]. У потерпілого за повного ножового ушкодження спинного мозку на рівні T_x хребця у гострому періоді травми виконана операція імплантації T_{VIII} і T_{IX} міжребрових нервів в дистальну куксу спинного мозку. Через 1 рік після операції хворий помер від причин, не пов'язаних з хірургічним втручанням, за даними патологоанатомічного дослідження встановлено, що міжреброві нерви регенерували в спинний мозок. На жаль, повністю оцінити функціональний результат операції не вдалося. В подальших дослідженнях [30, 31] вдалося досягти функціонального результату при імплантації міжребрових нервів в ділянку поперекового потовщення або конусу спинного мозку. J. Oppenheim і співавтори [44] застосували подібну операцію у потерпілого за повного ушкодження спинного мозку на рівні T_{XII} хребця у гострому періоді травми. Після усунення компресії та стабілізації хребта з обох боків виділені T_{XI} корінці і, після здійснення костотрансверзектомії — відповідні міжреброві нерви, які пересічені, переведені в хребтовий канал, занурені під тверду оболонку спинного мозку і далі — в дистальну куксу спинного мозку. Через 10 міс після операції у хворого відновилась чутливість в зоні іннервації L_1-L_{IV} корінців, приведення стегна і розгинання в колінному суглобі силою 2 бали. Спочатку рухи в нижніх кінцівках відбувались в такт з диханням, згодом вони стали вольовими і втратили зв'язок з дихальними рухами. S. Zhang [32] у 23 потерпілих за повного ушкодження спинного мозку у віддаленому періоді виконав операції формування інтеркостолумбарних анастомозів, відновлення рухів і чутливості досягнуте у 78% пацієнтів.

Наведені результати експериментальних і клінічних досліджень з формування обхідних шляхів спинномозкової іннервації свідчать, що цей метод лікування, незалежно від обраного способу формування обхідного анастомозу, забезпечує часткове відновлення втрачених неврологічних функцій. Це можливо, з одного боку, завдяки тому, що регенеруючі аксони можуть прорости через зону обхідного анастомозу і досягати таргетних зон у спинному мозку чи на рівні нервово-м'язових синапсів [34, 44–46]; з іншого боку, завдяки пластичності нервової системи, тобто, здатності мотонейронів спинного мозку перебирати на себе нові функції (мотонейрони грудних сегментів спинного мозку зумовлюють скорочення м'язів-випорожнювача сечового міхура у відповідь на розтягнення його стінки) [45]. Операції формування обхідних анастомозів спинномозкової іннервації не набули значного поширення через те, що результати відновлення рухів в нижніх кінцівках досить скромні за досить високої травматичності й трудомісткості. Перспективними напрямками розвитку відновних хірургічних втручань цього виду є застосування нових біоматеріалів, зокрема, для тубажу спінальних корінців, що дозволить зменшити травматичність операції і формувати імплантати

субдурально; клітинної та електростимуляційної терапії для покращення регенераторних процесів, вдосконалення реабілітаційних методик для більш повного використання пластичності нервової системи.

Отже, операції формування обхідних шляхів спинномозкової іннервації є перспективним напрямком відновного лікування потерпілих з наслідками травматичного ушкодження спинного мозку.

Список літератури

- Adami R. Stem cell transplantation in neurological diseases: improving effectiveness in animal models / R. Adami, G. Scesa, D. Bottai // *Front Cell Dev. Biol.* — 2014. — V.14. — P.2–17.
- Treatment of spinal cord injury: a review of engineering using neural and mesenchymal stem cells / M.M. Mortazavi, O.A. Harmon, N. Adeeb, A. Deep, R.S. Tubbs // *Clin. Anat.* — 2015. — V.28, N1. — P.37–44.
- Mothe A.J. Review of transplantation of neural stem/progenitor cells for spinal cord injury / A.J. Mothe, C.H. Tator // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2013. — V.31, N7. — P.701–713.
- Yune T.Y. Fluoxetine prevents oligodendrocyte cell death by inhibiting microglia activation after spinal cord injury / T.Y. Yune, J.Y. Lee, S. Kang // *J. Neurotrauma.* — 2015. — V.32(9). — P.633–644.
- Plemel J.R. Immune modulatory therapies for spinal cord injury — past, present and future / J.R. Plemel, V. Wee Yong, D.P. Stirling // *Exp. Neurol.* — 2014. — V.258. — P.91–104.
- Polymeric nanoparticle system to target activated microglia/macrophages in spinal cord injury / S. Papa, R. Ferrari, M. De Paola, F.J. Rossi, A. Mariani, I. Caron, E. Sammali, M. Peviani, V. Dell'Oro, C. Colombo, M. Morbidelli, G. Forloni, G. Perale, D. Moscatelli, P. Veglianesi // *J. Control Release.* — 2014. — V.174. — P.15–26.
- Ekberg J.A. Crucial roles for olfactory ensheathing cells and olfactory mucosal cells in the repair of damaged neural tracts / J.A. Ekberg, J.A. St. John // *Anat. Rec.* — 2014. — V.297, N1. — P.121–128.
- Unique in vivo properties of olfactory ensheathing cells that may contribute to neural repair and protection following spinal cord injury / J.D. Kocsis, K.L. Lankford, M. Sasaki, C. Radtke // *Neurosci. Lett.* — 2009. — V.456, N3. — P.137–142.
- Bone marrow for the treatment of spinal cord injury: mechanisms and clinical application / K.T. Wright, W. El Masri, A. Osman, J. Chowdhury, W.E. Johnson // *Stem Cells.* — 2011. — V.29, N2. — P.169–178.
- Цимбалюк В.І. Реконструктивно-відновна хірургія спинного мозку / В.І. Цимбалюк, Ю.Я. Ямінський. — К: Авіцена, 2009. — 247 с.
- Development of a sialic acid-containing hydrogel of poly[N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide]: characterization and implantation study / S. Woerly, S. Fort, I. Pignot-Paintrand, C. Cottet, C. Carcenac, M. Savasta // *Biomacromolecules.* — 2008. — V.9, N9. — P.2329–2337.
- Ультраструктурні особливості процесу організації в зоні травматичного ушкодження спинного мозку та в зоні імплантації синтетичного макропористого гелю / В.І. Цимбалюк, А.Т. Носов, В.М. Семенова, Ю.Я. Ямінський, В.В. Васлович, В.В. Медведєв // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2009. — №4. — С.51–56.
- Joosten E.A. Biodegradable biomatrices and bridging the injured spinal cord: the corticospinal tract as a proof of principle / E.A. Joosten // *Cell Tissue Res.* — 2012. — V.349, N1. — P.375–395.
- Цимбалюк В.І. Застосування методу епідуральної електростимуляції у відновному хірургічному лікуванні хворих з наслідками травматичного ушкодження шийних сегментів спинного мозку / В.І. Цимбалюк, Ю.Я. Ямінський // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2011. — №1. — С.36–43.
- Ямінський Ю.Я. Результати застосування епідуральної електростимуляції для лікування дисфункцій сечового міхура у хворих з наслідками травматичного ушкодження поперекових і сакральних сегментів спинного мозку / Ю.Я. Ямінський // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2012. — №1. — С.80–84.

16. Oakley J.C. Spinal cord stimulation: mechanisms of action / J.C. Oakley, J.P. Prager // *Spine*. — 2002. — V.27, N22. — P.2574–2583.
17. Oscillating field stimulation for complete spinal cord injury in humans: a Phase 1 trial / S. Shapiro, R. Borgens, R. Pascuzzi, K. Roos, M. Groff, S. Puryiness, RB Rogers, S. Hagy, P. Nelson // *J. Neurosurg. Spine*. — 2005. — V.2, N1. — P.3–10.
18. Cadotte D.W. Spinal cord injury: Visualizing plasticity and repair in the injured CNS / D.W. Cadotte, M.G. Fehlings // *Nat. Rev. Neurol.* — 2013. — V.9, N10. — P.546–547.
19. Reticulospinal plasticity after cervical spinal cord injury in the rat involves withdrawal of projections below the injury / N. Weishaupt, C. Hurd, D.Z. Wei, K. Fouad // *Exp. Neurol.* — 2013. — V.247. — P.241–249.
20. Motor and sensitive axonal regrowth after multiple intercosto-lumbar neurotizations in a sheep model / R. Vialle, C. Lacroix, I. Harding, M.C. Loureiro, M. Tadie // *Spinal Cord*. — 2010. —V.48, N5. — P.367–374.
21. Multiple lumbar roots neurotizations with the lower intercostal nerves. Preliminary clinical and electrophysiological results in a sheep model / R. Vialle, P. Lozeron, M.C. Loureiro, M. Tadie // *J. Surg. Res.* — 2008. — V.149, N2. — P.199–205.
22. Lin H. Bypassing spinal cord injury: surgical reconstruction of afferent and efferent pathways to the urinary bladder after conus medullaris injury in a rat model / H. Lin, C. Hou, X. Zhen // *J. Reconstr. Microsurg.* — 2008. — V.24, N8. — P.575–581.
23. Carlsson C.A. Forefront: preliminary report. Reconstruction of efferent pathways to the urinary bladder in a paraplegic child / C.A. Carlsson, T. Sundin // *Rev. Surg.* — 1967. — V.24, N1. — P.73–76.
24. The paraspinal splitting approach: a possible approach to perform multiple intercosto-lumbar neurotizations: an anatomic study / R. Vialle, I. Harding, S. Charosky, M. Tadie // *Spine*. — 2007. — V.32, N22. — P.631–634.
25. Restoration of stepping-forward and ambulatory function in patients with paraplegia: rerouting of vascularized intercostal nerves to lumbar nerve roots using selected interfascicular anastomosis / S. Zhang, L. Johnston, Z. Zhang, Y. Ma, Y. Hu, J. Wang, P. Huang, S. Wang // *Surg. Technol. Int.* — 2003. — V.11. — P.244–248.
26. Reinnervation of the neurogenic bladder in the late period of the spinal cord trauma / A. Livshits, A. Catz, Y. Folman, M. Witz, V. Livshits, A. Baskoy, R. Gepstein // *Spinal Cord*. — 2004. — V.42, N4. — P.211–217.
27. Reconstruction of reflex pathways to the atonic bladder after conus medullaris injury: preliminary clinical results / H. Lin, C.L. Hou, G. Zhong, Q. Xie, S. Wang // *Microsurgery*. — 2008. — V.28, N6. — P.429–435.
28. Voluntary micturition after intradural nerve anastomosis / K.D. Sievert, C.G. Xiao, J. Hennenlotter, J. Seibold, A.S. Merseburger, J. Kaminskie, U. Nagele, A. Stenzl // *Urologe A*. — 2005. — V.44, N7. — P.756–761.
29. Xiao C.G. Reinnervation for neurogenic bladder: historic review and introduction of a somatic-autonomic reflex pathway procedure for patients with spinal cord injury or spina bifida / C.G. Xiao // *Eur. Urol.* — 2006. — V.49, N1. — P.22–28.
30. von Wild K.R. Restoration of locomotion in paraplegics with aid of autologous bypass grafts for direct neurotizisation of muscles by upper motor neurons — the future: surgery of the spinal cord? / K.R. von Wild, G.A. Brunelli // *Acta Neurochir. Suppl.* — 2003. — V.87. — P.107–112.
31. Intradural repair of lumbar nerve roots for traumatic paraparesis leading to functional recovery / A. Sivaraman, F. Altaf, T. Carlstedt, H. Noordeen // *J. Spin. Disord. Tech.* — 2008. — V.21, N8. — P.553–556.
32. Zhang S. Restoration of function in complete spinal cord injury using peripheral nerve rerouting: a summary of procedures / S. Zhang, Y. Wang, L. Johnston // *Surg. Technol. Int.* — 2008. — V.17. — P.287–291.
33. Intercostal-lumbar-spinal nerve anastomoses for cord transection. A preliminary investigation / K.R. Dai, C.T. Yu, R.S. Wu, X.E. Zhang, J.X. Juan, Y.H. Sun // *J. Reconstr. Microsurg.* — 1985. — V.1, N3. — P.223–226.
34. Spinal cord bypass surgery with intercostal and spinal accessory nerves: an anatomical feasibility study in human cadavers / R.M. Haque, R.H. Malone, M.W. Bauknight, M.A. Kellner, A.T. Ogden, J.H. Martin, K. Tanji, C.J. Winfree // *J. Neurosurg. Spine*. — 2012. — V.16, N2. — P.178–186.
35. Regenerating motor bridge axons refine connections and synapse on lumbar motoneurons to bypass chronic spinal cord injury / L.W. Campos, S. Chakrabarty, R. Haque, J.H. Martin // *J. Comp. Neurol.* — 2008. — V.506, N5. — P.838–850.
36. Functional recovery in primates with brachial plexus injury after spinal cord implantation of avulsed ventral roots / T. Carlstedt, R. Hallin, K.G. Hedstrom, I.A. Nilsson-Remahl // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* — 1993. — V.56, N5. — P.649–654.
37. Carlstedt T. Nerve root replantation / T. Carlstedt // *Neurosurg. Clin. N. Am.* — 2009. — V.20, N1. — P.39–50.
38. Metabolic changes in the spinal cord after brachial plexus root re-implantation / C. Kachramanoglou, E. De Vita, D.L. Thomas, C.A. Wheeler-Kingshott, E. Balteau, T. Carlstedt, D. Choi, A.J. Thompson, O. Ciccarelli // *Neurorehabil. Neural Repair*. — 2013. — V.27, N2. — P.118–124.
39. Implantation of cauda equina nerve roots through a biodegradable scaffold at the conus medullaris in rat / P.J. Grahm, S. Vaishya, A.M. Knight, BK. Chen, A.M. Shmeichel, B.L. Currier, R.J. Spinner, M.J. Yaszemski, A.J. Windebank // *Spine J.* — 2014. — V.14, N9. — P.2172–2177.
40. Young W. Spinal cord regeneration / W. Young // *Cell Transplant.* — 2014. — V.23. — P.573–611.
41. The diameters and number of nerve fibers in spinal nerve roots / Y. Liu, X. Zhou, J. Ma, Y. Ge, X. Cao // *J. Spinal Cord Med.* — 2014. — V.7. — P.39–49.
42. Carlstedt T. The longitudinal spinal cord injury: lessons from intraspinal plexus, cauda equina and medullary conus lesions / T. Carlstedt, L. Havton // *Handb. Clin. Neurol.* — 2012. — V.109. — P.337–354.
43. Extradural nerve anastomosis technique for bladder reinnervation in spinal cord injury: anatomical feasibility study in human cadavers / X. Zhou, Y. Liu, J. Ma, T. Sui, Y. Ge, X. Cao // *Spine*. — 2014. — V.39, N8. — P.635–641.
44. Oppenheim J. Spinal cord bypass surgery using peripheral nerve transfers: review of translational studies and a case report on its use following complete spinal cord injury in a human / J. Oppenheim, D. Spitzer, C. Winfree // *Neurosurg. Focus*. — 2009. — V.26, N2. — E6.
45. Neuromuscular nicotinic receptors mediate bladder contractions following bladder reinnervation with somatic to autonomic nerve transfer after decentralization by spinal root transection / S.M. Gomez-Amaya, M.F. Barbe, N.S. Lamarre, J.M. Brown, A.S. Braverman, M.R. Sr. Ruggieri // *J. Urol.* — 2015. — V.193, N6. — P.2138–2145.
46. Silver J. History of cervical spine surgery: from nihilism to advanced reconstructive surgery / J. Silver // *J. Spinal Cord*. — 2014. — V.52. — P.339.

References

1. Adami R, Scesa G, Bottai D. Stem cell transplantation in neurological diseases: improving effectiveness in animal models. *Front Cell Dev Biol.* 2014;14:2-17.
2. Mortazavi MM, Harmon OA, Adebegun, Deep A, Tubbs RS. Treatment of spinal cord injury: a review of engineering using neural and mesenchymal stem cells. *Clin Anat.* 2015;28(1):37-44.
3. Mothe AJ, Tator CH. Review of transplantation of neural stem/progenitor cells for spinal cord injury. *Int J Dev. Neurosci.* 2013;31(7):701-713.
4. Yune TY, Lee JY, Kang S. Fluoxetine prevents oligodendrocyte cell death by inhibiting microglia activation after spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2015;32(9):633-644.
5. Plemel JR, Wee Yong V, Stirling DP. Immune modulatory therapies for spinal cord injury — past, present and future. *Exp Neurol.* 2014;258:91-104.
6. Papa S, Ferrari R, De Paola M, Rossi FJ, Mariani A, Caron I, Sammal E, Peviani M, Dell'Oro V, Colombo C, Morbidelli M, Forloni G, Perale G, Moscatelli D, Veglianesi P. Polymeric nanoparticle system to target activated microglia/macrophages in spinal cord injury. *J Control Release.* 2014;28:15-26.
7. Ekberg JA, St John JA. Crucial roles for olfactory ensheathing cells and olfactory mucosal cells in the repair of damaged neural tracts. *Anat Rec.* 2014;297(1):121-128.

8. Kocsis JD, Lankford KL, Sasaki M, Radtke C. Unique in vivo properties of olfactory ensheathing cells that may contribute to neural repair and protection following spinal cord injury. *Neurosci Lett*. 2009;456(3):137-142.
9. Wright KT, El Masri W, Osman A, Chowdhury J, Johnson WE. Bone marrow for the treatment of spinal cord injury: mechanisms and clinical application. *Stem Cells*. 2011;29(2):169-178.
10. Tsymbalyuk VI, Yaminsky YuYa. *Rekonstruktyvno-vidnovna khirurgiya spynnoho mozku [Reconstructive surgery of the spinal cord]*. Kyiv: Avitsena; 2009. Ukrainian.
11. Woerly S, Fort S, Pignot-Paintrand I, Cottet C, Carcenac C, Savasta M. Development of a sialic acid-containing hydrogel of poly[N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide]: characterization and implantation study. *Biomacromolecules*. 2008;9(9):2329-2337.
12. Tsymbalyuk VI, Nosov AT, Semenova VM, Yaminsky YuYa, Vaslovich VV, Medvedev VV. [Ultrastructural peculiarities of the organization process in a zone of spinal cord traumatic injury and synthetic macroporous hydrogel implantation]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2009;(4):51-56. Ukrainian.
13. Joosten EA. Biodegradable biomatrices and bridging the injured spinal cord: the corticospinal tract as a proof of principle. *Cell Tissue Res*. 2012;349(1):375-395.
14. Tsymbalyuk VI, Yaminsky YuYa. [Application of epidural electrostimulation method in renewing surgical treatment of patients with consequences of cervical spine traumatic injury]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2011;(1):36-43. Ukrainian.
15. Yaminsky YuYa. [Application of epidural electrostimulation to treat bladder dysfunction in patients with consequences of traumatic injury of lumbar and sacral segments of the spinal cord]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2012;(1):80-84. Ukrainian.
16. Oakley JC, Prager JP. Spinal cord stimulation: mechanisms of action. *Spine*. 2002;27(22):2574-2583.
17. Shapiro S, Borgens R, Pascuzzi R, Roos K, Groff M, Puryiness S, Rogers RB, Hagy S, Nelson P. Oscillating field stimulation for complete spinal cord injury in humans: a Phase 1 trial. *J Neurosurg Spine*. 2005;2(1):3-10.
18. Cadotte DW, Fehlings MG. Spinal cord injury: Visualizing plasticity and repair in the injured CNS. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(10):546-547.
19. Weishaupt N, Hurd C, Wei DZ, Fouad K. Reticulospinal plasticity after cervical spinal cord injury in the rat involves withdrawal of projections below the injury. *Exp Neurol*. 2013;247:241-249.
20. Vialle R, Lacroix C, Harding I, Loureiro MC, Tadie M. Motor and sensitive axonal regrowth after multiple intercosto-lumbar neurotizations in a sheep model. *Spinal Cord*. 2010;48(5):367-374.
21. Vialle R, Lozeron P, Loureiro MC, Tadie M. Multiple lumbar roots neurotizations with the lower intercostal nerves. Preliminary clinical and electrophysiological results in a sheep model. *J Surg Res*. 2008;149(2):199-205.
22. Lin H, Hou C, Zhen X. Bypassing spinal cord injury: surgical reconstruction of afferent and efferent pathways to the urinary bladder after conus medullaris injury in a rat model. *J Reconstr Microsurg*. 2008;24(8):575-581.
23. Carlsson CA, Sundin T. Forefront: preliminary report. Reconstruction of efferent pathways to the urinary bladder in a paraplegic child. *Rev Surg* 1967;24(1):73-76.
24. Vialle R, Harding I, Charosky S, Tadie M. The parasplial splitting approach: a possible approach to perform multiple intercosto-lumbar neurotizations: an anatomic study. *Spine*. 2007;32(22):631-634.
25. Zhang S, Johnston L, Zhang Z, Ma Y, Hu Y, Wang J, Huang P, Wang S. Restoration of stepping-forward and ambulatory function in patients with paraplegia: rerouting of vascularized intercostal nerves to lumbar nerve roots using selected interfascicular anastomosis. *Surg Technol Int*. 2003;11:244-248.
26. Livshits A, Catz A, Folman Y, Witz M, Livshits V, Baskoy A, Gepstein R. Reinnervation of the neurogenic bladder in the late period of the spinal cord trauma. *Spinal Cord*. 2004;42(4):211-217.
27. Lin H, Hou CL, Zhong G, Xie Q, Wang S. Reconstruction of reflex pathways to the atonic bladder after conus medullaris injury: preliminary clinical results. *Microsurgery*. 2008;28(N):429-435.
28. Sievert KD, Xiao CG, Hennenlotter J, Seibold J, Merseburger AS, Kaminski J, Nagele U, Stenzl A. Voluntary micturition after intradural nerve anastomosis. *Urologe A*. 2005;44(7):756-761.
29. Xiao CG. Reinnervation for neurogenic bladder: historic review and introduction of a somatic-autonomic reflex pathway procedure for patients with spinal cord injury or spina bifida. *Eur Urol*. 2006;49(1):22-28.
30. von Wild KR, Brunelli GA. Restoration of locomotion in paraplegics with aid of autologous bypass grafts for direct neurotisation of muscles by upper motor neurons — the future: surgery of the spinal cord? *Acta Neurochir. Suppl*. 2003;87:107-112.
31. Sivaraman A, Altaf F, Carlstedt T, Noordeen H. Intradural repair of lumbar nerve roots for traumatic paraparesis leading to functional recovery. *Spin Disord Tech*. 2008;21(8):553-556.
32. Zhang S, Wang Y, Johnston L, Zhang S. Restoration of function in complete spinal cord injury using peripheral nerve rerouting: a summary of procedures. *Surg Technol Int*. 2008;17:287-291.
33. Dai KR, Yu CT, Wu RS, Zhang XE, Juan JX, Sun YH. Intercostal-lumbar-spinal nerve anastomoses for cord transection. A preliminary investigation. *J Reconstr Microsurg*. 1985;1(3):223-226.
34. Haque RM, Malone RH, Bauknight MW, Kellner MA, Ogden AT, Martin JH, Tanji K, Winfree CJ. Spinal cord bypass surgery with intercostal and spinal accessory nerves: an anatomical feasibility study in human cadavers. *J Neurosurg Spine*. 2012; 16(2):178-186.
35. Campos LW, Chakrabarty S, Haque R, Martin JH. Regenerating motor bridge axons refine connections and synapse on lumbar motoneurons to bypass chronic spinal cord injury. *J Comp Neurol*. 2008;506(5):838-850.
36. Carlstedt T, Hallin R, Hedstrom KG, Nilsson-Remahl IA. Functional recovery in primates with brachial plexus injury after spinal cord implantation of avulsed ventral roots. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1993;56(5):649-654.
37. Carlstedt T. Nerve root replantation. *Neurosurg Clin N Am*. 2009;20(1):39-50.
38. Kachramanoglou C, De Vita E, Thomas DL, Wheeler-Kingshott CA, Balteau E, Carlstedt T, Choi D, Thompson AJ, Ciccarelli O. Metabolic changes in the spinal cord after brachial plexus root re-implantation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(2):118-124.
39. Grahn PJ, Vaishya S, Knight Am, Chen BK, Shmeichel AM, Currier BL, Spinner RJ, Yaszemski MJ, Windebank AJ. Implantation of cauda equina nerve roots through a biodegradable scaffold at the conus medullaris in rat. *Spine J*. 2014;14(9):2172-2177.
40. Young W. Spinal cord regeneration. *Cell Transplant*. 2014;23:573-611.
41. Liu Y, Zhou X, Ma J, Ge Y, Cao X. The diameters and number of nerve fibers in spinal nerve roots. *J Spinal Cord Med*. 2014;7:39-49.
42. Carlstedt T, Havton L. The longitudinal spinal cord injury: lessons from intraspinal plexus, cauda equina and medullary conus lesions. *Handb Clin Neurol*. 2012;109:337-354.
43. Zhou X, Liu Y, Ma J, Sui T, Ge Y, Cao X. Extradural nerve anastomosis technique for bladder reinnervation in spinal cord injury: anatomical feasibility study in human cadavers. *Spine*. 2014;39(8):635-641.
44. Oppenheim J, Spitzer D, Winfree C. Spinal cord bypass surgery using peripheral nerve transfers: review of translational studies and a case report on its use following complete spinal cord injury in a human. *Neurosurg Focus*. 2009;26(2):6.
45. Gomez-Amaya SM, Barbe MF, Lamarre NS, Brown JM, Braverman AS, Ruggieri MR Sr. Neuromuscular nicotinic receptors mediate bladder contractions following bladder reinnervation with somatic to autonomic nerve transfer after decentralization by spinal root transection. *J Urol*. 2015;193(6):2138-2145.
46. Silver J. History of cervical spine surgery: from nihilism to advanced reconstructive surgery. *J Spinal Cord*. 2014;52:339.