



¹ Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины

² Российский университет медицины

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Травма спинного мозга: новые концепции в понимании работы эпидуральных стимуляторов и другие современные методы лечения

Ф.А. Селезнев, к.м.н.^{1,2}, М.Ю. Петровский², М.Д. Белов³, А.В. Котенев², А.В. Лисин², А.Т. Рустамов²

Адрес для переписки: Матвей Юрьевич Петровский, comrademiki@gmail.com

Для цитирования: Селезнев Ф.А., Петровский М.Ю., Белов М.Д. и др. Травма спинного мозга: новые концепции в понимании работы эпидуральных стимуляторов и другие современные методы лечения. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (34): 36–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-34-36-42

Травма спинного мозга – тяжелое состояние, с которым ежегодно сталкиваются сотни тысяч человек в мире. В настоящее время существует множество подходов к лечению пациентов с травмой спинного мозга, одним из которых является метод эпидуральной стимуляции спинного мозга. В ряде клинических и доклинических исследований получены обнадеживающие результаты использования эпидурального стимулятора как средства восстановления локомоции после травмы спинного мозга. Кроме того, в последние годы отмечается положительное влияние эпидуральной стимуляции на другие системы и органы, функции которых нарушены в результате травмы спинного мозга. Применяются и другие современные методы лечения пациентов с травмой спинного мозга, основанные на принципах оптогенетики, пересадки нейрональных стволовых клеток, фармакотерапии и магнитной стимуляции.

Ключевые слова: травма спинного мозга, эпидуральная стимуляция, магнитная стимуляция, стволовые клетки, оптогенетика

Введение

Травма спинного мозга (ТСМ) – поражение центральной нервной системы (ЦНС), которое может привести к необратимой потере чувствительности и движений ниже места повреждения. В настоящее время в мире насчитывается свыше 15 млн человек с ТСМ. Ежегодно 250–500 тыс. человек становятся жертвами этого состояния [1, 2].

ТСМ возникает в результате тяжелого травматического повреждения спинного мозга, такого как дорожно-транспортное происшествие или падение с высоты. ТСМ может быть вызвана и другими факторами: инфекцией, опухолью, ишемией, заболеваниями спинного мозга или сосудов [3, 4].

Классификаций ТСМ много. В зависимости от причины выделяют травматическую и нетравматическую ТСМ. Исходя из патогенеза ТСМ подразделяют на первичную и вторичную. В соответствии с тя-

жестью течения ТСМ бывает полной и неполной. Неполная ТСМ может быть следствием различных заболеваний спинного мозга, поражающих его вещество, например синдрома Брауна – Секада [5].

Утрата двигательной функции значительно снижает качество жизни пациентов. В результате ТСМ нарушается работа вегетативной нервной системы (ВНС), что сказывается на функционировании внутренних органов. Как следствие – нарушение автономной иннервации мочевого пузыря и уретры. На фоне ТСМ наблюдаются задержка мочи, непроизвольное мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей [6, 7]. Нарушение вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы приводит к дестабилизации артериального давления и нарушению работы сердца [8]. Кроме того, у пациентов с ТСМ отмечается дисфункция желудочно-кишечного тракта [9].



Восстановление двигательной активности после ТСМ затруднено, поскольку жизнеспособным оказывается небольшое количество кортикоспинальных путей ниже места повреждения.

Физическая реабилитация является главной стратегией в терапии пациентов с ТСМ, однако в аспекте восстановления моторной функции она малоэффективна [10]. Эффективность реабилитации отрицательно коррелирует с тяжестью ТСМ, поскольку более серьезные поражения спинного мозга приводят к тому, что каудальнее места травмы остается меньшее количество супраспинальных путей, служащих ключевым звеном сознательных движений. Обнадеживающие результаты показывает метод эпидуральной стимуляции, который сегодня применяется в основном для восстановления движений нижних конечностей [11]. Активно изучаются методы восстановления движений после ТСМ, основанные на оптогенетике, магнитной стимуляции и пересадке стволовых клеток (СК) и направленные на повышение эффективности процесса репарации и новообразования нервных волокон [12].

Эпидуральная стимуляция спинного мозга

Автором первой теории, объясняющей принцип работы эпидуральной стимуляции спинного мозга (ЭССМ), является Чарльз Шеррингтон. Согласно его теории, вживление электродов в спинной мозг и его последующая электрическая стимуляция приводят к активации центрального генератора упорядоченной активности (ЦГУА) [13]. Впоследствии теория была неоднократно подтверждена [14].

Дальнейшие работы, посвященные ЦГУА, в частности исследование S. Harkema и соавт., продемонстрировали, что активация центрального генератора происходит в ответ на сигнал возбуждения, поступающий в спинной мозг из афферентных волокон дорсальных корешков, которые возбуждаются посредством электрической стимуляции. После этого ЦГУА включает в работу двигательные нейронные сети [9, 15].

По мнению R. van den Brand и соавт., ЭССМ помимо ЦГУА активирует проприоспинальные пути спинного мозга, которые, повышая возбудимость нейронов, способствуют их более сильной активации в ответ на афферентные сигналы, что приводит к реорганизации указанных путей. Благодаря программе реабилитации к пациенту возвращается функция контроля своих движений [16].

Электрический импульс, генерируемый эпидуральным стимулятором, способен напрямую воздействовать на глиальные клетки, а также опосредованно – через спинномозговую жидкость. Прямая электрическая стимуляция глиальных клеток приводит к выделению ими аденозина и глутамата, которые возбуждают окружающие нейроны [17].

Вероятно, совокупность описанных явлений и обуславливает появление движений у пациентов с ТСМ, которым имплантирован эпидуральный стимулятор.

Способы имплантации при эпидуральной стимуляции спинного мозга

Необходимость правильного выбора точки имплантации относительно места повреждения подтверждена данными исследования, в котором оценивали эффективность ЭССМ при повреждении поясничных сегментов спинного мозга [18]. Существует два способа имплантации ЭССМ – хирургический и чрескожный. При чрескожной имплантации плата генератора вживляется в кожу, а провода с контактами помещают в эпидуральное пространство. D. Loge и соавт. рекомендуют осуществлять имплантацию в эпидуральное пространство под контролем флюорографии по технике Сельдингера и с использованием канюли Туохи [19].

Хирургический способ имплантации подразумевает установку в эпидуральное пространство 16-контактной электродной решетки после предварительной ламинэктомии [20]. Операция может сопровождаться рядом осложнений. Так, в исследовании F.N. Sim и соавт. ламинэктомия стала причиной деформации позвоночника [21]. В более поздних работах показано, что в результате операции у пациентов отмечается нестабильность в положении стоя и при ходьбе [22]. Ламинэктомия, как и любое другое хирургическое вмешательство, может быть причиной раневой инфекции [23]. Еще один недостаток – необходимость послеоперационного восстановления пациента [24]. К тому же имеется ряд противопоказаний к применению ламинэктомии [9, 25]. Кроме того, разный тип ТСМ у пациентов требует проведения операции на разных уровнях спинного мозга [26].

Альтернативой эпидуральной стимуляции служит чрескожная стимуляция (ЧС) [27]. Если при ЭССМ для имплантации требуется выполнение ламинэктомии, то чрескожный стимулятор, описанный в исследовании M. Rath и соавт., является неинвазивным и мобильным девайсом, который можно снимать и надевать по желанию пациента. Первые исследования этого устройства продемонстрировали его способность восстанавливать контроль над двигательной активностью у пациентов в положении лежа на боку. Кроме того, у восьми пациентов отмечалось повышение стабильности воспроизводимых движений. Таких результатов удалось добиться при установке ЧС между остистыми отростками позвонков Th11–Th12. Другой вариант размещения, представленный в исследовании, предполагает крепление устройства на уровне L1–L2 и работу стимулятора в монофазном режиме с длительностью импульса в 1 мс на частоте 15 Гц с силой тока 5–80 мА [28].

Восстановление движений с помощью эпидуральной стимуляции спинного мозга

Основной стратегией лечения пациентов с ТСМ в аспекте использования эпидурального стимулятора считается комбинация такого лечения с физической реабилитацией, направленной на новообразование,



специализацию и укрепление аксонов, а также стабилизацию новых синаптических связей [11, 29]. Результаты исследований применения эпидуральной стимуляции у пациентов с ТСМ хотя и различны, в целом обнадеживающие.

R. Herman и соавт. провели исследование с участием пациента, у которого за три года до начала использования ЭССМ произошло повреждение спинного мозга на уровне сегментов С5–С6, что привело к возникновению ТСМ. Лечение только специальными упражнениями с использованием вспомогательного оборудования для передвижения оказалось недостаточно эффективным, но после установки стимулятора пациент смог передвигаться без опоры. В данном исследовании эпидуральная стимуляция проводилась над верхним поясничным утолщением спинного мозга. Испытуемый отмечал уменьшение прикладываемых усилий при ходьбе, а также увеличение в два раза скорости передвижения [30].

Установлено, что на фоне регулярных тренировок эпидуральный стимулятор (ЭС) способен восстанавливать двигательную активность ниже места поражения у пациентов с ТСМ [31]. S. Harkema и соавт. описали успешный случай вживления в спинной мозг ЭС на уровне L1–S1 у пациента, который параллельно проходил физическую реабилитацию с использованием специальных упражнений. Удалось добиться обнадеживающих результатов: пациент мог стоять на земле только со своим весом [9]. Другой пример удачного применения технологии – исследование А.А. Качесовой и соавт. За десятидневный курс терапии с помощью ЭССМ у пациента с ТСМ удалось добиться значимых локомоторных улучшений, которые сохранялись на протяжении полутора лет [32].

Рядом ученых отмечено, что сокращение мышц при использовании ЭССМ возникает без участия кортикоспинальных путей. Так, в исследовании, проведенном *ex vivo* на спинном мозге, показано, что в осуществлении движений во время генерации импульсов ЭС участвовали только интраспинальные нейроны. Это говорит о возможности локомоции без участия супраспинальных сигналов. Достигнуто сгибание и разгибание конечности [33].

G. Courtine и соавт. в исследовании на мышах с пересеченным спинным мозгом также отмечали, что восстановление функций мышц и осуществление ходьбы с помощью ЭССМ может происходить без супраспинальных влияний [34]. Аналогичные результаты получены в исследовании K. Minassian и соавт. [35].

Исследователи предлагают различные программы реабилитации. Так, в исследовании С.А. Angeli и соавт. пациенту требовалось выполнить движение определенной силы в зависимости от интенсивности сенсорного сигнала – звукового или светового. Такой вариант реабилитации позволил больному передвигаться без опоры [11]. В ис-

следованиях M.L. Gill и соавт. был сделан акцент на постоянной тренировке мышц, которые человек задействует в положении стоя. Это позволило пациенту с ТСМ стоять только под собственным весом [36].

Хороших результатов можно добиться, генерируя импульсы разных характеристик. Например, показано, что стимуляция на частоте 2,2 Гц люмбосакральной зоны спинного мозга вызывает возбуждение чувствительного нейрона, активирующего моносинаптический рефлекс в нижней конечности и вызывающего сокращение мышц [35].

Стимуляция с использованием более высоких частот (5–50 Гц) позволяет активировать полисинаптический рефлекс, который способствует возникновению ритмичных движений в нижней конечности – разгибанию в коленном суставе. При ЭССМ периодические беспорядочные сокращения мышц чередуются с рефлекторными движениями. Установлено, что постоянная стимуляция с частотой 16 Гц способствует длительной активации ЦГУА, что в итоге формирует более комплексное движение в конечности, чем просто рефлекс [37].

В исследовании D. Darrow отмечалось также увеличение силы сокращения мышц [38]. В исследовании P. Gad и соавт. пациенту с ТСМ был установлен ЧС на уровне между остистыми отростками позвонков С3–С4 и С6–С7. В результате сила сокращения мышц в тесте со сцепкой рук увеличилась на 325% [39]. Аналогичные результаты получены А.А. Савенковой и соавт., которые показали, что даже при краткосрочном двухнедельном курсе реабилитации с помощью ЭССМ можно добиться значительного улучшения мышечной силы [40].

F.B. Wagner и соавт. использовали модифицированную версию стимулятора. В исследовании оценивалась работа ЭС, который функционировал в режиме закрытого контура: паттерны генерируемых импульсов зависели от типа движения, которое намеревался совершить пациент. Сначала подобрали специальный режим работы, который вызывал сокращение отдельных групп мышц и, как следствие, движения в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах. После этого устройство непрерывно генерировало разные импульсы, которые вызывали попеременное сокращение мускулатуры нижних конечностей и способствовали ходьбе [41]. В дальнейшем технология была доработана: в серии исследований использовался ЭС, который генерировал импульсы в зависимости не только от того, какое движение собирался совершить пациент, но и от степени повреждения спинного мозга и соответственно разного уровня необходимой реабилитации [38, 40, 42].

Нормализация функции мочеполовой системы с помощью эпидуральной стимуляции спинного мозга

Исследователями было неоднократно замечено, что эпидуральная стимуляция не только восстанавлива-



ет локомоцию у пациентов с ТСМ, но и нормализует работу мочеполовой системы (МПС) [32, 40].

Степень влияния на функции МПС зависит от уровня установки ЭС. Например, в исследовании при его имплантации крысам в зоне L1–L2 наблюдали опосредованную стимуляцию эфферентов, иннервирующих наружный сфинктер уретры, в результате чего инициируется мочеиспускание и уменьшается количество мочи, накапливаемой мочевым пузырем [43]. Если генерация импульсов происходит на уровне крестцовых нервов, в каскад активации включаются тазовые и половые нервы, что не только активирует, но и ингибирует мочеиспускание у кошек [44]. Сдерживание мочеиспускания и накопление мочи при эпидуральной стимуляции на этом уровне происходит благодаря влиянию спинобульбоспинальных путей [45].

Установка ЭС в люмбосакральной зоне позволяет снизить остаточное количество мочи, а также улучшает способность мочевого пузыря накапливать ее [6].

Кроме того, эпидуральная стимуляция улучшает сознательный контроль над мочеиспусканием [6, 39].

Помимо влияния на мочевыводящие пути ЭССМ улучшает сексуальную функцию у пациентов с ТСМ. В исследовании С. Chehensse и соавт. генератор импульсов был установлен на уровне L3–L4 у грызунов и в зоне L4–L5 – у человека. Стимуляция на этих уровнях способствовала появлению эякуляции [46].

Нормализация функций сердечно-сосудистой системы с помощью эпидуральной стимуляции спинного мозга

Положительное влияние эпидуральной стимуляции на тонус ВНС проявляется в улучшении работы сердечно-сосудистой системы. Например, ЭССМ способствует поддержанию стабильного артериального давления. Это важно для пациентов с ТСМ, поскольку после травмы у них часто снижается уровень артериального давления. Поддержание тонуса ВНС также предотвращает развитие дизавтономии у пациентов с ТСМ [47]. Механизм такого воздействия заключается в активации симпатической нервной системы. Имплантация ЭС в люмбосакральной зоне приводит к возбуждению афферентных волокон дорсальных корешков, что проявляется в воздействии на симпатические нервные волокна: снижается порог их возбудимости, что в итоге приводит к повышению общего периферического сопротивления сосудов [47, 48].

Вместе с тем в ряде исследований показано, что ЭССМ вызывает ингибирование афферентных путей с дорсальных корешков спинного мозга, во-первых, из-за прямого ингибирующего влияния на эти нейроны, а во-вторых, за счет активации ингибиторных нейронов, что способствует подавлению симпатических волокон [49].

Установлено также, что ЭССМ повышает чувствительность барорецепторов дуги аорты и каротидного

синуса и приводит к брадикардии и повышению тонуса сосудов. Такие эффекты положительно сказываются на состоянии пациентов, поскольку частым следствием ТСМ является ортостатическая гипотензия [48].

Влияние эпидуральной стимуляции спинного мозга на дыхательную систему

В серии исследований на животных показано, что ЭС при расположении в шейных и грудных сегментах спинного мозга влияет на функции дыхательной системы. Так, в исследовании на собаках с ТСМ ЭС способствовал активации дыхательных мышц [50]. Это происходит благодаря активации и ингибированию ЭС проприоспинальных и других интраспинальных нейронов, что вызывает сокращение и расслабление дыхательной мускулатуры [51].

В исследовании на котках эпидуральный стимулятор вызывал сокращение дыхательных мышц за счет активации диафрагмального нерва [52].

Показано также, что ЭС способен вернуть животному сознательный контроль над актом дыхания после ТСМ [53].

Альтернативные методы лечения пациентов с травмой спинного мозга

Современные методы терапии ТСМ основаны на использовании факторов, способствующих новообразованию нейронов и росту аксонов или препятствующих прогрессированию изменений в спинном мозге после ТСМ. Например, оптогенетическая терапия основана на стимуляции белка канала-родопсина 2 (ChR2) светом определенной длины волны. Активация ChR2 приводит к запуску P42/p44-МАР-киназных путей, которые в свою очередь ингибируют p38-МАР-киназный путь. Киназный каскад в итоге вызывает длительную деполяризацию нервных клеток и тем самым поддерживает их тонус, что позволяет мышцам, иннервируемым этими нейронами, сокращаться [54].

Еще один терапевтический подход сводится к применению фотобиостимуляции, подавляющей воспалительную реакцию в зоне повреждения и способствующей регенерации нейронов [55].

Актуальным вопросом в лечении ТСМ является эффективность терапии с помощью стволовых клеток (СК). В настоящее время применяется трансплантация индуцированных плюрипотентных СК, прогениторных клеток олигодендроцитов (ПГКО), эмбриональных, нейрональных и мезенхимальных СК, а также СК из обонятельной луковицы (СКОЛ). Предпочтительно использовать ауто трансплантат в силу большей иммунотолерантности организма к таким клеткам и меньшего риска малигнизации трансплантата. Недавние исследования показали, что СК по-разному влияют на течение ТСМ. Так, главным свойством мезенхимальных СК является их нейропротекторный эффект, а ПГКО и СКОЛ способствуют миелинизации



новообразованных аксонов. Наибольшей ценностью обладают нейрональные СК, которые трансформируются в полноценные нейроны и характеризуются способностью образовывать новые связи с уже существующими нервными клетками [56]. В дополнение к пересадке СК можно прибегнуть к методу ультразвуковой стимуляции, которая, согласно данным исследований, способствует их пролиферации и дифференцировке [57]. Методы магнитной стимуляции также демонстрируют обнадеживающие результаты. В исследовании использовали комбинацию транскраниального магнитного стимулятора тета-всплеска (ТКМСтв) и чрескожного катодного спинномозгового стимулятора (ЧКСС) вместе с физической реабилитацией у крыс с ТСМ. Предполагается, что волокна кортикоспинальных путей конкурируют с афферентными волокнами дорсальных корешков спинного мозга за синаптическое пространство, поэтому количество афферентов может увеличиваться только за счет снижения количества волокон кортикоспинальных путей и наоборот [58]. Как следствие, снижение количества волокон нисходящих путей в спинном мозге после ТСМ приводит к разрастанию синапсов афферентов в сером веществе [58], что еще больше препятствует восстановлению двигательной активности и способствует гиперрефлексии конечностей [59]. Авторы предположили, что для восстановления моторики необходимо запустить в спинном мозге соответствующие нейропластические процессы: рост аксонов кортикоспинальных путей и деградацию

афферентных волокон из дорсальных корешков, что и стало целью исследования. Закладка аксонов и их первичный рост осуществлялись благодаря нейромодуляции, а укрепление новообразованных нервных волокон происходило путем реабилитации. Процессы нейромодуляции индуцировались под влиянием ТКМСтв. В свою очередь ЧКСС способствовал повышению возбудимости нейронов в спинном мозге, что обеспечивало их большую вовлеченность в процессы укрепления за счет реабилитации. Авторам удалось добиться восстановления двигательной активности у крыс до уровня, который имел место до ТСМ. Гистологически было выявлено усиление роста аксонов кортикоспинальных путей и уменьшение числа синапсов, образуемых афферентными волокнами дорсальных корешков спинного мозга [59].

Заключение

С ЭССМ как средством восстановления моторных и вегетативных функций у пациентов, перенесших ТСМ, связаны большие надежды. Пока технология изучена не полностью, но дальнейшие исследования помогут закрепить в клинической практике метод эпидуральной стимуляции. Массовое производство ЭС и их внедрение в повседневную практику облегчат жизнь сотням тысяч пациентов. Метод эпидуральной стимуляции характеризуется высоким потенциалом. Исследователям предстоит преодолеть множество препятствий на пути достижения наиболее оптимального варианта терапии с помощью ЭССМ. *

Литература

1. Spinal Cord Injury – World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/spinal-cord-injury>.
2. World Health Organization fact sheets: spinal cord injury. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/spinal-cord-injury>.
3. Alizadeh A., Dyck S.M., Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms. *Front Neurol.* 2019; 10: 282.
4. Müller-Jensen L., Ploner C.J., Kroneberg D., et al. Clinical presentation and causes of non-traumatic spinal cord injury: an observational study in emergency patients. *Front Neurol.* 2021; 12: 701927.
5. Ahuja C.S., Wilson J.R., Nori S., et al. Traumatic spinal cord injury. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 17018.
6. Herrity A.N., Williams C.S., Angeli C.A., et al. Lumbosacral spinal cord epidural stimulation improves voiding function after human spinal cord injury. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 8688.
7. Lu D.C., Edgerton V.R., Modaber M., et al. Engaging cervical spinal cord networks to reenforce volitional control of hand function in tetraplegic patients. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2016; 30 (10): 951–962.
8. Flank P., Wahman K., Levi R., et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease stratified by body mass index categories in patients with wheelchair-dependent paraplegia after spinal cord injury. *J. Rehabil. Med.* 2012; 44 (5): 440–443.
9. Harkema S., Gerasimenko Y., Hodes J., et al. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet.* 2011; 377 (9781): 1938–1947.
10. Calvert J.S., Grahn P.J., Zhao K.D., et al. Emergence of epidural electrical stimulation to facilitate sensorimotor network functionality after spinal cord injury. *Neuromodulation.* 2019; 22 (3): 244–252.
11. Angeli C.A., Boakye M., Morton R.A., et al. Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (13): 1244–1250.
12. Chen S., Levi A.D. Restorative treatments for spinal cord injury. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2017; 28 (1): 63–71.
13. Sherrington C.S. Observations on the scratch-reflex in the spinal dog. *J. Physiol.* 1906; 34 (1–2): 1–50.



14. Grillner S., Zangger P. How detailed is the central pattern generation for locomotion? *Brain Res.* 1975; 88 (2): 367–371.
15. Courtine G., Song B., Roy R.R., et al. Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury. *Nat. Med.* 2008; 14 (1): 69–74.
16. Van den Brand R., Heutschi J., Barraud Q., et al. Restoring voluntary control of locomotion after paralyzing spinal cord injury. *Science.* 2012; 336 (6085): 1182–1185.
17. Baumann S.B., Wozny D.R., Kelly S.K., et al. The electrical conductivity of human cerebrospinal fluid at body temperature. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1997; 44 (3): 220–223.
18. Pinter M.M., Gerstenbrand F., Dimitrijevic M.R. Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbosacral cord: 3. Control of spasticity. *Spinal Cord.* 2000; 38 (9): 524–531.
19. Logé D., De Coster O., Washburn S. Technological innovation in spinal cord stimulation: use of a newly developed delivery device for introduction of spinal cord stimulation leads. *Neuromodulation.* 2012; 15 (4): 392–401.
20. Pahapill P.A. Surgical paddle-lead placement for screening trials of spinal cord stimulation. *Neuromodulation.* 2014; 17 (4): 346–348.
21. Sim F.H., Svien H.J., Bickel W.H., et al. Swan-neck deformity following extensive cervical laminectomy. A review of twenty-one cases. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1974; 56 (3): 564–580.
22. Guigui P., Benoist M., Deburge A. Spinal deformity and instability after multilevel cervical laminectomy for spondylotic myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976).* 1998; 23 (4): 440–447.
23. Chahoud J., Kanafani Z., Kanj S.S. Surgical site infections following spine surgery: eliminating the controversies in the diagnosis. *Front. Med. (Lausanne).* 2014; 1: 7.
24. Hardman J., Graf O., Kouloumberis P.E., et al. Clinical and functional outcomes of laminoplasty and laminectomy. *Neurol. Res.* 2010; 32 (4): 416–420.
25. Angeli C.A., Edgerton V.R., Gerasimenko Y.P., et al. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain.* 2014; 137 (Pt 5): 1394–1409.
26. Minassian K., Persy I., Rattay F., et al. Human lumbar cord circuitries can be activated by extrinsic tonic input to generate locomotor-like activity. *Hum. Mov. Sci.* 2007; 26 (2): 275–295.
27. Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Moshonkina T., et al. Transcutaneous electrical spinal-cord stimulation in humans. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2015; 58 (4): 225–231.
28. Rath M., Vette A.H., Ramasubramaniam S., et al. Trunk stability enabled by noninvasive spinal electrical stimulation after spinal cord injury. *J. Neurotrauma.* 2018; 35 (21): 2540–2553.
29. Wahl A.S., Omlor W., Rubio J.C., et al. Neuronal repair. Asynchronous therapy restores motor control by rewiring of the rat corticospinal tract after stroke. *Science.* 2014; 344 (6189): 1250–1255.
30. Herman R., He J., D'Luzansky S., et al. Spinal cord stimulation facilitates functional walking in a chronic, incomplete spinal cord injured. *Spinal Cord.* 2002; 40 (2): 65–68.
31. Waltz J.M., Andreesen W.H., Hunt D.P. Spinal cord stimulation and motor disorders. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1987; 10 (1 Pt 2): 180–204.
32. Качесова А.А., Щурова Е.Н., Прудникова О.Г. и др. Анализ динамики функционального состояния пациента с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы после эпидуральной электростимуляции, сочетающейся с активацией проприорецепторного аппарата: случай из практики. *Российская академия естествознания.* 2022; 2: 104–114.
33. Whelan P., Bonnot A., O'Donovan M.J. Properties of rhythmic activity generated by the isolated spinal cord of the neonatal mouse. *J. Neurophysiol.* 2000; 84 (6): 2821–2833.
34. Courtine G., Gerasimenko Y., van den Brand R., et al. Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. *Nat. Neurosci.* 2009; 12 (10): 1333–1342.
35. Minassian K., Jilge B., Rattay F., et al. Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials. *Spinal Cord.* 2004; 42 (7): 401–416.
36. Gill M.L., Grahn P.J., Calvert J.S., et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia. *Nat. Med.* 2018; 24 (11): 1677–1682.
37. Hofstoetter U.S., Danner S.M., Freundl B., et al. Periodic modulation of repetitively elicited monosynaptic reflexes of the human lumbosacral spinal cord. *J. Neurophysiol.* 2015; 114 (1): 400–410.
38. Darrow D., Balsler D., Netoff T.I., et al. Epidural spinal cord stimulation facilitates immediate restoration of dormant motor and autonomic supraspinal pathways after chronic neurologically complete spinal cord injury. *J. Neurotrauma.* 2019; 36 (15): 2325–2336.
39. Gad P., Lee S., Terrafranca N., et al. Non-invasive activation of cervical spinal networks after severe paralysis. *J. Neurotrauma.* 2018; 35 (18): 2145–2158.
40. Савенкова А.А., Сарана А.А., Щербак С.Г. и др. Неинвазивная электрическая стимуляция спинного мозга в комплексной реабилитации больных со спинномозговой травмой. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* 2019; 96 (5): 11–18.
41. Wagner F.B., Mignardot J.B., Le Goff-Mignardot C.G., et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature.* 2018; 563 (7729): 65–71.



42. Gorgey A.S., Gill S., Holman M.E., et al. The feasibility of using exoskeletal-assisted walking with epidural stimulation: a case report study. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7 (2): 259–265.
43. Karnup S.V., de Groat W.C. Propriospinal neurons of L3–L4 segments involved in control of the rat external urethral sphincter. *Neuroscience.* 2020; 425: 12–28.
44. Boggs J.W., Wenzel B.J., Gustafson K.J., et al. Frequency-dependent selection of reflexes by pudendal afferents in the cat. *J. Physiol.* 2006; 577 (Pt 1): 115–126.
45. Schurch B., Reilly I., Reitz A., et al. Electrophysiological recordings during the peripheral nerve evaluation (PNE) test in complete spinal cord injury patients. *World J. Urol.* 2003; 20 (6): 319–322.
46. Chéhenesse C., Facchinetti P., Bahrami S., et al. Human spinal ejaculation generator. *Ann. Neurol.* 2017; 81 (1): 35–45.
47. West C.R., Phillips A.A., Squair J.W., et al. Association of epidural stimulation with cardiovascular function in an individual with spinal cord injury. *JAMA Neurol.* 2018; 75 (5): 630–632.
48. Harkema S.J., Wang S., Angeli C.A., et al. Normalization of blood pressure with spinal cord epidural stimulation after severe spinal cord injury. *Front. Hum. Neurosci.* 2018; 12: 83.
49. Collins H.L., DiCarlo S.E. TENS attenuates response to colon distension in paraplegic and quadriplegic rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283 (4): H1734–H1739.
50. DiMarco A.F., Romaniuk J.R., Kowalski K.E., et al. Pattern of expiratory muscle activation during lower thoracic spinal cord stimulation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1999; 86 (6): 1881–1889.
51. Jensen V.N., Alilain W.J., Crone S.A. Role of propriospinal neurons in control of respiratory muscles and recovery of breathing following injury. *Front. Syst. Neurosci.* 2020; 13: 84.
52. Gonzalez-Rothi E.J., Streeter K.A., Hanna M.H., et al. High-frequency epidural stimulation across the respiratory cycle evokes phrenic short-term potentiation after incomplete cervical spinal cord injury. *J. Neurophysiol.* 2017; 118 (4): 2344–2357.
53. DiMarco A.F., Kowalski K.E., Geertman R.T., et al. Spinal cord stimulation: a new method to produce an effective cough in patients with spinal cord injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (12): 1386–1389.
54. Ahmad A., Ashraf S., Komai S. Optogenetics applications for treating spinal cord injury. *Asian Spine J.* 2015; 9 (2): 299–305.
55. Zheng Q., Zhang J., Zuo X., et al. Photobiomodulation promotes neuronal axon regeneration after oxidative stress and induces a change in polarization from M1 to M2 in macrophages via stimulation of CCL2 in neurons: relevance to spinal cord injury. *J. Mol. Neurosci.* 2021; 71 (6): 1290–1300.
56. Oh S.K., Jeon S.R. Current concept of stem cell therapy for spinal cord injury: a review. *Korean J. Neurotrauma.* 2016; 12 (2): 40–46.
57. Fry F.J., Ades H.W., Fry W.J. Production of reversible changes in the central nervous system by ultrasound. *Science.* 1958; 127 (3289): 83–84.
58. Tan A.M., Chakrabarty S., Kimura H., et al. Selective corticospinal tract injury in the rat induces primary afferent fiber sprouting in the spinal cord and hyperreflexia. *J. Neurosci.* 2012; 32 (37): 12896–12908.
59. Zareen N., Shinozaki M., Ryan D., et al. Motor cortex and spinal cord neuromodulation promote corticospinal tract axonal outgrowth and motor recovery after cervical contusion spinal cord injury. *Exp. Neurol.* 2017; 297: 179–189.

Spinal Cord Injury: New Concepts in Understanding the Work of Epidural Stimulants and Other Modern Treatment Methods

F.A. Seleznev, PhD^{1,2}, M.Yu. Petrovskiy², M.D. Belov³, A.V. Kotenev², A.V. Lisin², A.T. Rustamov²

¹ N.A. Semashko Institute of Clinical Medicine of the Russian University of Medicine

² Russian University of Medicine

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Matvey Yu. Petrovsky, comrademiki@gmail.com

Spinal cord injury is a serious condition that hundreds of thousands of people around the world face every year. Currently, there are many approaches to the treatment of patients with spinal cord injury, one of which is the method of epidural stimulation of the spinal cord. Many clinical and preclinical studies have shown encouraging results when using an epidural stimulator as a means of restoring locomotion after spinal cord injury. In addition, in recent years, the positive effect of epidural stimulation has been noted on other organ systems whose functions are impaired as a result of spinal cord injury. Other modern methods of treating patients with spinal cord injury based on the principles of optogenetics, neuronal stem cell transplantation, pharmacotherapy and the use of magnetic stimulation are also considered.

Keywords: spinal cord injury, epidural stimulation, magnetic stimulation, stem cells, optogenetics