

ავტოლოგიური ძვლის ტვინის მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების

ტრანსპლანტაცია ხერხემლის და ზურგის ტვინის

ტრავმული დაზიანების დროს

გოჩა ჩუტკერაშვილი

*სადისერტაციო ნაშრომი წარდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის  
საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და საინჟინრო ფაკულტეტზე მედიცინის დოქტორის  
აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნების შესაბამისად*

მედიცინის სადოქტორო პროგრამა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ივანე აბიათარი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
ასოცირებული პროფესორი

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი 2017

## განაცხადი

*როგორც წარდგენილი სადისერტაციო ნაშრომის ავტორი, ვაცხადებ, რომ ნაშრომი წარმოადგენს ჩემს ორიგინალურ ნამუშევარს და არ შეიცავს სხვა ავტორების მიერ აქამდე გამოქვეყნებულ, გამოსაქვეყნებლად მიღებულ ან დასაცავად წარდგენილ მასალებს, რომლებიც ნაშრომში არ არის მოხსენიებული ან ციტირებული სათანადო წესების შესაბამისად.*

გოჩა ჩუტკერაშვილი,

30 დეკემბერი 2017

## აბსტრაქტი

ხერხემლისა და ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანებები შეადგენენ მთლიანი ტრავმების 1-4%-ს, ხოლო ძვალ-სახსროვანი სისტემის დაზიანებათა 6-9%-ს. ზურგის ტვინის ტრავმებით გამოწვეული პაციენტთა მძიმე მდგომარეობა და ღრმა ინვალდიზაციის მაღალი პროცენტი საშუალებას გვაძლევს, რომ ეს დაზიანებანი მივაკუთნოთ მძიმე და სოციალურად მნიშვნელოვან დაზიანებებს.

კვლევაში მონაწილეობდა 40 პაციენტი, რომელთაც აღენიშნებოდათ გამოხატული სრული მოტორული დეფიციტი და პარაპლეგია, რომელიც გამოწვეული იყო ზურგის ტვინის დაზიანებით კისრის, გულმკერდისა და წელის მალეების დონეზე.

კვლევა ჩატარებული იყო ჰელსინკის დეკლარაციის მიხედვით, პაციენტისაგან მიღებული წერილობითი თანხმობის შემდგომ. ავადმყოფები დაყოფილ იყვნენ ორ ექვივალენტურ ჯგუფებად.

პირველი ჯგუფის 20 პაციენტს, ხერხემლისა და ზურგის ტვინის დაზიანების შემდეგ ჩატარებული ჰქონდათ დღეისათვის არსებული სტანდარტული ქირურგიული ან კონსერვატიული მკურნალობა. მიუხედავად ჩატარებული მკურნალობისა (ქირურგიული დეკომპრესია ან ფიქსაცია, ნეიროტროპული ფაქტორების ინექცია, ანთებისსაწინააღმდეგო მკურნალობა და ფიზიკური რეაბილიტაცია), სასურველი დამაკმაყოფილებელი შედეგების

მიღწევა ხშირ შემთხვევაში მაინც ვერ მოხერხდა. მეორე ჯგუფის 20 პაციენტს ხერხემლისა და ზურგის ტვინის დაზიანების შემდეგ ჩატარებული ჰქონდათ აუტოგენური ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია. ადგილობრივი ანესთეზიის ქვეშ თემოს ძვლის წინა წვეტიდან პუნქციური ბიოფსიით აღებული იქნა ძვლის ტვინი; მისი მონონუკლეარული ფრაქცია იზოლირებულ იქნა სიმკვრივის გრადიენტის მიხედვით. მინიმუმ 750 მილიონი მონონუკლეარებით გაჯერებული უჯრედებით განზავებული 2 მლ ხსნარში შეყვანილ იქნა ინტრათეკალურად.

კვლევის შედეგებმა მეორე ჯგუფის პაციენტებში აჩვენა სხვადასხვა ხარისხის მოტორული და სენსორული ფუნქციების გაუმჯობესება 20-დან 9 პაციენტში, რომელთაც ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია გაუკეთდათ.

iii

ASIA-ს შკალის მიხედვით 9 პაციენტიდან შვიდს აღენიშნებოდა ერთი ქულით გაუმჯობესება, ხოლო ორი პაციენტის შემთხვევაში ორი ქულით. თუმცადა სამი ქულით გაუმჯობესება არც ერთ შემთხვევაში არ იქნა დაფიქსირებული.

მკურნალობის შედეგების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ აუტოლოგიური ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია უსაფრთხო და შესაფერისი ტექნიკაა. თუმცადა, კლინიკურ პრაქტიკაში აუტოლოგიური ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების წარმატებული დანერგვა დაკავშირებულია ზურგის ტვინის დაზიანების მქონე პაციენტების უფრო დეტალური გამოკვლევის აუცილებლობასთან.

ძირითადი საძიებო სიტყვები: ზურგის ტვინი; ტრავმული დაზიანებები; ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები; ტრანსპლანტაცია.

## ABSTRACT

Traumatic injuries of the spine and spinal cord compose 1-4% of the total traumas, and 69% of bone and joint system traumas. The high percentage of critical conditions and profound

disabilities that are caused by spinal cord injuries allows us to attribute these traumas to the severe injuries and socially important damages.

The study has been conducted on 40 patients with complete motor deficits and paraplegia caused by cervical, thoracic and lumbar spine trauma. The study has been performed in accordance with Helsinki Declaration after acquiring the written informed consent.

The patients have been divided into two equivalent groups. In the 20 patients of the first group that have sustained traumatic injuries of the spine and spinal cord, the currently available surgical and conservative treatments have been used. Despite using these treatment methods (surgical decompression and fixation, neurotrophic factor injection, anti-inflammatory treatment and physical rehabilitation), the satisfying results in most cases still could not be reached.

In another 20 patients of the second group that have also sustained traumatic injuries of the spine and spinal cord, the bone marrow stem cell transplantation has been performed. Under local anesthesia, the bone marrow has been collected from anterior iliac crest through puncture

iv

biopsy; the mononuclear fraction was isolated by a density gradient method. At least 750 million mononuclear cells filled with 2 ml of the diluted solution were introduced intrathecally.

The study results from the second group have demonstrated an improvement of motor and sensory functions of various degrees after bone marrow stem cell transplantation in 9 out of 20 patients. According to the American Spinal Injury Association (ASIA) scale, in 7 out of 9 patients an improvement by one grade has been observed, while in two cases an improvement by two grades was evident. However, there were no cases in which the condition was improved by three grades.

The analysis of treatment results indicated that the transplantation of mononuclear-enriched autologous bone marrow stem cells (BMSCs) is a feasible and safe technique. However, successful

application of the BMSCs in the clinical practice is associated with the necessity of executing more detailed examinations to evaluate the effect of BMSCs on the patients with spinal cord injury.

Key Words: bone marrow stem cells; spinal cord; traumatic injuries; transplantation.

## მადლობა

პირველ რიგში მინდა განსაკუთრებული პატივისცემა გამოვხატო და მადლობა გადავუხადო ჩემს სამეცნიერო ხელმძღვანელს, პროფესორ ივანე აბიათარს გაწეული სამეცნიერო შრომისთვის, მხარდაჭერისა და თანადგომისათვის. ასევე, სამეცნიერო კონსულტანტს, ბოხუმის საუნივერსიტეტო კლინიკის პროფესორს, ნეიროქირურგს ჰარდერსს.

მადლობა მინდა გადავუხადო კლინიკა ინოვასა და წმინდა მიქაელ მთავარანგელოზის სახელობის მრავალპროფილიანი კლინიკური საავდმყოფოს, ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის სამეცნიერო – კვლევითი ინსტიტუტს და კოტე მარდალეიშვილის სამედიცინო ცენტრს.

მადლიერება მინდა გამოვხატო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის კლინიკური ანატომიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელის პროფესორ ზურაბ კაკაბაძის მიმართ დახმარებისათვის და თანადგომისათვის.

მადლობა მინდა გადავუხადო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის კლინიკური ანატომიის დეპარტამენტის მეცნიერს და ლექტორს კონსტანტინე ჩუტკერაშვილს მხარდაჭერისა და თანადგომისათვის.

და ბოლოს, განსაკუთრებულ მადლობას ვუხდით ჩემს ოჯახის წევრებს : მეუღლეს ირმა ტომარაძეს, შვილებს ანა ჩუტკერაშვილს და ირაკლი ჩუტკერაშვილს.

## სარჩევი

სარჩევი.....	vii
ცხრილების ჩამონათვალი.....	ix
ილუსტრაციების ჩამონათვალი .....	x
აბრევიატურების ჩამონათვალი .....	xii
შესავალი.....	13
სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა.....	16
თავი I. ხერხემლისა და ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების ეტიოლოგია, პათოგენეზი, კლინიკა და მკურნალობის მეთოდები.....	16
თავი 2. სპინალური ტრავმის დიაგნოსტიკის მეთოდები.....	19
თავი 3. ხერხემლისა და ზურგის ტვინის ტრავმის მკურნალობის ძირითადი მეთოდები.....	21
3.1. ხერხემლის ტრავმის მკურნალობის კონსერვატიული მეთოდები.....	21
3.1.1. ერთმომენტური რეპოზიციის მეთოდი .....	21
3.1.2. ფუნქციური მეთოდი .....	22



3.2. ხერხემლის ტრავმის მკურნალობის ქირურგიული მეთოდები .....	23	თავი 4.
ლეროვანი უჯრედები და მათი ზოგადი მახასიათებლები .....	24	
4.1. ემბრიონული ლეროვანი უჯრედები.....	25	
4.2. ფეტალური ლეროვანი უჯრედები .....	25	
4.3. პოსტნატალური ლეროვანი უჯრედები .....	26	
4.4. ჰემოპოეტური ლეროვანი უჯრედები .....	26	
4.5. მეზენქიმური ლეროვანი უჯრედები .....	27	
თავი 5. უჯრედული თერაპია ზურგის ტვინის დაზიანების მკურნალობაში .....	28	vii ტრავმული
5.1 მეზენქიმური ლეროვანი უჯრედების გამოყენება ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს.....	32	ზურგის
.....	34	თავი 6. მეთოდოლოგია
6.1. კვლევის მეთოდი და მისი რელევანტურობა .....	35	
6.2. აუტოლოგური ძვლის ტვინის ლეროვანი მიღების მეთოდი .....	40	უჯრედების
6.3. გამდინარე ციტომეტრია და ძვლის ტვინის ლეროვანი უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის ტესტირება .....	44.	
6.4. ძვლის ტვინის ლეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის მეთოდი .....	47	თავი 7.
კვლევის შედეგები .....	48	

7.1. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების

მკურნალობის

შედეგების ინტერპრეტაცია .....50

7.2. აუტოგენური ძვლის ტვინის მონონუკლეარული

უჯრედების ტრანსპლანტაციის შედეგების

ინტერპრეტაცია ზურგის ტვინის ტრავმული

დაზიანების დროს .....52

დისკუსია/ინტერპრეტაცია .....58 დასკვნა და

რეკომენდაცია .....63 ბიბლიოგრაფია

.....65

viii

## ცხრილების ჩამონათვალი

ცხრილი 1. პაციენტების ასაკის ზოგადი მონაცემები .....35 ცხრილი

2. პაციენტების სქესის ზოგადი მონაცემები .....36

ცხრილი 3. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მიზეზების

ზოგადი მონაცემები .....37

ცხრილი 4. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების ლოკუსის

ზოგადი მონაცემები .....	37
ცხრილი 5. დრო ტრავმის მიღების მომენტიდან (ზოგადი მონაცემები) .....	38
ცხრილი 6. ზურგის ტვინის დაზიანების ASIA-ს სკალის მონაცემები.....	39
მიღებული დეროვანი უჯრედების ანალიზი .....	45
ცხრილი 7. რაოდენობრივი	

### ილუსტრაციების ჩამონათვალი

ილუსტრაცია 1. ნევროლოგიური სტატუსების შეფასების სისტემა (ASIA) .....	40
---	----

ილუსტრაცია 2. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების თემოს ძვლის წინა ზედა წვეტიდან .....	41	ასპირაცია
ილუსტრაცია 3. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები თავსდება პაკეტში .....	41	სტერილურ
ილუსტრაცია 4. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები ლაბორატორიაში ტრანსპორტირებისათვის .....	42	მომზადებულია
ილუსტრაცია 5. აუტოგენური ძვლის ტვინის უჯრედების მიღების პროცესი .....	42	მონონუკლეარული
ილუსტრაცია 6. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები ცენტრიფუგირების შემდეგ .....	43	ფიკოლში
ილუსტრაცია 7. მიღებული აუტოგენური ძვლის ტვინის მონონუკლეარული უჯრედების ფრაქცია .....	43	ილუსტრაცია 8.
მონონუკლეარული უჯრედების პოპულაცია .....	44	
ილუსტრაცია 9. ინტრათეკალურად აუტოგენური ძვლის ტვინის მონონუკლეარული უჯრედების შეყვანის პროცედურა .....	47	
ილუსტრაცია 10. პაციენტების დემოგრაფიული ჯგუფების მიხედვით .....	48	მონაცემები
ილუსტრაცია 11. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების ჯგუფების მიხედვით .....	49	მიზეზები
ილუსტრაცია 12. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების ჯგუფების მიხედვით .....	49	ლოკუსი



ილუსტრაცია 13. დრო ტრავმის მიღების მკურნალობის დაწყებამდე ჯგუფების მიხედვით .....	50	მომენტიდან
ილუსტრაცია 14. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება კისრის C6 მალეების დონეზე და ოპერაციული მკურნალობის არსი.....	53	C3-
ილუსტრაცია 15. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება მკერდის მე-9 მალის დონეზე და ოპერაციული მკურნალობის არსი.....	54	გულ-
ილუსტრაცია 16. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება წელის პირველი მალის დონეზე და ოპერაციული მკურნალობის არსი.....	55	

## აბრევიატურების ჩამონათვალი

American Spinal Injury Association (ASIA) - ამერიკის ზურგის ტვინის დაზიანების ასოციაცია

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) - ტვინის დერევატი ნეიროტროფიული ფაქტორი

Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GMCSF) - გრანულოციტ-მაკროფაგის კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი

FBS-IMDM – საქონლის ფეტალური შრავტი - დულბეკოს მოდიფიცირებული გარემო

FGF-ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი

HLA-ს (human leucocyte antigens) - ადამიანის ლეიკოციტის ანტიგენი

Injury Severity Score (ISS)- ტრავმის სიმძიმის კრიტერიუმი IGF-

ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი

granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GMCSF) - გრანულოციტ-მაკროფაგის კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი

PBS - ფოსფატის ბუფერი

PCR- პოლიმერიზაციის ჯაჭვური რეაქცია

PDGF- თრომბოციტებში წარმოქმნილი ზრდის ფაქტორი

SDS- ნატრიუმის დოდეცილ სულფატი

S4-S5 - საკრალური სეგმენტები

Transforming growth factor beta TGF-  $\beta$  –ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი  $\beta$

Vascular endothelial growth factor(VEGF) - სისხლძარღვის ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი

## შესავალი

თანამედროვე მედიცინის აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს ხერხემლის მიმე ტრავმა გართულებული ზურგის ტვინის დაზიანებით, კერძოდ კომპრესიით, დაჭეჭვით, ნაწილობრივი ან სრული გათიშვით. მსგავსი დაზიანების მქონე პირები ხშირად სიცოცხლის ბოლომდე ინვალიდებად რჩებიან [1-4].

Blumer და Quine -ის (1995) მონაცემების თანახმად, ამ სახის ტრავმის წარმოქმნის სიხშირე სხვადასხვა ქვეყნებში ყოველ 100 000 მოსახლეზე მერყეობს 11-დან 112-მდე [5], მის შედეგს კი წარმოადგენს ან დუნე ან სპასტიკური სრული დამბლა, უკეთეს შემთხვევაში – კიდურების პარეზი და მცირე მენჯის ორგანოთა დისფუნქცია. დღეისათვის არ არსებობს ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მკურნალობის სრულყოფილად ეფექტური მეთოდები, განსაკუთრებით იმ შემთხვევებისთვის, როდესაც მიღებული ტრავმიდან გასულია არაერთი თვე და წელი.

ხერხემლისა და ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მქონე ავადმყოფების თანამედროვე მკურნალობის ძირითადი პრინციპია:

- ნერვული სისტემის დარღვეული ფუნქციის აღდგენა;
- ხერხემლის სტაბილურობის შენარჩუნება;
- ზურგის ტვინისათვის კომფორტული გარემოს შექმნა; □ ადრეული რეაბილიტაციისათვის პირობების შექმნა.

ამერიკის ეროვნული ზურგის ტვინის კვლევის ასოციაციის მინაცემებით, 2010– 2015 წწ. ზურგის ტვინის დაზიანებებს ძირითად მიზეზს წარმოადგენდა : ავტოავარია - 38%–



ში, სიმაღლიდან ვარდნა - 30%-ში, ძალადობა (უპირველესად ცეცხლნასროლი ჭრილობები) - 14%-ში, სპორტულ/რეკრეაციული აქტივობა - 9%-ში, სამედიცინო/ქირურგიული - 5% -ში, სხვა - 4.9 [6].

2015 წლის მონაცემების მიხედვით 337 000 ზურგის ტვინის დაზიანების მქონე ადამიანი ცხოვრობს აშშ-ში და ყოველწლიურად 12 500 ახალი ზურგის ტვინის დაზიანების შემთხვევაა აღინიშნება [7-9]., უმრავლეს შემთხვევაში ხერხემლისა და ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მქონე ავადმყოფების მკურნალობა წარმოადგენს ძალზე მძიმე და ხანგრძლივ პროცესს. ქირურგიული მკურნალობა უფრო ეფექტურია ტრავმიდან პირველივე საათებში, სანამ ზურგის ტვინის დარღვეული ფუნქციას შეუძლია რეგრესირება.

უფრო გვიანი ქირურგიული ჩარევა, როგორც წესი, არ აუმჯობესებს ავადმყოფის ნევროლოგიურ სტატუსს. მკურნალობისადმი უშედეგო მიდგომების მიზეზია ის, რომ ეს მიდგომები, თავისი არსით, არ აღმოფხვრიან ზურგის ტვინის ნევრალური სტრუქტურების დაზიანებას.

კიდურების კუნთების ექსტრასტიმულაციისა და მენჯის ორგანოების ფუნქციების სტიმულაციის მეთოდების გამოყენება მათში ტრავმის შემდგომი ნეიროდისტროფიული ცვლილებების თავიდან აცილების მიზნით, კლინიკური გამოვლინების მხოლოდ გარკვეული შესუსტების საშუალებას იძლევა. თუმცა, ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების შემდგომ განვითარებული დამბლა და ორგანული დისფუნქცია, ჩვეულებრივ, რეზისტენტული რჩება მკურნალობის ასეთი მეთოდებით

გამოყენების მიმართ [10].

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე ჩვენი ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა აუტოგენური ძვლის ტვინის მონონუკლეარული უჯრედების ტრანსპლანტაციის მეთოდის შემუშავება ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს და ამ მეთოდის უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის დადგენა კლინიკურ პრაქტიკაში.

ამ მიზნის მისაღწევად დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს ქირურგიული და კონსერვატიული მკურნალობის მეთოდების შედარებითი ანალიზი კლინიკურ მასალაზე დაყრდნობით; აუტოგენური ძვლის ტვინის მონონუკლეარული უჯრედების მიღების მეთოდის

შემუშავება;

მიღებული აუტოგენური ძვლის ტვინის მონონუკლეარული უჯრედების

სიცოცხლისუნარიანობის მეთოდის შემუშავება; აუტოგენური ძვლის ტვინის მონონუკლეარული უჯრედების ტრანსპლანტაცია ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს და მიღებული ადრეული შედეგების ანალიზი კლინიკურ მასალაზე დაყრდნობით;

## სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

### თავი I. ხერხემლისა და ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების ეტიოლოგია, პათოგენეზი, კლინიკა და მკურნალობის მეთოდები

ზურგის ტვინის ტრავმებით გამოწვეული პაციენტთა მძიმე მდგომარეობა და ღრმა ინვალდიზაციის მაღალი პროცენტი საშუალებას გვაძლევს, რომ ეს დაზიანებანი მივაკუთვნოთ მძიმე და სოციალურად მნიშვნელოვან დაზიანებებს. ზურგის ტვინის დაზიანება იყოფა პირველად და მეორად დაზიანებებად. პირველადს მიეკუთვნება მექანიკური დაზიანება, მეორადს მიეკუთვნება დაზიანებანი, გამოწვეული ამინომჟავების ტოქსიურობით, ოქსიდაციური დაზიანებით, ანთებით და აუტოიმუნური პასუხით. კომბინირებულ დაზიანებებს მივყავართ გლიისა და ნერვული უჯრედის სიკვდილთან, დემიელინიზაციასთან და აქსონალურ დეგენერაციასთან, ყოველივე ეს კი გამოიხატება ნერვული სისტემის ფუნქციის მწვავე მოშლით.

დღეისათვის არჩევენ ხერხემლის ტრავმის სამ ძირითად ტიპს:

- 1) იზოლირებული;
- 2) თანმხლები (ხერხემლის ტრავმა მოტეხილობებითა და ორგანოების დაზიანებით);
- 3) კომბინირებული (ხერხემლის ტრავმა თერმულ, ქიმიურ ან რადიაციულ დაზიანებასთან კომბინაციაში).

ზურგის ტვინის ტრავმა შეიძლება იყოს:

- ხერხემლის დაზიანების გარეშე;

- ხერხემლის ტრავმა ზურგის ტვინის დაზიანებლად (გვხვდება ხშირად, არ წარმოადგენს დიდ საფრთხეს ადამიანის სიცოცხლისათვის);
- ხერხემლის ტრავმა ზურგის ტვინის დაზიანებით (ვერტებრო-სპინალური ტრავმა).

ხერხემლის ტრავმისთვის დამახასიათებელია:

- ზურგის ტვინის შერყევა;
- ზურგის ტვინის დაჟეჟილობა;
- ტვინის კომპრესია;
- ჰემატომიელია (სისხლჩაქცევა ზურგის ტვინში);
- ზურგის ტვინის ჩაგლეჯა-ჩახევა;
- ზურგის ტვინის გაწყვეტა;
- სპინალურ ნერვთა ფესვების დაზიანება;

დაზიანების ლოკალიზაციის მიხედვით განარჩევენ:

- ზურგის ტვინის ტრავმას კისრის მიდამოში;
- ზურგის ტვინის ტრავმას გულმკერდის მიდამოში;
- ზურგის ტვინის ტრავმას გავა-წელის მიდამოში;
- სპინალურ ნერვთა ფესვების დაზიანებას რაშის კუდის მიდამოში.

დაზიანების ხასიათის მიხედვით არჩევენ ხერხემალ-ზურგის ტვინის ღია და დახურულ ტრავმებს. ღია ტრავმების დროს რბილი ქსოვილების ჭრილობისა და ზურგის ტვინის ნაწილების დაზიანების ადგილები ერთმანეთს ემთხვევა.

დენისის (Denis) კლასიფიკაცია წარმოადგენს ზურგის ტვინის დაზიანების კლასიფიკაციის სისტემას, რომელიც დაფუძნებულია რადიოლოგიურ მონაცემებზე (და დაზიანებული ქსოვილების ჩამონათვალზე). დენისის სისტემის მიხედვით, ზურგის

ტვინის ტრავმები კლასიფიცირდებიან, როგორც დიდ და მცირე დაზიანებებად, რაც დაფუძნებულია მათ პოტენციურ რისკზე, გამოიწვიონ არასტაბილურობა.

მცირე დაზიანებები წარმოდგენილია განივი წვეტების, სახსროვანი წვეტების, სახსარშიდა ნაწილების და ზურგის წვეტების მოტეხილობებით, რომლებიც განვითარდა უკანა სვეტზე და არ იწვევს მწვავე არასტაბილურობას.

სპინალური დაზიანებები იყოფა ოთხ კატეგორიად, რომლებიც შეიძლება მოიცავდეს სამივე სვეტის სხვადასხვა ხარისხის ჩართულობას, მაგალითად: კომპრესიის, გახეთქვის, უსაფრთხოების ღვედის ტიპის და მოტეხილობა-ამოვარდნილობის ტიპის მოტეხილობებს. ყველა ეს მოტეხილობის ტიპი იყოფა რამოდენიმე სუბკლასად, რაც დამოკიდებულია დაზიანების სიმძიმეზე.

მაგერლის კლასიფიკაცია მოიცავს – ა: კომპრესიული დაზიანება; ბ: დისტრაქციული დაზიანებები; გ: გრეხვითი დაზიანება [11-14].

საერთაშორისო სტანდარტის გამოკვლევები, რომლებიც გამოიყენება ნევროლოგიური კლასიფიკაციისთვის, მოიცავს ორ კომპონენტს: სენსორული გამოკვლევები (სავალდებულო და არჩევითი ელემენტები) და მოტორული გამოკვლევები (სავალდებულო და არჩევითი ელემენტები). ეს ელემენტები გამოიყენება სენსო-მოტო-ნევროლოგიური დონეების შესაფასებლად და ქულების მისანიჭებლად, რათა დახასიათდეს სენსო-მოტორული ფუნქციები და განისაზღვროს დაზიანების სიღრმე. დღესდღეისობით ასეთი კლასიფიკაციის სისტემაა ASIA. (დაზიანების სკალა, რომელიც მოდიფიცირდა ფრანკელისგან) [15, 16]. დაზიანების სკალა - ASIA განკუთვნილია დაზიანების ქულებრივი შეფასებისთვის.სადაც:

- A= სრული. არ არის სენსორული ან მოტორული ფუნქცია საკრალურ სეგმენტებში S4-S5.

- B= სენსორული არასრული. სენსორული, მაგრამ არა – მოტორული, ფუნქცია შენარჩუნებულია ქვედა ნევროლოგიურ დონეებზე და მოიცავს საკრალურ სეგმენტებს S4-S5. ასევე, მოტორული ფუნქცია არ არის შემონახული მოტორული დონის სამი დონის ქვემოთ სხეულის ორივე ნახევარში.
- C= მოტორული არასრული. მოტორული ფუნქცია შენარჩუნებულია ნევროლოგიური დონის ქვემოთ\*\* და მიშენელოვანი კუნთის ფუნქციების ნახევარზე მეტი, ნევროლოგიური დაზიანების დონის ერთით ქვემოთ, ფასდება კუნთის სამ ქულაზე ნაკლებით (0–2).
- D= მოტორული არასრული. მოტორული ფუნქცია შენარჩუნებულია ნევროლოგიური დონის ქვემოთ\*\* და მიშენელოვანი კუნთის ფუნქციების ნახევარზე მეტი, ნევროლოგიური დაზიანების დონის ქვემოთ, ფასდება სამზე მეტი კუნთის ქულით.
- E= ნორმალური. თუ, ISNCSCI-ის მიხედვით გამოკვლევისას, მოტორული და სენსორული ფუნქციები ნორმალურად შეფასდა ყველა სეგმენტში და პაციენტს წარსულში ჰქონდა დეფიციტები, მაშინ AIS შეფასება არის E. ის, ვისაც არ ჰქონია ზურგის ტვინის დაზიანება, არ ფასდება AIS-ით.

ნევროლოგიური სტატუსის შესაფასებლად ასევე გამოიყენება ასევე - ზურგის ტვინის დაზიანების საერთაშორისო სტანდარტების ნევროლოგიული და ფუნქციური კლასიფიკაცია (ISCSCI). [17, 18].

## თავი 2. სპინალური ტრავმის დიაგნოსტიკის მეთოდები

მკურნალობის ტაქტიკის სწორად წარმართვისათვის აუცილებელია განისაზღვროს:

- ხერხემლის დაზიანების ხასიათი და დონე; □ ზურგის ტვინის დაზიანების ხარისხი და დონე; □ თანმხლები დაზიანებების არსებობა.

სპინალური ტრავმის დიაგნოსტიკის ძირითადი მეთოდებია:

- ხერხემლის გარეგანი დათვალიერება და პალპაცია;
- ტოპოგრაფო-ანატომიური ორიენტირები, რომლებიც საშუალებას იძლევიან, დაზუსტდეს დაზიანების დონე;
- მოძრაობის შეზღუდვა ან სრული არარსებობა, რომელიც საორიენტაციოდ ავსებს დაზიანების სურათს ( ასე, მაგალითად, ტეტრაპლეგია, ანუ ოთხივე კიდურის დამბლა მაჩვენებელია იმისა, რომ ხერხემლი დაზიანებულია კისრის მიდამოში, ხოლო ქვედა კიდურების დამბლა მიუთითებს ხერხემლის დაზიანებაზე გულმკერდისა და წელის მიდამოში);
- ზედაპირული მგრძნობელობის კვლევის მეთოდები.

ხერხემლისა და ზურგის ტვინის ტრავმის დროს ავადმყოფთა კვლევისათვის ძირითადად გამოიყენება შემდეგი მეთოდები: რენტგენოგრაფია (სპონდილოგრაფია), ლუმბალური პუნქცია და მიელოგრაფია, ბირთვული მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია [19-23].

ავადმყოფის მდგომარეობის პროგნოზირების გადამწყვეტ ფაქტორს წარმოადგენს ზურგის ტვინის ტრავმირების ხარისხი. ტრავმირების ხარისხი შეიძლება იყოს როგორც სრული, ისე ნაწილობრივი: მოძრაობითი ფუნქციისა და მგრძნობელობის ნაწილობრივი დარღვევა მიუთითებს ზურგის ტვინის დაზიანების არასრულ ხარისხზე; ზურგის ტვინის სრული დაზიანება კი შესაძლოა გახდეს გამტარობის სრული დარღვევის ან სპინალური შოკის მიზეზი. ზურგის ტვინის სრულ დაზიანებაზე მიაჩნებენ საკრალურ (გავის) სეგმენტებში მამოძრავებელი და მგრძნობელობითი ფუნქციების არარსებობა. ტრავმის დროს რაც უფრო მეტად არის შენარჩუნებული ეს ფუნქციები, მით უფრო სწრაფად

მიმდინარეობს აღდგენითი პროცები. დროის მიხედვით ხერხემლისა და ზურგის ტვინის დაზიანება იყოფა შემდეგ

პერიოდებად:

მწვავე - გრძელდება 2-3 დღე-ღამე; ამ დროის განმავლობაში მკვეთრად ვლინდება სპინალური შოკის ნიშნები, ძნელია ზურგის ტვინის დაზიანების ფორმის განსაზღვრა. ადრეული - ხანგძლივობა 2-3 კვირა. ისევ დომინირებს სპინალური შოკით გამოწვეული რეფლექტორული ქმედებისა და გამტარობის სრული დარღვევის სინდრომი, რომლის შესუსტების ნიშნები შეიმჩნევა მხოლოდ ამ პერიოდის ბოლოს. შუალედური - ხანგძლივობა 2-3 თვე. ამ დროის განმავლობაში სპინალური შოკის ყველა ნიშანი ქრება და ვლინდება დაზიანების ჭეშმარიტი სურათი. თუ არ არის დაზიანებული II მამოძრავებელი ნეირონი კისრის ან წელის შემსხვილებებში, მატულობს კუნთოვანი ტონუსი, აღდგება რეფლექსები. შარდისა და დეფეკაციის შეკავება იცვლება მათი ავტომატური გამოყოფით [24].

### **თავი 3. ხერხემლისა და ზურგის ტვინის ტრავმის მკურნალობის ძირითადი მეთოდები**

ხერხემლისა და ზურგის ტვინის ტრავმის მქონე ავადმყოფების მკურნალობა ძალზე რთული და ხანგძლივი პროცესია. ის შესაძლოა მოიცავდეს მკურნალობის კონსერვატორულ მეთოდებს, ქირურგიულ ჩარევასა და ორთოპედიულ ღონისძიებებს.

#### **3.1. ხერხემლის ტრავმის მკურნალობის კონსერვატული მეთოდები**

მედიკამენტოზური თერაპია მოიცავს: ანტიბიოტიკების ფართო სპექტრის დანიშვნას; სპინალური შოკის არსებობის შემთხვევაში - დოფამინის, ატროპინის,



მარილიანი ხსნარების გამოყენებას; ინტრავენურად მეთილპრედნიზოლონის დიდი დოზების შეყვანას შემდგომში მათი თანდათანობითი შემცირებით.

მეთილპრედნიზოლონი იწვევს ცხიმების ზეჟანგვითი ჟანგვის პროცესების ინჰიბირებას, აუმჯობესებს ზურგის ტვინის სისხლმომარაგებას, აძლიერებს ნეირონების აგზნებადობას და აჩქარებს იმპულსების განვლადობას; ტვინის ჰიპოქსიის თავიდან აცილების მიზნით გამოიყენება დიფენინი, რელანიუმი, ხოლო როგორც ანტიოქსიდანტური საშუალება - ვიტამინი E [25-27].

ხერხემლის მოტეხილობების მკურნალობის ყველაზე გავრცელებულ

კონსერვატორულ მეთოდებს წარმოადგენს:

- ერთმომენტური რეპოზიციის მეთოდი შემდგომ კორსეტის დადებით;
- ფუნქციური მეთოდი;
- თანდათანობითი რეპოზიციის მეთოდი შემდგომ კორსეტის დადებით.

### 3.1.1. ერთმომენტური რეპოზიციის მეთოდი

ერთმომენტური რეპოზიცია ნაჩვენებია მნიშვნელოვანი ტრავმების დროს, მაგალითად, მალის სხეულის კომპრესიის დროს ნახევარ სხეულზე და მეტად. მეთოდის პრინციპს წარმოადგენს მოტეხილი მალის გასწორება ხერხემლის სწრაფი გამართვით და შემდგომ კორსეტის დადებით მალის მთლიანობის აღდგენამდე. კორსეტს ადებენ მაშინვე, რეპოზიციისა და ჩატარებული ოპერაციის რენტგენით კონტროლის შემდეგ. კორსეტს აქვს სამი საყრდენი წერტილი: მკერდის ძვალი, სიმფიზი და წელის ყველაზე დიდი ლორდოზი. ასეთი კორსეტის ძირითადი ამოცანაა, წინააღმდეგობა გაუწიოს ხერხემლის მოხრას და ხელი შეუწყოს მის გაშლილ მდგომარეობაში მუდმივად ყოფნას. სწორედ ამიტომ უწოდებენ ასეთ კორსეტს - ექსტენზიურს [28].

### 3.1.2. ფუნქციური მეთოდი

ფუნქციური მეთოდი ნაჩვენებია უმნიშვნელო ხარისხის კომპრესიის დროს (მალის სხეულის სიმაღლის 1/3-ზე ნაკლები), როდესაც არ აღინიშნება ხერხემლის არხში არსებულ სტრუქტურებზე ზეწოლა.

მეთოდის პრინციპი: მოტეხილობის იმობილიზაცია წოლითი რეჟიმით და ხერხემლის სიგრძივი დაჭიმვით, ადრეული სამკურნალო ვარჯიშები, ტანვარჯიში, რომელიც ორიენტირებული იქნება სრულყოფილი კუნთოვანი კარკასის ჩამოყალიბებაზე. მალეების გამართვას, რეპოზიციას და კორსეტის დადებას არ ახდენენ. მიღებული დეფორმაცია თანდათანობით განიცდის კორექციას მისი მომიჯნავე ხერხემლის ნაწილების კომპენსატორული გამრუდების გამო.

### **3.2. ხერხემლის ტრავმის მკურნალობის ქირურგიული მეთოდები**

ხერხემლის მძიმე და პროგნოზულად არაკეთილსაიმედო დაზიანებებს ეკუთვნის მალეების ისეთი მოტეხილობები, რომლებიც გართულებულია ზურგის ტვინის დაზიანებით. ხერხემლის სვეტის ნებისმიერი დაზიანების დროს შეიძლება მოხდეს ზურგის ტვინის სხვადასხვა სახის დაზიანებაც - დაჟეჟილობიდან ზურგის ტვინის ქერქისა და ტვინოვანი ნივთიერების სრულ გათიშვამდე.

იმ შემთხვევაში, როდესაც არსებობს ეჭვი ზურგის ტვინის კომპრესიაზე, აუცილებელია მისი დეკომპრესია. თუ ზურგის ტვინის კომპრესია გამოწვეულია მალის ცთომით, აუცილებლად უნდა ჩატარდეს მოტეხილობის რეპოზიცია გაჭიმვით. თუ მოტეხილობა კისრის მიდამოშია, მაშინ ატარებენ დახურულ რეპოზიციას ხელით. თუმცა ეს მეთოდი მნიშვნელოვნად საფრთხის შემცველია, რადგან შესაძლოა გამოიწვიოს ზურგის ტვინის უფრო მეტი დაზიანება; ამიტომ მრავალი ავტორი უფრო მიზანშეწონილად მიიჩნევს კისრის მალეების რეპოზიციას ღია წესით.

ზურგის ტვინის ხანგძლივად მიმდინარე ზეწოლის დროს უნივერსალურ ღონისძიებას წარმოადგენს დეკომპრესული ლამინექტომია [29-32]. ამ ოპერაციის არსი მდგომარეობს შემდეგში: იღებენ მოტეხილი მალისა და მის მეზობლად, ზემოთ და ქვემოთ მდებარე თითო მალის რკალებსა და წვეტიან მორჩებს. ოპერაციის მსვლელობისას მალეების რკალებისა და წვეტიანი მორჩების გვერდით ზურგის გრძელი კუნთები ითიშება, რკალებისა და წვეტიანი მორჩების ამოცლა ხდება სპეციალური მკვნეტარით, რის შემდგომაც მიკროქირურგიული ტექნიკის გამოყენებით ხდება დაზიანებული ფესვების გაკერვა. შემდეგ კერავენ ტვინის მაგარ გარსს, კუნთებს, ფასციასა და კანს.

თუ ლამინექტომიის დროს არ აღმოჩნდა ზურგის ტვინი სრული გათიშვა, მაშინ ოპერაცია შეიძლება დასრულდეს მეტალის ფირფიტის ან ძვლოვანი ტრანსპლანტანტის უკანა ფიქსაციით. ასეთი ფიქსაცია უზრუნველყოფს პრეტიკულად სრულ სტაბილიზაციას ხერხემლის დაზიანებულ ზონაში [33-35]. კისრის მიდამოში არასტაბილური დაზიანებისას ლამინექტომიას შეიძლება დაემატოს წინა სპონდილოდეზი.

კისრის მიდამოში ზურგის ტვინის წინიდან კომპრესიის შემთხვევაში ლამინექტომიის ნაცვლად მიზანშეწონილია ჩატარდეს ტრანსკორპორული (მალის სხეულიდან) ზურგის ტვინის დეკომპრესია და მალის სხეულის ძვალპლასტიკური შეცვლა.

იმ შემთხვევაში, თუ კი ოპერაციამდე არსებობს სრული რწმენა იმისა, რომ კისრის მიდამოში ზურგის ტვინი სრულად არის გათიშული, მაშინ ოპერაციულ ქმედებებსა და რაიმე სახის მანიპულაციებს არანაირი აზრი აღარ აქვს.

#### **თავი 4. ღეროვანი უჯრედები და მათი ზოგადი მახასიათებლები**

ღეროვანი უჯრედებს გააჩნიათ როგორც თვითგანახლების, ისე მომწიფებული სპეციალიზებული უჯრედის წარმოქმნის უნარი. ღეროვანი უჯრედების მადიფენცირებელი პოტენციალი, ანუ პოტენტურობა, ეს არის თვისება, წარმოქმნას სხვადასხვა ტიპის უჯრედების გარკვეული რაოდენობა.

პოტენტურობის მიხედვით ღეროვანი უჯრედები იყოფა შემდეგ ჯგუფებად:

- ტოტიპოტენტური (ომნიპოტენტური) ღეროვანი უჯრედები - შეუძლიათ დიფერენცირება სამგანზომილებიანი ერთმანეთთან დაკავშირებული სტრუქტურების (ქსოვილების, ორგანოების, ორგანოთა სისტემების, ორგანიზმის) ემბრიონული და ექსტრაემბრიონული ქსოვილების უჯრედებად. ასეთ უჯრედებს შეუძლიათ იყოს საწყისი სრულყოფილი სიცოცხლიუნარიანი ორგანიზმისა. მათ მიეკუთვნება განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი, ანუ ზიგოტა [36].

- პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები - წარმოადგენს ტოტიპოტენტური უჯრედების შთამომავლობას და შეუძლიათ იყვნენ საწყისი პრაქტიკულად ყველა ქსოვილსა და ორგანოსი, გარდა ექსტრაემბრიონული ქსოვილისა (მაგალითად, პლაცენტისა). ამ უჯრედებიდან ვითარდება სამი ჩანასახოვანი ფურცელი: ექტოდერმა, მეზოდერმა და ენტოდერმა [37].

- მულტიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები - წარმოშობენ სხვადასხვა ქსოვილების უჯრედებს, მაგრამ მათი მრავალსახეობა მაინც შეზღუდულია, რადგან ისინი წარმოშობენ ამ უჯრედებს მხოლოდ ერთი ჩანასახოვანი ფურცლის ფარგლებში [38, 39].

- ოლიგოპოტენტური ღეროვანი უჯრედები - შეუძლიათ დიფერენცირება მხოლოდ ზოგიერთ, ერთმანეთთან მსგავსი თვისებების მქონე უჯრედებად. მათ მიეკუთვნება, მაგალითად, სისხლმზად პროცესებში მონაწილე ლიმფოციდური და მიელოციდური რიგის უჯრედები [40].

- უნიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები (უჯრედები-წინამორბედები, ბლასტური უჯრედები) - მოუმწიფებელი უჯრედებია, რომლებიც, გარკვეული თვალსაზრისით, აღარ წარმოადგენენ ღეროვან უჯრედებს, რადგან ისინი წარმოქმნიან მხოლოდ ერთი სახის უჯრედს; ხასიათდებიან მრავალჯერადი თვითწარმოქმნის უნარით, რაც მათ ხდის ერთი გარკვეული ტიპის უჯრედის ხანგძლივ წყაროდ და განასხვავებს მათ არაღეროვანი უჯრედებისაგან [41].

ღეროვანი უჯრედები, მათი მიღების წყაროებიდან გამომდინარე, იყოფა სამ ჯგუფად: ემბრიონულ, ფეტალურ და პოსტნატალურ (მოზრდილი ორგანიზმის) ღეროვან უჯრედებად.

#### 4.1. ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები ემბრიონის განვითარების ადრეულ სტადიაზე წარმოქმნიან შინაგან უჯრედულ მასას, ანუ ემბრიობლასტს. ემბრიობლასტის უჯრედები პლურიპოტენტურია. მათი მთავარი დადებითი თვისება არის ის, რომ ისინი არ ახდენენ HLA-ს (human leucocyte antigens) ექსპრესიას, ანუ არ გამოიმუშავენ ქსოვილოვანი შეუთავსებლობის ანტიგენს. ყოველ ადამიანს აქვს ამ ანტიგენების უნიკალური ნაკრები; ტრანსპლანტაციის დროს დონორსა და რეციპიენტში სწორედ ამ ნაკრებების არათანხვედრილობა არის ძირითადი მიზეზი მათი შეუთავსებლობისა. ემბრიობლასტის უჯრედების მთავარ უარყოფით თვისებას კი წარმოადგენს ის, რომ ტრანსპლანტაციის დროს არ შეიძლება აუტოგენური, ანუ საკუთარი მასალის გამოყენება, რადგან ემბრიონიდან შინაგანი უჯრედული მასის გამოყოფა შეუთავსებელია მის შემდგომ განვითარებასთან [42-44].

#### 4.2. ფეტალური ღეროვანი უჯრედები

ფეტალურ ღეროვან უჯრედებს გამოყოფენ აბორტის შემდეგ მიღებული სანაყოფე მასალიდან ( გესტაციის პერიოდი, ჩვეულებრივ, შეადგენს 9-12 კვირას). ბუნებრივია, ასეთი ბიომასალის კვლევა და გამოყენება ეთიკური თვალსაზრისით მიუღებელია [45].

### 4.3. პოსტნატალური ღეროვანი უჯრედები

მიუხედავად იმისა, რომ ზრდასრული ორგანიზმის ღეროვან უჯრედებს გააჩნიათ ნაკლები პოტენტირობა ემბრიონულ და ფეტალურ ღეროვან უჯრედებთან შედარებით, ანუ ნაკლებად წარმოქმნიან უჯრედის სხვადასხვა ტიპებს, ისინი ფართოდ გამოიყენება ტრანსპლანტაციისათვის, რადგან მათი კვლევა და გამოყენება, ეთიკური ასპექტიდან გამომდინარე, არ იწვევს სერიოზულ პოლემიკას. გარდა ამისა, აუტოგენური მასალის გამოყენების შესაძლებლობა განაპირობებს მკურნალობის ეფექტურობასა და უსაფრთხოებას [46, 47].. ზრდასრული ორგანიზმის ღეროვანი უჯრედები იყოფა სამ ძირითად ჯგუფად:

ჰემოპოეტურ (სისხლმზად), მულტიპოტენტურ მეზენქიმურ (სტრომულ) და ქსოვილსპეციფიკურ პროგენიტორულ უჯრედებად.

ცალკე ჯგუფად გამოყოფენ ჭიპლარის სისხლის უჯრედებს, როგორც ნაკლებად დიფერენცირებულსა და მაშასადამე, უფრო მაღალი პოტენტირობის მქონეს, ზრდასრული ორგანიზმის ყველა სხვა უჯრედთან შედარებით.

ჭიპლარის სისხლი ძირითადად შეიცავს ჰემოპოეტურ ღეროვან უჯრედებს, ასევე მულტიპოტენტურ მეზენქიმურ უჯრედებსა და მცირე რაოდენობით ღეროვანი უჯრედების ისეთ ტიპებს, რომლებსაც გააჩნიათ უნარი, გარკვეული პირობების არსებობის შემთხვევაში დიფერენცირდნენ სხვადასხვა ორგანოებისა და ქსოვილების უჯრედებად [48, 49].

#### 4.4. ჰემოპოეტური ღეროვანი უჯრედები

ჰემოპოეტური ღეროვანი უჯრედები - მულტიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები წარმოადგენენ საწყის სისხლის როგორც მიელოიდური რიგის უჯრედებისთვის (მონოციტები, მაკროფაგები, ნეიტროფილები, ბაზოფილები, ეოზინოფილები, ერითროციტები, მეგაკარიოციტები, თრომბოციტები და დენდრული უჯრედები), ისე ლიმფოიდური რიგის უჯრედებისათვის (T-ლიმფოციტები, B-ლიმფოციტები და ბუნებრივი კილერები).

ჰემოპოეტური ღეროვანი უჯრედების მიღება ძირითადად ძვლის ტვინიდან ხდება. ეს წყარო დღესაც ფართოდ გამოიყენება ჰემოპოეტური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტოლოგიაში. ამ უჯრედებს შეიცავს ზრდასრული ადამიანის ძვლის ტვინი მენჯის ძვლის, ნეკნების, მკერდის ძვლის და სხვა ძვლების ჩათვლით [50].

უჯრედები შეიძლება მიღებულ იქნას უშუალოდ ძვლიდან (მაგალითად მენჯის ძვალი) ნემსისა და შპრიცის გამოყენებით ან სისხლიდან, ციტოკინებით (G-CSF - გრანულოციტური კოლონიომასტიმულირებელი ფაქტორის ჩათვლით) მისი წინასწარი დამუშავების შემდეგ, რაც ხელს უწყობს ძვლის ტვინიდან ღეროვანი უჯრედების სისხლში გამოყოფას [51, 52].

#### 4.5. მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები

მულტიპოტენტური მეზენქიმური სტრომული უჯრედები მულტიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებია, რომლებსაც გააჩნიათ დიფერენცირების უნარი, ჩამოყალიბდნენ ოსტეობლასტებად (ძვლოვანი ქსოვილის უჯრედები), ქონდროციტებად (ხრტილოვანი უჯრედები) და ადიპოციტებად (ცხიმოვანი უჯრედები) და ა.შ.

განვითარების ემბრიოგენული პერიოდში მულტიპოტენტური მეზენქიმური სტრომული უჯრედების წინამორბედს წარმოადგენს მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები,

რომელთა ნახვა შეიძლება მეზემქიმის გავრცელების არეალში, ანუ ჩანასახის შემაერთებელ ქსოვილში [53-55].

მულტიპოტენტური მეზენქიმური უჯრედების მიღების ძირითად წყაროს წარმოადგენს ძვლის ტვინი. გარდა ამისა, ისინი აღმოჩენილია ცხიმოვან ქსოვილში, ასევე ისეთ ქსოვილებში, რომლებიც ხასიათდებიან კარგი სისხლმომარაგებით. გარდა ამისა, მულტიპოტენტური მეზენქიმური სტრომული უჯრედები ნახეს სარძევე კბილების პულპაში, ამნიონურ სითხეში, ჭიპლარის სისხლსა და ვარტონის ჟელეში (ჭიპლარის ქსოვილის ჟელესებრი ნივთიერება).

#### **თავი 5. უჯრედული თერაპია ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მკურნალობაში**

ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება იწვევს მოტორულ და სენსორულ დარღვევას, რაც თავის მხრივ სიცოცხლის ხარისხზე აისახება. იმ უარყოფით ზეგავლენის გარდა, რასაც ამ დაავადების მქონე პაციენტები განიცდიან, ეს საზოგადოებისთვისაც დიდი ეკონომიკური ტვირთია. ამერიკის შეერთებულ შტატებში ზურგის ტვინის ტრავმის მქონე ერთი პაციენტის მკურნალობისა და მოვლის ხარჯები წელიწადში 4 მილიონ დოლარს შეადგენს[56].

ზურგის ტვინის ტრავმულ დაზიანებას თან ახლავს მთელი რიგი გართულებები, რომლებიც იწვევენ ნეირონების სიკვდილს, ნერვული ბოჭკოების დეგენერაციას, ჰემორაგიას და საბოლოოდ შეუძლებელი ხდება დაზიანებული ქსოვილის სრული რეგენერაცია.



ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების სამკურნალოდ მოწოდებული მრავალი თანამედროვე მეთოდები (ქირურგიული დეკომპრესია ან ფიქსაცია, ნეიროტროპული ფაქტორების ინექცია, ანთებისსაწინააღმდეგო მკურნალობა და ფიზიკური რეაბილიტაცია). სამწუხაროდ, ეს მეთოდები ხშირ შემთხვევაში ვერ უზრუნველყოფენ სასურველ დამაკმაყოფილებელ შედეგებს. ისინი იშვიათად იძლევიან ქსოვილის მიერ დაკარგული ფუნქციების აღდგენის საშუალებას.

სამედოცინო ლიტერატურის ანალიზმა გვიჩვენა რომ დღეისათვის ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მკურნალობაში ფართოდ გამოიყენება ძვლის ტვინის მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები. თუმცა ამ ნაშრომების უმრავლესობა შესრულებულია ექსპერიმენტში ცხოველებზე [57-65].

მრავალი ავტორი აღნიშნავს, რომ ღეროვან უჯრედებს აქვთ სხვადასხვა უჯრედებად დიფერენცირების უნარი, შეუძლიად ანთებითი და იმუნური რეაქციების დათრგუნვა, აპოპტოზის ინჰიბირება და ნეიროტროფული ფაქტორების გამომუშავება [66, 67].

ამჟამად, ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს გამოიყენება ისეთი ღეროვანი უჯრედები როგორცაა: ადამიანის ოლიგოდენდროციტის წინამორბედი უჯრედები, შვანის უჯრედები, ძვლის ტვინის სტრომული უჯრედები, ყნოსვის ნერვის შემომგარსველი (ensheathing) უჯრედები და სხვები.

პრეკლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ადამიანის ოლიგოდენდროციტის წინამორბედი უჯრედების ტრანსპლანტაციის შედეგი ვრცელდება უშუალოდ დაზიანების არეში მდებარე თეთრ და ნაცრისფერ ნივთიერებებზე, იცავს მოტორულ ნეირონებს, რაც თავის მხრივ კორელაციაშია მოტორული ფუნქციის გაუმჯობესებასთან [68]. ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ასპექტი ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს არის დაზიანების განვითარებისა და უჯრედულ თერაპიაში მკურნალობის დაწყების დრო [69]. ავტორები აღნიშნავენ, რომ ოლიგოდენდროციტის წინამორბედი უჯრედების ტრანსპლანტაცია

მოხდა კლინიკურად ორ შესაბამის პერიოდში, მაშინ, როცა ვითარდება მეზობელი ქსოვილების ყველაზე დიდი დაზიანება, ტრავმიდან 3 და 24 საათში [70].

მიღებული ოლიგოდენდროციტის წინამორბედი უჯრედების გამოხატვა მოხდა ოლიგოდენდროციტების მარკერების მეშვეობით, რომლებიცაა: - 2',3'ციკლურინუკლეოტიდ3' - ფოსფოდიესთერაზა, გალაქტოცერებროზიდი, ოლიგოდენდროციტის ტრანსკრიპციის ფაქტორი (Olig 1) და ოლიგოდენდროციტის მარკერები (O4 და O1).

გარდა ამისა, ოლიგოდენდროციტის წინამორბედა უჯრედებმა გამოავლინეს სიცოცხლისუნარიანობა შეყვანის ადგილას - დაზიანების ცენტრში და მიგრირება განიცადეს შეყვანის ადგილიდან 1 კვირის ვადაში. სხვა ავტორების მოსაზრებით, ადამიანის ემბრიონული ღეროვანი უჯრედებიდან მიღებული ოლიგოდენდროციტის წინამორბედი უჯრედები შეიძლება იქნეს ტრანსპლანტირებული უფრო ადრე, ვიდრე ეს პირობითად არის მიღებული. შვანის უჯრედების ტრანსპლანტაცია ასევე წარმოადგენს იმედისმომცემ თერაპიულ სტრატეგიას ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს. ისინი წარმოადგენენ ყველაზე მეტად შესწავლილი უჯრედის ტიპს. ოლიგოდენდროციტებისა და მისი პრეკურსორებისგან განსხვავებით, შვანის უჯრედებს უფრო მეტად აქვთ გამოხატული ის თვისებები, რომლებიც სასურველია ზურგის ტვინის დაზიანებების სამკურნალოდ ტრანსპლანტაციის პროცესში. მათი მიღება და გამოყოფა უფრო ადვილია პერიფერიული ნერვიდან, ასევე ადვილად ექვემდებარება კულტურაში დიდი რაოდენობით ზრდას.

შვანის უჯრედები, მათი განსაკუთრებული თვისების გამო, რადგან მათ შეუძლიათ ადვილად დედიფერენცირდეს, განიცადოს მიგრაცია და პროლიფერაცია, ზრდის ფაქტორების გამოხატული ექსპრესია, რეგენერირებადი აქსონების მიელინიზაცია, საკვანძო როლს თამაშობს პერიფერიული ნერვების ენდოგენურ აღდგენაში [71, 72]. დაზიანებულ ზურგის ტვინში შვანის უჯრედების ინექცია აჩქარებს აქსონების რეგენერაციას, მიელინიზაციას და აქსონის აღდგენას ნორმალური გზით, ამცირებს

დაზიანებულ ქსოვილში ცისტების ჩამოყალიბებას, და მეზობელ ქსოვილებში მეორეული დაზიანების რისკს [73]. პაციენტის კლინიკური მდგომარეობის გაუმჯობესებისთვის იზოლირებული კანჭის ნერვიდან გამოყოფილი შვანის უჯრედების აუტოლოგიური ტრანსპლანტაცია იქნა ნაწარმოები [74].

ავტორები აღნიშნავენ, რომ ყველა პაციენტში აღინიშნებოდა აუტონომიური, მოტორული და სენსორული ფუნქციების გაუმჯობესება. ავტორები ამტკიცებენ, რომ ზურგის ტვინის ქრონიკული დაზიანების მქონე პაციენტებში უსაფრთხო და შესაფერისი მკურნალობა არის ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მეზენქიმური ფრაქცია და შვანის უჯრედების ერთდროული ტრანსპლანტაცია [75]. თუმცა, შვანის უჯრედების ტრანსპლანტაციისას რეგენერაცია და მიელინიზაცია ვითარდება მხოლოდ იმ ადგილას, სადაც ტრანსპლანტანტი არის გადატანილი. აქსონის გარშემო არსებული გლიური ნაწიბურის ინჰიბიტორული ბუნება არ იძლევა საშუალებას ტრანსპლანტანტის მიღმა მოხდეს რეგენერაცია [76].

მიუხედავად იმისა, რომ შვანის უჯრედს რეგენერაციის დიდი პოტენციალი გააჩნია, იმისათვის, რომ წარმატებულად იქნას მისი ეს ფუნქცია გამოყენებული, მეცნიერები განაგრძობენ მუშაობას საკითხზე, რომ გაზარდონ უჯრედის სიცოცხლისუნარიანობა და ზრდის ხარისხი ნეიროტროფების საშუალებით, რომლებიც შესაძლოა, დაეხმაროს რეგენერირებად აქსონსა და სამიზნე ნეირონს შორის შესაბამისი კავშირის დამყარებას, და შედეგად უზრუნველყოს ფუნქციის აღდგენა [77], აქსონის რეგენერაციის ხელისშემშლელი ინჰიბიტორული მოლეკულების ნეიტრალიზაციის გზით [78].

შემდგომ იმედისმომცემ კანდიდატად ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მკურნალობაში მოისაზრება ყნოსვის ნერვის შემომგარსველი (ensheathing) უჯრედები, გამომდინარე მათი უნიკალური თვისებებიდან - სიცოცხლის განმავლობაში მუდმივად ხდება მათი პერიოდული ჩანაცვლება. ამ უჯრედებს გააჩნიათ ნეიროგენეზის სიხშირე, რომელიც რეგულირდება და სენსორული ნეირონის სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირების ან გახანგრძლივების საშუალებას იძლევა [79].

პირველ ფაზის ჩატარებულმა კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ აუტოლოგური ყნოსვის ნერვის შემომგარსველი (ensheathing) უჯრედების ტრანსპლანტაცია ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მკურნალობისას უსაფრთხო და მართებული მეთოდია [80]. თუმცა, არსებობს საწინააღმდეგო მოსაზრებები ამ მეთოდით მკურნალობის ეფექტურობის შესახებ. ზოგი ავტორის მონაცემებით, შვანის უჯრედები და ყნოსვის ნერვის შემომგარსველი (ensheathing) უჯრედები ახდენენ სამგანზომილებიანი მატრიქსის ფორმირებას, რომელიც თავის მხრივ აქსონის წარმატებული რეგენერაციისთვის საჭირო მიკროგარემოს ქმნის ზრდასრული ძუძუმწოვრის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. სხვა ავტორების აზრით [81].

მხოლოდ შვანის უჯრედის, ან ყნოსვის ნერვის შემომგარსველი (ensheathing) უჯრედების, ან მათი კო-ტრანსპლანტაცია ფიშერის ზრდასრული ვირთხის ზურგის ტვინის გულმკერდის ნაწილში (T9) საშუალო კონტუზიის მიღებიდან 1 კვირის შემდეგ, უფრო ეფექტურია აქსონის რეგენერაციის პროცესში, ვიდრე შვანის უჯრედის კო-ტრანსპლანტაცია ყნოსვის ნერვის შემომგარსველ (ensheathing) გლიასთან [82].

ბოლო წლებში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ძვლის ტვინის ჰემოპოეტურ და მეზენქიმურ უჯრედებს.

### **5.1. მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების გამოყენება ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს**

ზურგის ტვინს არ გააჩნია რეგენერაციისა და აღდგენის უნარი, ამიტომ ზურგის ტვინის ტრავმების ერთ-ერთ საუკეთესო და ეფექტურ საშუალებად შეიძლება ჩაითვალოს ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებით მკურნალობის მეთოდი.

მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების გამოყენება ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების სამკურნალოდ საკმაო ინტერესს იჩენენ, რადგან ამ უჯრედებს შეუძლიად

პირდაპირი გავლენა მოახდინონ იმ მულტიფაქტორულ მოვლენებზე, რომლებიც ზურგის ტვინის დაზიანების დროს ვითარდება.

მეზენქიმურ ღეროვან უჯრედებს გააჩნიათ ანთების საწინააღმდეგო, იმუნომოდულატორული და ნეიროპროტექტული თვისებები. ასევე ცნობილია, რომ მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები გამოყოფენ ისეთ პარაკრინულ ფაქტორებს როგორცაა: ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი - insulin-like growth factor (IGF), ტვინის დერივატი ნეიროტროფიკი ფაქტორი - brain-derived neurotrophic factor (BDNF) , სისხლძარღვის ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი - vascular endothelial growth factor (VEGF) , გრანულოციტ-მაკროფაგის კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი - granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორი-2 - fibroblast growth factor-2 (FGF2) და  $\beta$ -ტრანსფორმირების ზრდის ფაქტორი (TGF- $\beta$ ) რომლებიც ხელს უწყობენ რეგენერაციის გაძლიერებას [83-85].

მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების მოპოვება ზრდასრულ ორგანიზმში საკმაოდ ადვილია, იგი შეიძლება გამოყოფილ იქნეს როგორც ძვლის ტვინიდან, ასევე ცხიმოვანი ქსოვილიდან, კანიდან და პერიფერიული სისხლიდანაც კი. კვლევებისთვის საჭირო მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების მოპოვება ძირითადად ძვლის ტვინიდან და ცხიმოვანი ქსოვილიდან ხდება, თუმცა არსებობს მათი მოპოვების პერინატალური წყაროებიც - ჭიპლარის სისხლი, ჭიპლარის მატრიქსი, ამნიონური სითხე და პლაცენტა [86-89].

განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ძვლის ტვინის ჰემოპოეტურ და მეზენქიმურ უჯრედებს. Yoon S. H (2007) ჩაატარეს კლინიკური კვლევა, სადაც I/II ფაზაში მოხდა ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია მწვავე (ტრავმიდან 14 დღეში), ქვემწვავე (2-8 კვირაში) და ქრონიკულ (>8 კვირა) პაციენტებში. საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების მკურნალობა მოხდა ტრადიციული დეკომპენსაციითა და ქირურგიული გზით ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის გარეშე. როგორც აღნიშნავენ ავტორები, დაკვირვების 4 თვის შემდეგ, მაგნიტო-რეზონანსულმა კვლევამ აჩვენა ზურგის ტვინის

ზომის მატება ჰემორაგიის, ცისტებისა და ინფექციის გარეშე. ASIA-ს შკალის მონაცემები გაუმჯობესდა 30-33%-ით მწვავე და ქვემწვავე პაციენტებში, მაშინ როდესაც, ქრონიკულ პაციენტებში არავითარი გაუმჯობესება არ აღნიშნულა [90].

Sykova and Jendelova (2007) გამოაქვეყნეს მონაცემები, სადაც კვლევაში ჩართული იყო ზურგის ტვინის დაზიანების მქონე 20 პაციენტი. პაციენტებს ჩაუტარდათ ინტრაარტერიულად ძვლის ტვინის უჯრედების ტრანსპლანტაცია ტრავმიდან სხვადასხვა ვადებში (3–12 თვე). პაციენტების შეფასება ხდებოდა ASIA-ს, ფრანკელის შკალით, მაგნიტო-რეზონანსული კვლევიტა და ელექტროფიზიოლოგიური მეთოდებით (MEP; SEP). როგორც აღნიშნავენ ავტორები, პაციენტების უმრავლესობაში აღინიშნა მოტორული და სენსორული ფუნქციის გაუმჯობესება 3 თვის განმავლობაში, ხოლო გართულებები არ დაფიქსირებულა [91].

Geffner et al. (2008) აღწერეს ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტების ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებით მკურნალობის რვა შემთხვევა (ოთხი მათგანი მწვავე, ოთხი- ქრონიკული) [92]. უჯრედების შეყვანა ორგანიზმში ხდებოდა სხვადასხვა გზით: პირდაპირ ზურგის ტვინის დაზიანების არეში, ინტრათეკალურად და ინტრავენურად. ნევროლოგიური შეფასებითვის გამოყენებული იყო ASIA, Frankel და Ashworth-ის სკალები, რომლის მიხედვითაც რვავე პაციენტში (100%) აღინიშნებოდა Barthel-ს ინდექსისა და შარდის ბუმტის ფუნქციის სტაბილური გაუმჯობესება მკურნალობიდან 2 წლის განმავლობაში.

იგივე შედეგებს აღნიშნავენ Dai G. et al (2013), რომლებმაც კვლევა ჩაატარეს ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მქონე 40 პაციენტზე. მეზენქიმური ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია განხორციელდა ტრავმული დაზიანების არეში. დაკვირვებისას პაციენტებს აღინიშნებოდათ მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება, სერიოზული გართულებების გარეშე [93].

El-Kheir W. A., et al (2014) გამოაქვეყნეს აუტოლოგიური ძვლის ტვინის მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის შედეგები პაციენტებში, რომელთაც აღნიშნებოდათ ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება კისრისა და გულმკერდის დონეზე. დაზიანების ხანდაზმულობა ამ პაციენტებში მინიმუმ 12 თვე იყო. ღეროვანი უჯრედების შეყვანა ინტრათეკალურად ხდებოდა [94]. ავტორები აღნიშნავენ, რომ ყველა პაციენტს აღნიშნებოდა დამაკმაყოფილებელი შედეგები გართულების გარეშე.

ასევე, დამაკმაყოფილებელი შედეგები მიიღეს Deda H et al (2008) ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში, სადაც გამოყენებულ იქნა ძვლის ტვინის აუტოგენური ჰემოპოეტური უჯრედები [95].

Sharma A და თანაავტორები (2012) აღნიშნავენ, რომ ზურგის ტვინის დაზიანების მქონე ყველა პაციენტში (100%) მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის შემდეგ დაფიქსირდა ზოგადი მდგომარეობის გაუმჯობესება კუნთოვანი ძალის და შარდის კონტროლის ხარჯზე. ცერებრული დამბლის 85%-ში ასევე დაფიქსირდა გაუმჯობესება, მათგან 75%-ში დაფიქსირდა კუნთოვანი ტონუსი, ხოლო 50%-ში მეტყველება. ავტორები აღნიშნავენ, რომ განუკურნებელი ნევროლოგიური დაავადებების 88%-შიც, როგორცაა აუტიზმი, რეტის სინდრომი, გიგანტურ აქსონური ნეიროპათია და ა.შ., ასევე გაუმჯობესება დაფიქსირდა [96].

## თავი 6. მეთოდოლოგია

კლინიკური კვლევა მიმდინარეობდა წმინდა მიქაელ მთავარანგელოზის სახელობის მრავალპროფილური კლინიკური საავადმყოფოსა და შ.პ.ს სამედიცინო ცენტრ „ინოვა“-ს ბაზაზე. ღეროვანი უჯრედების დამუშავება, მონონუკლეარული უჯრედების ფრაქციის მიღება და ამ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის განსაზღვრა შესრულდა კოტე მარდალეიშვილის სამედიცინო ცენტრში.

კვლევა ჩატარებული იყო ჰელსინკის დეკლარაციის მიხედვით, პაციენტისაგან მიღებული წერილობითი თანხმობის შემდგომ. ყველა პაციენტი კონსულტირებული იყო ნევროპათოლოგის მიერ.

### 6.1. კვლევის მეთოდი და მისი რელევანტურობა

კვლევაში ჩართული იყო 40 პაციენტი რომლის ასაკობრივი დიაპაზონი შეადგენდა 12-72 წელს. პაციენტების ასაკის და სქესის მონაცემები მოცემულია 1 და 2 ცხრილებში.

ცხრილი 1. პაციენტების ასაკის ზოგადი მონაცემები

ასაკი	რაოდენობა	%
12 წლიდან 20 წლამდე	5	12,5
21 წლიდან 30 წლამდე	5	12,5
31 წლიდან 40 წლამდე	7	17,5
41 წლიდან 50 წლამდე	15	37,5
51 წლიდან 60 წლამდე	5	12,5
61 წლიდან 70 წლამდე	2	5,0
≥ 71 წლის	1	2,5
სულ	40	100



## ცხრილი 2 . პაციენტების სქესის ზოგადი მონაცემები

სქესი	რაოდენობა	%
მამაკაცი	29	70
ქალი	11	30
სულ	40	100

ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მიზეზები 25 (62,5% ) შემთხვევაში იყო ავტოსაგზაო შემთხვევა, 9 (22,5%) - სიმაღლიდან ვარდნა, ხოლო დარჩენილ 6 (15%) შემთხვევაში - ცეცხლსასროლი იარაღით მიყენებული ჭრილობა. პაციენტების დაზიანების მიზეზები მოცემულია 3 ცხრილში.

40 პაციენტიდან 6 (15%) აღენიშნებოდა კისრის, 24 ( 60%) გულმკერდისა და 10 (25%) წელის დონეზე არსებული ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების ლოკუსი და დრო ტრავმის მიღების მომენტიდან მკურნალობის დაწყებამდე მოცემულია 4 და 5 ცხრილებში.

ცხრილი 3. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების ზოგადი მიზეზები

მიზეზები	რაოდენობა	%
ავტოსაგზაო შემთხვევა	28	70
სიმაღლიდან ვარდნა	9	22,5
ცეცხლსასროლი იარაღით მიყენებული ჭრილობა.	3	7,5
სულ	40	100

ცხრილი 4. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების ლოკუსის ზოგადი მონაცემები

დაზიანების ლოკუსი	რაოდენობა	%
კისრის მიდამო	6	15
გულმკერდის მიდამო	24	60
წელის მიდამო	10	25
სულ	40	100

**ცხრილი 5. დრო ტრავმის მიღების მომენტიდან  
(ზოგადი მონაცემები)**

დრო ტრავმის მიღების მომენტიდან  (თვე)	რაოდენობა	%
0 - 3	5	12,5
4 - 6	8	20
7 - 9	6	15
10 - 12	9	22,5
13 - 15	5	12,5
16 - 18	4	10
19- 21	3	7,5
სულ	40	100

კვლევაში ჩართული პირველი და მეორე ჯგუფის პაციენტების ნევროლოგიური სტატუსის შეფასება ხდებოდა ASIA-ს სქემის მიხედვით. რაც შემდეგში მდგომარეობს: A სრული მოტორული და სენსორული დეფიციტი S4 – S5 სეგმენტების დონეზე. B არასრული

სენსო-მოტორული დეფიციტი S4 – S5 დონეზე. C მოტორიკა შენახულია დაზიანების უბნის მიხედვით და კუნთებში ძალა ფასდება < 3 ქულით. D მოტორიკა შენახული და მოტორიკა ფასდება >3 ქულით E სენსო-მოტორიკა შენახულია. პაციენტთა შეფასება მოხდა როგორც კვლევის დაწყების წინ, ასევე მკურნალობის (დაკვირვების) მთელი პერიოდის განმავლობაში.

გარდა ASIA-ს სქემაში არსებული მონაცემებისა, ყურადღებას ვაქცევდით ისეთ ფაქტორებსაც, როგორცაა ტკივილი, რომელიც თან ახლავს ზურგის ტვინის ტრავმას და წარმოადგენს ერთ-ერთ წამყვან კლინიკურ ჩივილს. იგი გავლენას ახდენს პაციენტის ფსიქო-ემოციურ სტატუსზე და შემდგომში აისახება სხეულის ზოგად მდგომარეობაზე. ყურადღება ექცეოდა ერექციის დარღვევასაც. ზურგის ტვინის დაზიანების ASIA-ს სკალის მიხედვით 40 პაციენტიდან A ქულით შეფასებული იყო 19 პაციენტი, B ქულით შეფასებული იყო 14 პაციენტი, ხოლო C ქულით შეფასებული იყო 7 პაციენტი.

ზურგის ტვინის დაზიანების ASIA-ს სკალის მონაცემები მოცემულია 6 ცხრილებში.

**ცხრილი 6. ზურგის ტვინის დაზიანების ASIA-ს სკალის ზოგადი მონაცემები**

ASIA-ს სკალის მონაცემები	I ჯგუფი		II ჯგუფი	
	რაოდენობა	%	რაოდენობა	%
A	9	45	10	50
B	8	40	6	30

C	3	15	4	20
სულ	20	100	20	100

სურათი 1. ნევროლოგიური სტატუსების შეფასების სქემა (ASIA)

Patient Name \_\_\_\_\_  
 Examiner Name \_\_\_\_\_ Date/Time of Exam \_\_\_\_\_

**ASIA** STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY **ISC S**

**MOTOR**  
 KEY MUSCLES (Scoring in square cells)

	R	L	
C5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Elbow flexors
C6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wrist extensors
C7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Elbow extensors
C8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Finger flexors (2nd/3rd/4th/5th digits)
T1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Finger abductors (2nd/3rd)

UPPER LIMB TOTAL:  +  =   
 (Maximum: 200 / 200 / 200)

**SENSORY**  
 KEY SENSORY POINTS

	R	L	
C2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Face
C3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Face
C4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Face
C5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hand
C6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hand
C7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hand
C8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hand
T1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hand
T2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Arm
T3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Arm
T4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Arm
T5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Arm
T6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Arm
T7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Arm
T8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Arm
T9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Arm
T10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Arm
T11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Arm
T12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Arm
L1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leg
L2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leg
L3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leg
L4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leg
L5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leg
S1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leg
S2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leg
S3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leg
S4-S5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leg

LOWER LIMB TOTAL:  +  =   
 (Maximum: 200 / 200 / 200)

**NEUROLOGICAL LEVEL**  
 COMPLETE OR INCOMPLETE?    
 ASIA IMPAIRMENT SCALE

**ZONE OF PARTIAL PRESERVATION**  
 SENSORY:    
 MOTOR:

**Key Sensory Points**

*This form may be copied freely but should not be altered without permission from the International Spinal Cord Society.*

პირველი ჯგუფის 20 პაციენტს, ხერხემლისა და ზურგის ტვინის დაზიანების შემდეგ უტარდებოდათ დღეისათვის არსებული სტანდარტული ქირურგიული ან კონსერვატიული მკურნალობა.

მეორე ჯგუფის 20 პაციენტს ხერხემლისა და ზურგის ტვინის დაზიანების შემდეგ უტარდებოდათ სტანდარტულ ქირურგიულ ან კონსერვატიულ მკურნალობასთან ერთად აუტოლოგიური ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია.

## 6.2. აუტოლოგიური ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მიღების მეთოდი

ადგილობრივი ანესთეზიის ქვეშ თეძოს წინა ზედა წვეტიდან ასპირირებული იქნა 100-120 მლ ძვლის ტვინი და მოთავსდა ჰეპარინის შემცველ სტერილურ სინჯარაში. ასპირირებული მასალა განზავებულ იქნა ფოსფატ-ბუფერულ ხსნარში კონცენტრაციით 1:2. მონონუკლეური ფრაქცია გამოყოფილ იქნა სიმკვრივის გრადიენტის მიხედვით ცენტრიფუგირებით 400 xg 30 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე Ficoll Paques Plus ან Ficoll Paques Premium ხსნარით (GE Healthcare, USA). გამოყოფილ იქნა მინიმუმ 750 მილიონი მონონუკლეარული უჯრედების ფრაქცია,

### სურათი 2 ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ასპირაცია თეძოს ძვლის წინა ზედა წვეტიდან



### სურათი 3 ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები თავსდება სტერილურ პაკეტში



სურათი 4 ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები მომზადებულია  
ლაბორატორიაში ტრანსპორტირებისათვის



სურათი 5 აუტოგენური ძვლის ტვინის მონონუკლეარული  
უჯრედების მიღების პროცესი



სურათი 6 ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები ფიკოლში  
ცენტრიფუგირების შემდეგ



სურათი 7 მიღებული აუტოგენური ძვლის ტვინის  
მონონუკლეარული უჯრედების ფრაქცია

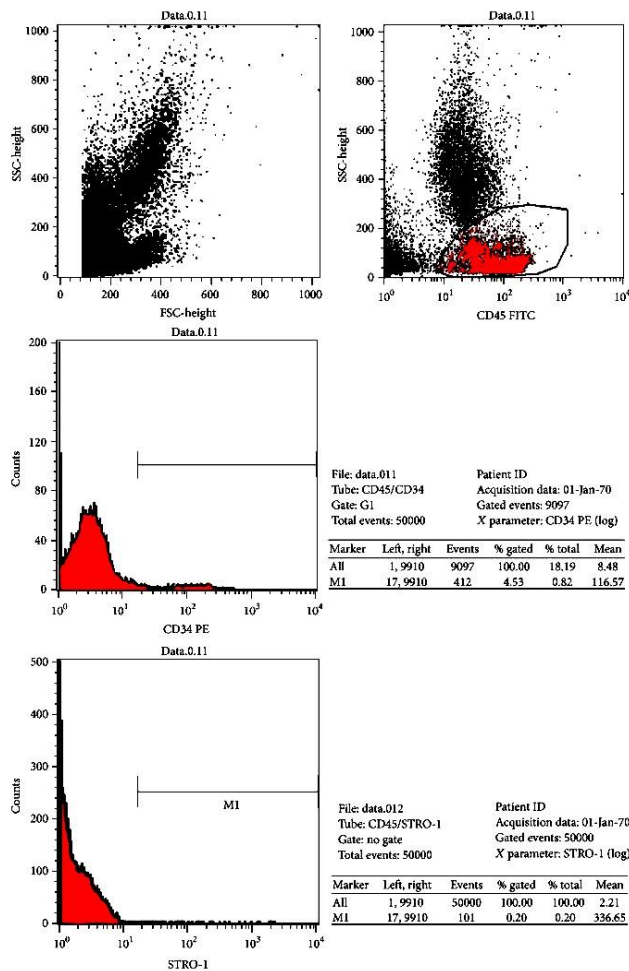




### **6.3. გამდინარე ციტომეტრია და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის ტესტირება**

0,4 მლ ფინალური პროდუქტი დაექვემდებარა ტრიპან ლურჯის ელიმინაციის ტესტსა და ციტომეტრიულ ანალიზს. სიცოცხლისუნარიანობის ტესტი პროტოკოლის მიხედვით ნაწარმოები იქნა 0,4%-იანი ტრიპან ლურჯის ხსნარით (Sigma, USA). მწარმოებლის ინსტრუქციის თანახმად უჯრედის იმუნოფენოტიპირება ნაწარმოები იქნა 0,5%-იან BSA/PBS-ში ანტი-ჰუმან CD34, ანტი-ჰუმან CD45, ანტი-ჰუმან CD271 (Miltenyi Biotec, Germany), ანტი-ჰუმან -STR)-1 ანტისხეულებთან ერთად (Santa-Cruz Biotechnology, USA). ფლოუ ციტომეტრია განხორციელდა BD FACSCalibur გამდინარე ციტომეტრით (Becton Dickenson, USA).

### **სურათი 8. მონონუკლეარული უჯრედების პოპულაცია**



მონონუკლეარული უჯრედები CD45-/CD34-/CD271+/STRO+ განსაზღვრულ იქნა როგორც ძვლის ტვინის მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები და მათი აბსოლუტური რაოდენობა დათვლილ იქნა მკაცრი სიზუსტით. ძვლის ტვინის ჰემოპოეტური ღეროვანი უჯრედები განსაზღვრულ იქნა CD45+/CD34+ მონონუკლეარული უჯრედების პოპულაციაში, მათი პროცენტულობა და აბსოლუტური რაოდენობა ასევე მკაცრი სიზუსტით იქნა დათვლილი (სურათი 8.). აუტოლოგიური ძვლის ტვინის უჯრედების საერთო რაოდენობა და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ფინალური პროდუქტების რაოდენობა მოცემულია მე-7 ცხრილში.

**ცხრილი 7. მიღებული ღეროვანი უჯრედების რაოდენობრივი ანალიზი**

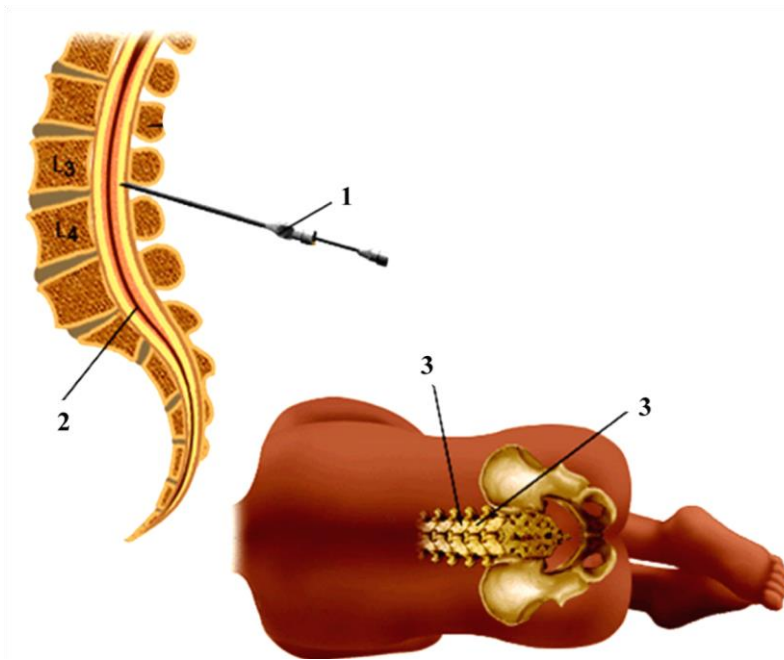
პაციენტი	ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები (mL)	უჯრედების საერთო რაოდენობა ( $\times 10^6$ )	CD 45 ( $\times 10^6$ )	მონო ნუკლეარული ფრაქცია ( $\times 10^6$ )	მეზენქიმური ფრაქცია  STRO- 1+/CD271+ ( $\times 10^3$ )	CD34 ( $\times 10^6$ )
1	120	536	530	150	214	7,0
2	100	516	310	176	103	7,2
3	100	531	524	165	159	7,4
4	120	542	457	206	217	8,1
5	100	405	491	181	713	3,6
6	100	964	456	386	384	14,5
7	120	620	267	229	186	5,0
8	100	903	283	375	181	8,1
9	100	749	451	262	75	12,0
10	120	902	330	261	181	22,6
11	100	749	280	260	74	11,2
12	100	902	310	151	214	7,9
13	120	748	294	175	103	7,2
14	110	526	280	175	210	41,9
45	100	559	340	187	284	16,6

16	120	690	780	245	260	4,9
17	120	542		145	210	17,0
18	100	628		214	148	18,1
19	100	629		308	250	7,4
20	120	542		214	110	11,0

გამდინარე ციტომეტრიული ანალიზის გრაფიკული გამოსახულება. მონონუკლეარული უჯრედები CD45-/CD34-/CD271+/STRO+ განსაზღვრულ იქნა როგორც ძვლის ტვინის მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები და მათი პროცენტულობა და აბსოლუტური რაოდენობა დათვლილ იქნა მკაცრი სიზუსტით. ძვლის ტვინის ჰემოპოეტური ღეროვანი უჯრედები განსაზღვრულ იქნა CD45+/CD34+ მონონუკლეარული უჯრედების პოპულაციაში, მათი პროცენტულობა და აბსოლუტური რაოდენობა ასევე მკაცრი სიზუსტით იქნა დათვლილი ძვლის ტვინის ჰემოპოეტური ღეროვანი უჯრედები განსაზღვრულ იქნა CD45+/CD34+ მონონუკლეარული უჯრედების პოპულაციაში, მათი პროცენტულობა და აბსოლუტური რაოდენობა ასევე მკაცრი სიზუსტით იქნა დათვლილი. აუტოლოგიური ძვლის ტვინის უჯრედების საერთო რაოდენობა და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ფინალური პროდუქტების რაოდენობა.

**6.4. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის მეთოდი** მეორე ჯგუფის 20 პაციენტში საოპერაციოში, ასეპტიკურ პირობებში, ადგილობრივი ანესთეზიის ქვეშ შეყვანილ იქნა 750 მილიონი მონონუკლეარული უჯრედების ფრაქცია ინტრათეკალურად. 2 პაციენტზე განხორციელებულ იქნა ლუმბალური პუნქციით დაზიანების ადგილზე კომპიუტერულ ტომოგრაფიული კონტროლის ქვეშ. 2 შემთხვევაში – ინტრაოპერაციულად, 16 შემთხვევაში ჩვეულებრივ ლუმბალური პუნქციით წელის მე-3 – მე-4 წვეტიან მორჩთაშორის სივრციდან.

სარათი 9 (სქემა). ინტრათეკალურად აუტოგენური ძვლის ტვინის  
მონონუკლეარული უჯრედების შეყვანის პროცედურა



ორივე ჯგუფის პაციენტების მუდმივი მონიტორინგი ხორციელდებოდა ოპერაციის შემდგომ, როგორც პირველი 24 საათის განმავლობაში, ასევე კლინიკაში ყოფნის სრულ პერიოდში. მონიტორინგის დასრულების შემდეგ პაციენტები გაეწერნენ კლინიკიდან. კვლევაში ჩართული პაციენტების შემდგომი ვიზიტები ტრანსპლანტაციიდან 12 თვის განმავლობაში იქნა დაგეგმილი. ყოველი ვიზიტისას, ოპერაციამდე და ქირურგიული ჩარევის შემდგომ 3 და 6 თვის შემდეგ, მონაცემები ფასდებოდა ASIA-ს სკალის მიხედვით, ისინჯებოდა ნევროლოგიური სიმპტომატიკა, ელექტროფიზიოლოგიური პარამეტრები, ელექტრონეირომიოგრაფიული და MRI მონაცემები.

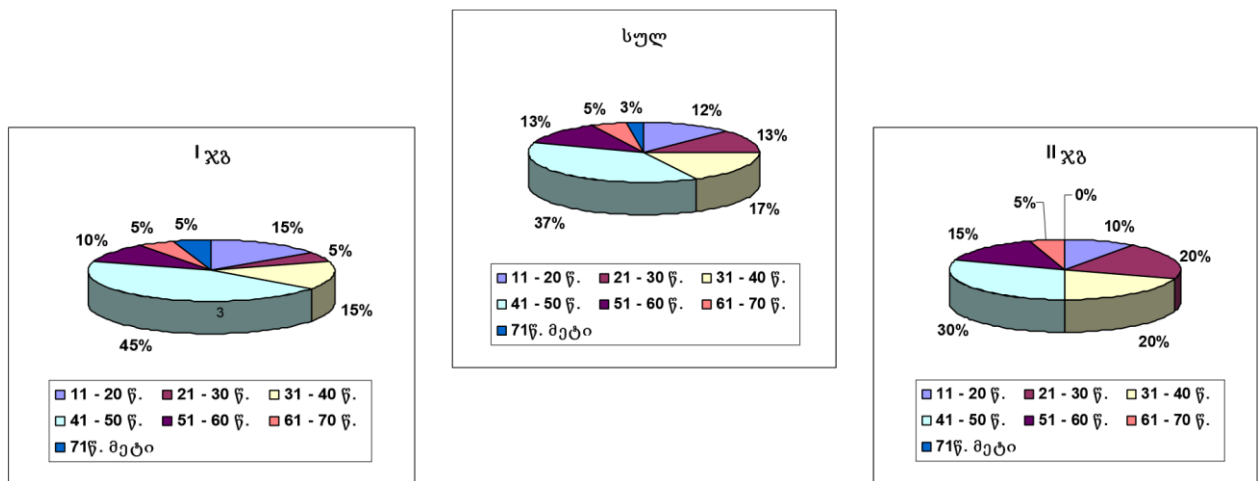
**თავი 7. კვლევის შედეგები**

კვლევაში ჩართული 40 პაციენტის დემოგრაფიული მონაცემები მოცემულია სურათზე 10, 11. პაციენტების ასაკობრივი დიაპაზონი შეადგენდა 12-72 წელს. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მიზეზები იყო ავტოსაგზაო შემთხვევა, სიმალიდან ვარდნა და ცეცხლსასროლი იარაღით მიყენებული ჭრილობა.

კვლევაში ჩართული პაციენტებს აღენიშნებოდა კისრის, გულმკერდისა და წელის დონეზე არსებული ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების ლოკუსი და დრო ტრავმის მიღების მომენტიდან მკურნალობის დაწყებამდე მოცემულია სურათზე 12, 13.

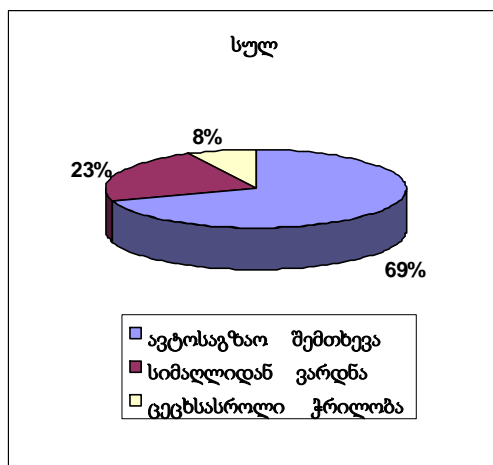
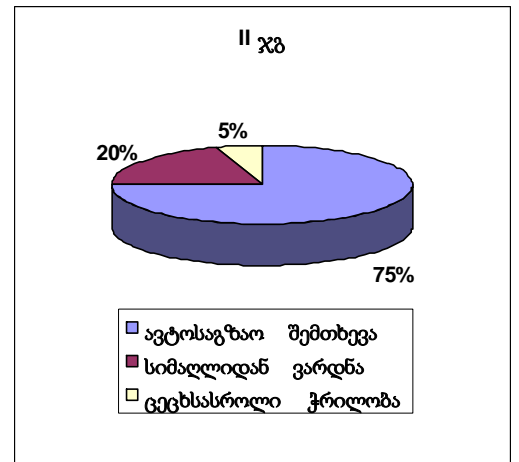
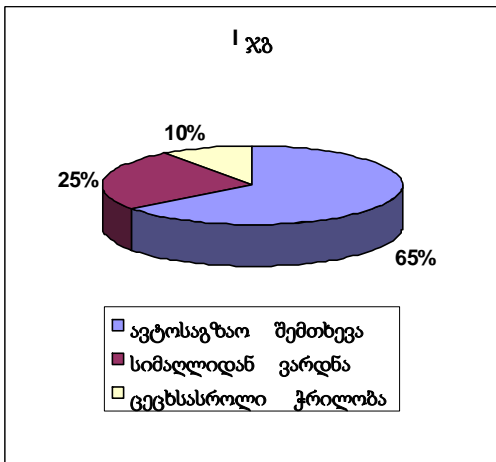
**სურათი 10. პაციენტების დემოგრაფიული მონაცემები მიხედვით**

**ჯგუფების**

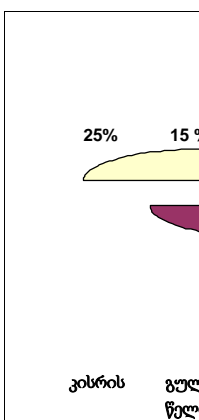
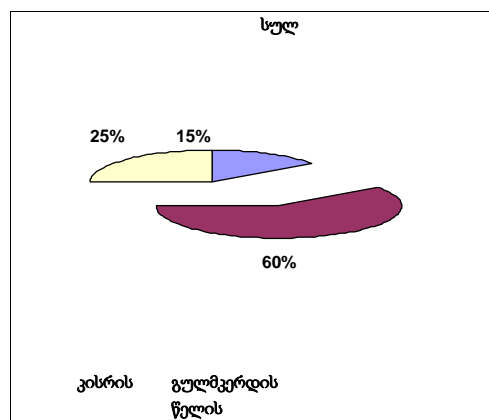
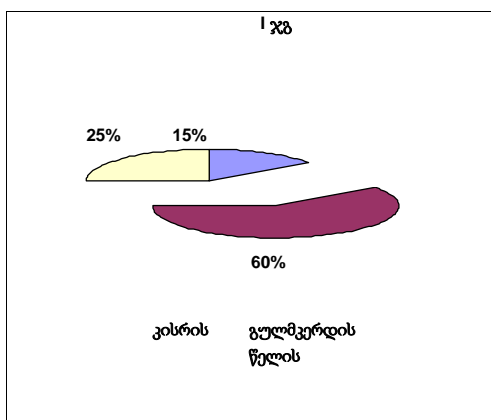


**სურათი 11. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მიზეზები**

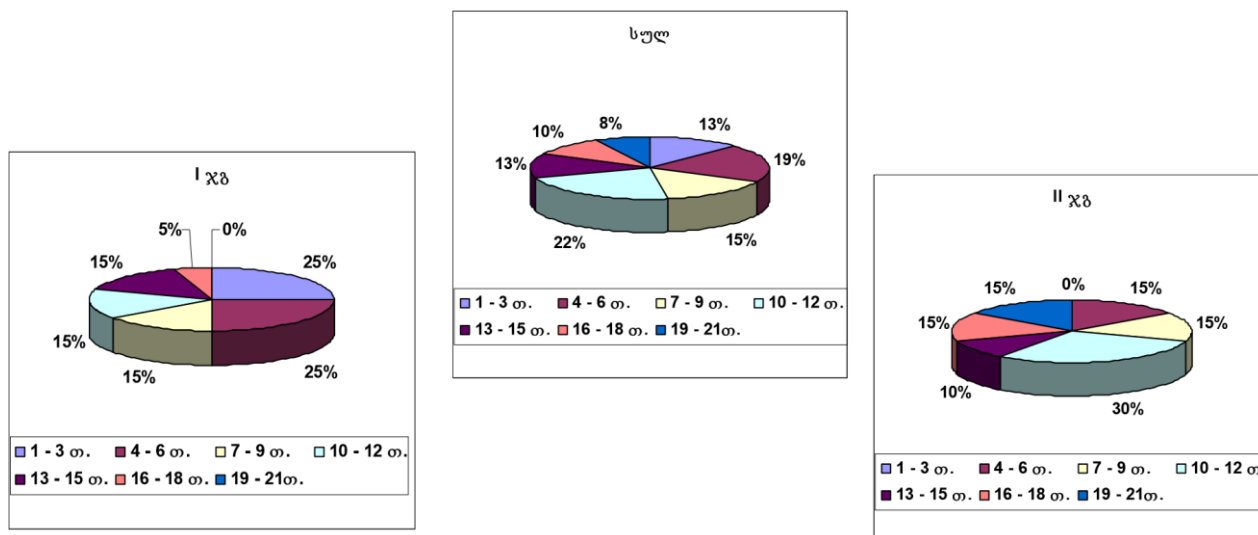
ჯგუფების მიხედვით



სურათი 12. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების ლოკუსი ჯგუფების მიხედვით



სურათი 13. დრო ტრავმის მიღების მომენტიდან მკურნალობის დაწყებამდე ჯგუფების მიხედვით



7.1. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების ქირურგიული მკურნალობის შედეგების ინტერპრეტაცია

პირველი ჯგუფის 20 პაციენტიდან განსახილველად არჩეული იყო სამი პაციენტი კისრის, გულმკერდისა და წელის დონეზე არსებული ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანებით.

**პაციენტი 1.** პაციენტს კლინიკაში შემოსვლისას აღენიშნებოდა ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება კისრის მეექვსე მალის დონეზე შემდეგი ნევროლოგიური სიმპტომატიკით: ზედა ღრმა პარაპარეზი მეტად გამოხატული პროქსიმალურად, ქვედა პარაპლეგია ჰიპესთეზიით C6-C8 დონეზე და გამტარებლობითი ტიპის სრული ანესთეზიით TH1-TH2 დონიდან, მცირე მენჯის ორგანოთა ფუნქციის მოშლით. პაციენტს ჩაუტარდა ოპერაცია C6 კორპორექტომია, მალის პროთეზირება აუტო ძვლით და C5-C7



წინა კორპოროდეზი. ოპერაციის შემდგომ პერიოდში პაციენტი იმყოფებოდა დაკვირვების ქვეშ.

**პაციენტი 2.** კლინიკაში შემოსვლისას პაციენტი უჩიოდა მოძრაობის მოსპობას ქვედა კიდურებში, მგრძნობელობის გაქრობას მუცლის ქვედა ნაწილში და ორივე ქვედა კიდურში, შარდვისა და დეფეკაციის მოშლას. ანამნეზში აღენიშნებოდა სხეულის ტრავმული დაზიანება ავტო ავარიის შედეგად. ცნობიერება იყო შენახული.

ნევროლოგიურად ცნობიერება ნათელი, კრანიალური ნერვებისა და ზედა კიდურების მხრივ პათოლოგია არ აღინიშნებოდა. გამოხატული იყო ქვედა პარაპლეგია, ზედა კიდურებში მოძრაობები წარმოებდა სრული სიფართითა და ძალით.

მყეს-ძვალთა რეფლექსების საერთო ფონი ზედა კიდურებში შენახული, ქვედა კიდურებზე ორმხრივ მკვეთრად დუნე. გამოხატული იყო ჰიპესთეზია TH11-TH12 საინერვაციო ზონაში, L1 დონიდან ვლინდებოდა სრული ანესთეზია გამტარებლობითი ტიპით. გამოხატული იყო მცირე მენჯის ორგანოთა ფუნქციის მოშლა.

ჩატარებული რენტგენოგრაფიული გამოკვლევით ნანახი იქნა TH11 მალის სხეულის კომპრესიული მოტეხილობა, ფრაგმენტების ცდომით ხერხემლის არხისაკენ. იგივე დადასტურდა CT და MRI კვლევით. ამასთან, MRI კვლევით გამოვლინდა ზურგის ტვინის დაჟეჟილობა.

პაციენტის მდგომარეობის სტაბილიზაციის შემდგომ, ჩატარებულ იქნა ოპერაციული მკურნალობა, რაც გულისხმობდა ზურგის ტვინის დეკომპრესიას, მოტეხილი ფრაგმენტების მოცილებას და უკანა კორპოროდეზის ტრანსპედუნკულური ფიქსატორებით.

**პაციენტი 3.** მსგავსი სურათი ფიქსირდებოდა მესამე პაციენტის შემთხვევაშიც, რომელსაც აღენიშნებოდა ზურგის ტვინის დაზიანება წელის პირველი მალის დონეზე. ერთადერთი სხვაობა იყო მგრძნობელობის მოშლაში. თუმცა, აქაც გამოხატული იყო ქვედა

პარაპლეგია და მცირე მენჯის ორგანოთა ფუნქციის მოშლა. აღნიშნულ შემთხვევაშიც გაკეთდა ოპერაცია TH12-L2 ტრანსპედუნკულური ფიქსაცია L1 ლამინექტომია.

მიუხედავად ჩატარებული მკურნალობისა (ქირურგიული დეკომპრესია ან ფიქსაცია, ნეიროტროპული ფაქტორების ინექცია, ანთებისსაწინააღმდეგო მკურნალობა და ფიზიკური რეაბილიტაცია), სასურველი დამაკმაყოფილებელი შედეგების მიღწევა პირველ ჯგუფში ხშირ შემთხვევაში მაინც ვერ მოხერხდა.

## **7.2. აუტოგენური ძვლის ტვინის მონონუკლეარული უჯრედების ტრანსპლანტაციის შედეგების ინტერპრეტაცია ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს**

მეორე ჯგუფის პაციენტებში, ზურგის ტვინის მსგავსი დაზიანების შემთხვევაში, სხვა მკურნალობასთან ერთად, დამატებით ჩატარდა ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მონონუკლეარული ფრაქციის ტრანსპლანტაცია.

20 პაციენტიდან 15 მამრობითი სქესის პაციენტი იყო, ხოლო 5 მდედრობითი სქესის, ასაკობრივი დიაპაზონი 19-72 წელი. 3 პაციენტს აღნიშნებოდა კისრის, 12 პაციენტს გულმკერდისა და 5 პაციენტს წელის დონეზე არსებული ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება.

ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციისათვის შერჩეული პაციენტების დაზიანების მიზეზები 13 შემთხვევაში იყო ავტოსაგზაო შემთხვევა, 4 შემთხვევა - სიმაღლიდან ვარდნა, ხოლო დარჩენილ 3 შემთხვევაში - ცეცხლსასროლი იარაღით მიყენებული ჭრილობა.

ნაშრომში, განსახილველად, მეორე ჯგუფის 20 პაციენტიდან არჩეული იყო სამი პაციენტი კისრის, გულმკერდისა და წელის დონეზე არსებული ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანებით.

**პაციენტი 1.** პაციენტს კლინიკაში შემოსვლისას აღენიშნებოდა ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება კისრის მეხუთე მალის დონეზე შემდეგი ნევროლოგიური სიმპტომატიკით: ზედა ღრმა პარაპარეზი მეტად გამოხატული პროქსიმალურად, ქვედა პარაპლეგია ჰიპესთეზიით C5-C7 დონეზე და გამტარებლობითი ტიპის სრული ანესთეზიით TH1-TH2 დონიდან, მცირე მენჯის ორგანოთა ფუნქციის მოშლით. პაციენტს ჩატარებული ჰქონდა ოპერაცია C5 კორპორექტომია, მალის პროთეზირება cage-ით და C4-C6 წინა კორპოროდები. ოპერაციის შემდგომ გასული იყო 6 თვე, როდესაც პაციენტს დამატებით ჩაუტარდა ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია. პაციენტისაგან სათანადო თანხმობის მიღების შემდგომ ასეპტიკურ პირობებში, ადგილობრივი ანესთეზიის ქვეშ შეყვანილ იქნა 750 მილიონი მონონუკლეარული უჯრედების ფრაქცია ინტრათეკალურად.

~

**სურათი 14. ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება კისრის C3-C6 მალეების დონეზე და ოპერაციული მკურნალობის არსი.**



**პაციენტი 2.** პაციენტს აღენიშნებოდა გულ-მკერდის მე-9 მალის დონეზე ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება მყარი ნევროლოგიური სიმპტომატიკით. ოპერაციიდან (TH9 ლამინექტომია, TH8-TH10 უკანა კორპოროდები ტრანსპედუნკულური ფიქსატორებით) გასული იყო დაახლოებით 12 თვე. მდგომარეობა ფასდებოდა ASIA-ს სქემით A ქულით. პაციენტისაგან სათანადო თანხმობის მიღების შემდგომ ასეპტიკურ პირობებში, ადგილობრივი ანესტეზიის ქვეშ შეყვანილ იქნა 750 მილიონი მონონუკლეარული უჯრედების ფრაქცია ინტრათეკალურად.

**სურათი 15.** ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება გულ-მკერდის მე-9 მალის დონეზე და ოპერაციული მკურნალობის არსი.



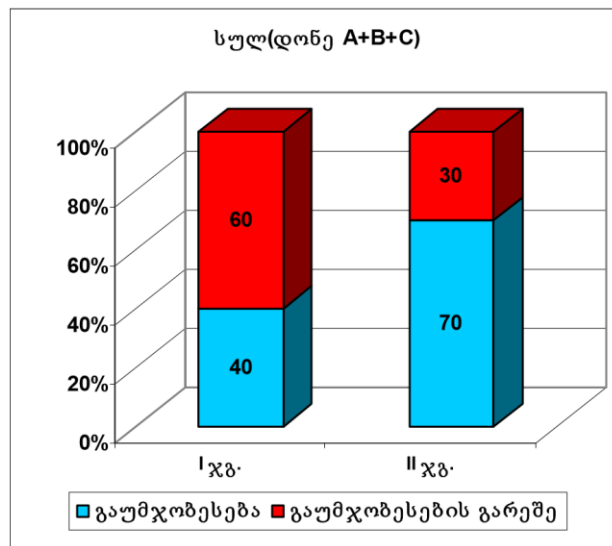
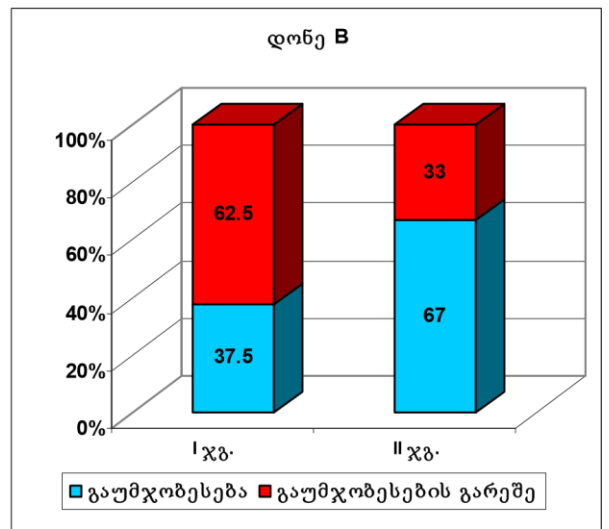
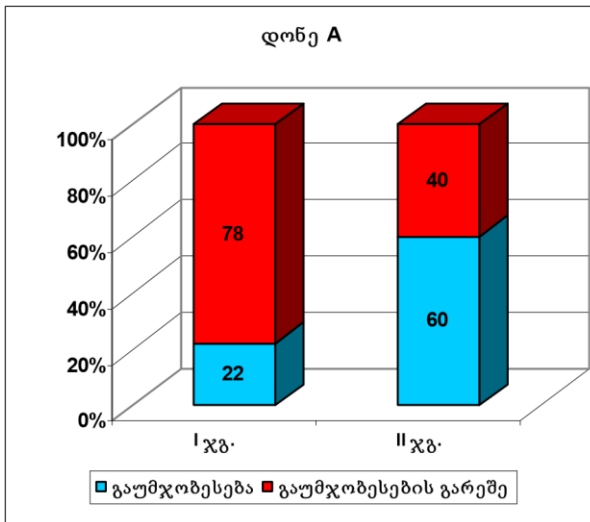
**პაციენტი 3.** აღნიშნულ პაციენტს აღენიშნებოდა წელის პირველი მალის დონეზე ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება. ნევროლოგიური სტატუსი ASIA–ს სქემით შეესაბამებოდა B კულას. ამ შემთხვევაშიც, პაციენტისაგან სათანადო თანხმობის მიღების შემდგომ ასეპტიკურ პირობებში, ადგილობრივი ანესტეზიის ქვეშ შეყვანილ იქნა 750 მილიონი მონონუკლეარული უჯრედების ფრაქცია ინტრათეკალურად.

**სურათი 16.** ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება წელის პირველი მალის დონეზე და  
ოპერაციული მკურნალობის არსი.



კვლევაში ჩართული პირველი და მეორე ჯგუფის პაციენტების ნევროლოგიური სტატუსის შეფასება ხდებოდა ASIA-ს სქემის მიხედვით ( სურათი 20 )

**სურათი 20. ნევროლოგიური სტატუსის შეფასება ASIA-ს სქემის მიხედვით**



პირველი ჯგუფის A დონის 9 პაციენტიდან მკურნალობის შემდეგ მხოლოდ 2 პაციენტი A დონიდან გადავიდა B-მდე ან C-მდე, რაც შეადგენდა 22%. ამ ჯგუფის B დონის 8 პაციენტიდან მხოლოდ 3 პაციენტი გადავიდა B-დან C-მდე, რაც შეადგენდა 37,5%. C დონის ყველა პაციენტს აღინიშნებოდა გაუმჯობესება.

აქედან გამომდინარე შეიძლება დავასკნათ რომ პირველი ჯგუფის 20 პაციენტიდან ოპერაციის შემდგომი გაუმჯობესება აღინიშნებოდა 8 პაციენტს, რაც შეადგენდა 40%. ამ

ჯგუფში მხოლოდ 3 პაციენტს აღინიშნა მცირე მენჯის ორგანოთა ფუნქციის გაუმჯობესება რაც შეადგენდა 15%.

მეორე ჯგუფის A დონის 10 პაციენტიდან მკურნალობის შემდეგ 6 პაციენტი A დონიდან გადავიდა B-მდე ან C-მდე, რაც შეადგენდა 60%. ამ ჯგუფის B დონის 6 პაციენტიდან 4 გადავიდა B-დან C-მდე, რაც შეადგენდა 67%. C დონის ყველა პაციენტს აღინიშნებოდა გაუმჯობესება.

აქედან გამომდინარე შეიძლება დავასკნათ რომ მეორე ჯგუფის 20 პაციენტიდან ოპერაციის შემდგომი გაუმჯობესება აღინიშნებოდა 14 პაციენტს, რაც შეადგენდა 70%.

ავტოგენური ძვლის ტვინის მონონუკლეარული უჯრედების ტრანსპლანტაციის შემდგომ 12 პაციენტიდან, რომელთაც შარდ-სასქესო სისტემის დისფუნქცია ჰქონდათ, 5 შემთხვევაში (42%) სხვადასხვა ხარისხით იქნა ნანახი საშარდე სისტემის ფუნქციის გაუმჯობესება. დამატებით, 9 პაციენტიდან 7 (78%) აღინიშნა აქამდე არსებული ნაწლავთა დისფუნქციის სხვადასხვა ხარისხით გაუმჯობესება.

მეორე ჯგუფის პაციენტებში ყველა პროცედურა ჩატარდა სპეციფიკური გვერდითი ეფექტებისა და გართულებების გარეშე. თავის ტკივილი და სხეულის ტემპერატურის მატება  $37,5^{\circ}\text{C}$ -მდე, რომელმაც 2 დღე გასტანა, აღინიშნებოდა პაციენტების 9%-ში. ინფუზიის პროცესში სხვა სახის გართულებები და გვერდითი ეფექტები არ დაფიქსირებულა.

## დისკუსია/ინტერპრეტაცია



ზურგის ტვინის დაზიანებას თან ახლავს მთელი რიგი გართულებები, რომლებიც იწვევენ ნეირონების სიკვდილს, ნერვული ბოჭკოების დეგენერაციას, ჰემორაგიას და საბოლოოდ შეუძლებელი ხდება დაზიანებული ქსოვილის სრული რეგენერაცია. უმეტეს შემთხვევაში მკურნალობის ტრადიციული მეთოდები იშვიათად იძლევა ქსოვილის მიერ დაკარგული ფუნქციების აღდგენის საშუალებას. თუმცა, დღეისათვის მსგავსი ტიპის პაციენტებში ღეროვანი უჯრედების გამოყენება საიმედო საშუალებაა, რათა მიღწეულ იქნას ფუნქციური გაუმჯობესება.

სამედიცინო ლიტერატურის ანალიზმა გვიჩვენა რომ დღეისათვის ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მკურნალობაში ფართოდ გამოიყენება ისეთი ღეროვანი უჯრედები როგორცაა: ადამიანის ოლიგოდენდროციტის წინამორბედი უჯრედები, შვანის უჯრედები, ძვლის ტვინის სტრომული უჯრედები, ძვლის ტვინის ჰემოპოეტური და მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები.

მრავალი ავტორი აღნიშნავს რომ ღეროვან უჯრედებს აქვთ სხვადასხვა უჯრედებად დიფერენცირების უნარი, შეუძლიად ანთებითი და იმუნური რეაქციების დათრგუნვა, აპოპტოზის ინჰიბირება და ნეიროტროპული ფაქტორების გამომუშავება მეზენქიმურ ღეროვან უჯრედებს გააჩნიათ ანთების საწინააღმდეგო, იმუნომოდულატორული და ნეიროპროტექტული თვისებები. ასევე ცნობილია, რომ მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები გამოყოფენ ისეთ პარაკრინულ ფაქტორებს როგორცაა: ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი - insulin-like growth factor (IGF), ტვინის დერივატი ნეიროტროპული ფაქტორი - brain-derived neurotrophic factor (BDNF) , სისხლძარღვის ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი - vascular endothelial growth factor (VEGF) , გრანულოციტ-მაკროფაგის კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი - granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორი-2 -

fibroblast growth factor-2 (FGF2) და  $\beta$ -ტრასფორმირების ზრდის ფაქტორი (TGF-  $\beta$ ) რომლებიც ხელს უწყობენ რეგენერაციის გაძლიერებას.

მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების მოპოვება ზრდასრულ ორგანიზმში საკმაოდ ადვილია, იგი შიძლება გამოყოფილ იქნეს როგორც ძვლის ტვინიდან, ასევე ცხიმოვანი ქსოვილიდან, კანიდან და პერიფერიული სისხლიდანაც კი. კვლევებისთვის საჭირო მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების მოპოვება ძირითადად ძვლის ტვინიდან და ცხიმოვანი ქსოვილიდან ხდება, თუმცა არსებობს მათი მოპოვების პერინატალური წყაროებიც - ჭიპლარის სისხლი, ჭიპლარის მატრიქსი, ამნიონური სითხე და პლაცენტა.

განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ძვლის ტვინის ჰემოპოეტურ და მეზენქიმურ უჯრედებს.

Yoon S. H (2007) ჩაატარეს კვლევა, სადაც I/II ფაზაში მოხდა ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია მწვავე (ტრავმიდან პირველ 14 დღეში), ქვემწვავე (2-8 კვირაში) და ქრონიკულ (>8 კვირა) პაციენტებში. საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების მკურნალობა მოხდა ტრადიციული დეკომპენსაციათა და ქირურგიული გზით ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის გარეშე. როგორც აღნიშნავენ ავტორები, დაკვირვების 4 თვის შემდეგ, მაგნიტო-რეზონანსულმა კვლევამ აჩვენა ზურგის ტვინის ზომის მატება ჰემორაგიის, ცისტებისა და ინფექციის გარეშე. ASIA-ს შკალის მონაცემები გაუმჯობესდა 30-33%-ით მწვავე და ქვემწვავე პაციენტებში, მაშინ როდესაც, ქრონიკულ პაციენტებში არავითარი გაუმჯობესება არ აღნიშნულა [35].

Sykova and Jendelova (2007) გამოაქვეყნეს მონაცემები, სადაც კვლევაში ჩართული იყო ზურგის ტვინის დაზიანების მქონე 20 პაციენტი. პაციენტებს ჩაუტარდათ ინტრაარტერიულად ძვლის ტვინის უჯრედების ტრანსპლანტაცია ტრავმიდან სხვადასხვა ვადებში (3-12 თვე). პაციენტების შეფასება ხდებოდა ASIA-ს, ფრანკელის შკალით, მაგნიტო-რეზონანსული კვლევიტა და ელექტროფიზიოლოგიური მეთოდებით (MEP; SEP). როგორც აღნიშნავენ ავტორები, პაციენტების უმრავლესობაში აღინიშნა მოტორული

და სენსორული ფუნქციის გაუმჯობესება 3 თვის განმავლობაში, ხოლო გართულებები არ დაფიქსირებულა [36].

Geffner et al. (2008) აღწერეს ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტების ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებით მკურნალობის რვა შემთხვევა (ოთხი მათგანი მწვავე, ოთხი- ქრონიკული) [37]. უჯრედების შეყვანა ორგანიზმში ხდებოდა სხვადასხვა გზით: პირდაპირ ზურგის ტვინის დაზიანების არეში, ინტრათეკალურად და ინტრავენურად. ნევროლოგიური შეფასებითვის გამოყენებული იყო ASIA, Frankel და Ashworth-ის სკალები, რომლის მიხედვითაც რვავე პაციენტში (100%) აღინიშნებოდა Barthel-ს ინდექსისა და შარდის ბუშტის ფუნქციის სტაბილური გაუმჯობესება მკურნალობიდან 2 წლის განმავლობაში.

იგივე შედეგებს აღნიშნავდნენ Dai G. et al (2013), რომლებმაც კვლევა ჩაატარეს ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მქონე 40 პაციენტზე. მეზენქიმური ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია განხორციელდა ტრავმული დაზიანების არეში. დაკვირვებისას პაციენტებს აღენიშნებოდათ მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება, სერიოზული გართულებების გარეშე [38].

El-Kheir W. A., et al (2014) გამოაქვეყნეს აუტოლოგიური ძვლის ტვინის მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის შედეგები პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება კისრისა და გულმკერდის დონეზე. დაზიანების ხანდაზმულობა ამ პაციენტებში მინიმუმ 12 თვე იყო. ღეროვანი უჯრედების შეყვანა ინტრათეკალურად ხდებოდა [39]. ავტორები აღნიშნავენ, რომ ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა დამაკმაყოფილებელი შედეგები გართულების გარეშე.

ასევე, დამაკმაყოფილებელი შედეგები მიიღეს Deda H et al (2008) ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში, სადაც გამოყენებულ იქნა ძვლის ტვინის აუტოგენური ჰემოპოეტური უჯრედები [40].

Sharma A და თანაავტორები (2012) აღნიშნავენ, რომ ზურგის ტვინის დაზიანების მქონე ყველა პაციენტში (100%) მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის შემდეგ დაფიქსირდა ზოგადი მდგომარეობის გაუმჯობესება კუნთოვანი ძალის და შარდის კონტროლის ხარჯზე. ცერებრული დამბლის 85%-ში ასევე დაფიქსირდა გაუმჯობესება, მათგან 75%-ში დაფიქსირდა კუნთოვანი ტონუსი, ხოლო 50%-ში მეტყველება. ავტორები აღნიშნავენ, რომ განუკურნებელი ნევროლოგიური დაავადებების 88%-შიც, როგორცაა აუტიზმი, რეტის სინდრომი, გიგანტურ აქსონური ნეიროპათია და ა.შ., ასევე გაუმჯობესება დაფიქსირდა [41].

მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის დროს ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების შემთხვევაში ორმა მნიშვნელოვანმა საკითხმა იჩინა თავი: ერთი - უჯრედების საკმარისი რაოდენობის განსაზღვრა და მეორე - შეყვანის გზა.

მრავალ ავტორს მიაჩნიათ, რომ ყველაზე ეფექტური გზა არის უშუალოდ ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების არეში უჯრედების სუსპენზიის შეყვანა [42-44]. სხვები კი გვთავაზობენ ინტრავენური ან ინტრატერეიული ტრანსპლანტაციის გზებს [45, 46]. დღესდღეობით რთულია ტრანსპლანტაციისთვის საჭირო ღეროვანი უჯრედების

რაოდენობის გამოთვლა და ყველაზე ეფექტური ტრანსპლანტაციის გზის განსაზღვრა. მაგალითად, Cizkova და თანაავტორებმა (2006) ზურგის ტვინის კომპრესიული დაზიანების მოდელზე ვირთაგვებში ინტრავენურად შეიყვანეს 1 000 000 უჯრედი. მკურნალობა დადებითად აისახა ლოკომოტორულ ფუნქციებზე [47]. ამავდროულად Sheth და თანაავტორებმა (2008) ანალოგურ მოდელზე ვირთაგვებში 600,000 უჯრედი შეიყვანეს უშუალოდ დაზიანების უბანში და მიიღეს დაზიანების უბნის შემცირება და ლოკომოტორული ფუნქციების გაუმჯობესება [48].

აქედან გამომდინარე მრავალი ავტორი სვამს კითხვებს: არსებობს თუ არა ღეროვანი უჯრედების ისეთი მინიმალური რაოდენობა, რომელიც ფუნქციების გაუმჯობესებისთვის მაქსიმალურად ეფექტური გამოდგება, ან შევძლებთ თუ არა, უჯრედების ინტრავენური

შეყვანისას ისეთივე შედეგები მივიღოთ, როგორსაც ლოკალური ინექციისას ვიღებთ [49-51].

კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი საკითხი არის გადასაჭრელი - ტრავმის მიღებიდან მკურნალობამდე გასული დროის მონაკვეთი. ავტორების უმრავლესობა გვთავაზობს ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების შემთხვევაში მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების გამოყენებას მწვავე ან ქვემწვავე პერიოდში, ტრავმის მიღებისთანავე ან 1-2 კვირის ვადაში [52, 53]. ავტორების მცირე ნაწილი კი ახორციელებს მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციას ქრონიკულ პაციენტებზე, დაზიანების უფრო გვიან სტადიაზე, როცა უკვე გლიური ნაწიბური ჩამოყალიბებულია [54-58]. ამგვარად, სხვადასხვა დროს ჩატარებულმა მკურნალობამ შესაძლოა რადიკალურად განსხვავებული შედეგები გამოიღოს.

ამ კითხვებზე პასუხების გაცემისათვის, საჭიროა მრავალი ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევების ჩატარება და მიღებული შედეგების სრულყოფილი ანალიზი. ჩვენს მიერ ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა პირველი ჯგუფის A დონის 9 პაციენტიდან მკურნალობის შემდეგ მხოლოდ 2 პაციენტი A დონიდან გადავიდა B-მდე ან C-მდე, რაც შეადგენდა 22%. ამ ჯგუფის B დონის 8 პაციენტიდან მხოლოდ 3 პაციენტი გადავიდა B-დან C-მდე, რაც შეადგენდა 37,5%. C დონის ყველა პაციენტს აღინიშნებოდა გაუმჯობესება.

აქედან გამომდინარე შეიძლება დავასკნათ რომ პირველი ჯგუფის 20 პაციენტიდან ოპერაციის შემდგომი გაუმჯობესება აღინიშნებოდა 8 პაციენტს, რაც შეადგენდა 40%.

ჩვენს მიერ ჩატარებულმა კვლევამ [114] მეორე ჯგუფის პაციენტებში აჩვენა სხვადასხვა ხარისხის მოტორული და სენსორული ფუნქციების გაუმჯობესება.

მეორე ჯგუფის A დონის 10 პაციენტიდან მკურნალობის შემდეგ 9 პაციენტი A დონიდან გადავიდა B-მდე ან C-მდე, რაც შეადგენდა 90%. ამ ჯგუფის B დონის 6 პაციენტიდან 5 გადავიდა B-დან C-მდე, რაც შეადგენდა 83%. C დონის ყველა პაციენტს აღინიშნებოდა გაუმჯობესება.

აქედან გამომდინარე შეიძლება დავასკნათ რომ მეორე ჯგუფის 20 პაციენტიდან ოპერაციის შემდგომი გაუმჯობესება აღინიშნებოდა 18 პაციენტს, რაც შეადგენდა 90%.

მეორე ჯგუფის პაციენტებში ყველა პროცედურა ჩატარდა სპეციფიკური გვერდითი ეფექტებისა და გართულებების გარეშე. თავის ტკივილი და სხეულის ტემპერატურის მატება 37,5°C-მდე, რომელმაც 2 დღე გასტანა, აღინიშნებოდა პაციენტების 9%-ში. ინფუზიის პროცესში სხვა სახის გართულებები და გვერდითი ეფექტები არ დაფიქსირებულა.

აუტოგენური ძვლის ტვინის მონონუკლეარული უჯრედების ტრანსპლანტაციის შემდგომ 12 პაციენტიდან, რომელთაც შარდ-სასქესო სისტემის დისფუნქცია ჰქონდათ, 5 შემთხვევაში (42%) სხვადასხვა ხარისხით იქნა ნანახი საშარდე სისტემის ფუნქციის გაუმჯობესება. დამატებით, 9 პაციენტიდან 7 (78%) აღინიშნა აქამდე არსებული ნაწლავთა დისფუნქციის სხვადასხვა ხარისხით გაუმჯობესება.

ჩვენი კვლევის მიხედვით ზურგის ტვინის დაზიანების მქონე პაციენტების მკურნალობის პროგნოზი ბევრ სხვადასხვა მიზეზზეა დამოკიდებული, როგორცაა: დაზიანების ეტიოლოგია, დაზიანების ხანდაზმულობა, პაციენტის ასაკი, ტრანსპლანტირებული ღეროვანი უჯრედების ტიპი, უჯრედების რაოდენობა, მათი ორგანიზმში შეყვანის გზები და სხვა ბევრი განმაპირობებელი ფაქტორი. მკურნალობის შემდგომი წარმატება უმეტესწილად დამოკიდებულია ზემოხსენებული საკითხების მოგვარებაზე.

## დასკვნა და რეკომენდაცია

- ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს მკურნალობისათვის გამოყენებულმა მეთოდებმა (ქირურგიული დეკომპრესია ან ფიქსაცია, ნეიროტროპული ფაქტორების ინექცია, ანთების საწინააღმდეგო მკურნალობა და

ფიზიკური რეაბილიტაცია) უმრავლეს შემთხვევაში ვერ უზრუნველყო სასურველი დამაკმაყოფილებელი შედეგები;

- ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს ნევროლოგიური სტატუსის შეფასებისათვის მიზანშეწონილად მიგვაჩნია ASIA-ას სკალის გამოყენება, ხოლო კომბინირებული ტრავმის დროს ISS-ს სკალა;
- ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს აუცილებელია ხერხემლის არხში არსებული ნერვულ-სისხლძარღვოვანი სტრუქტურების სრული დეკომპრესია, ხერხემლის სტაბილობის საიმედო აღდგენა.
- სპონდილოდეზი აუტომჯლისა და ტიტანის ფიქსატორებით მიჩნეულია "ოქროს" სტანდარტად;
- ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს ხერხემლის ფიქსაციის თანამედროვე მეთოდების და ნეირონავიგაციის სისტემის გამოყენება საგრძნობლად ზრდის ოპერაციის ეფექტურობას და ამცირებს სხვადასხვა გართულებების წარმოქმნის რისკს;
- ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს აუტოგენური ძვლის ტვინის მონონუკლეარული უჯრედების ტრანსპლანტაცია უნდა იყოს გამოყენებული კომბინაციაში თანამედროვე ნეიროქირურგიულ მეთოდებთან ერთად;
- აუტოგენური ძვლის ტვინის მონონუკლეარული უჯრედების ტრანსპლანტაცია უსაფრთხო მეთოდია ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანების მკურნალობის დროს;

- უარყოფითი ეფექტებიდან აღსანიშნავია თავის ტკივილი და სხეულის ტემპერატურის მატება, რომელიც 24-48 საათის შემდეგ ჩარევის გარეშე უკუვითარდება,

## ბიბლიოგრაფია

1. Nagasawa DT, Bui TT, Lagman C, Lee SJ, Chung LK, Niu T, Tucker A, Gaonkar B, Yang I, Macyszyn L. Isolated Transverse Process Fractures: A Systematic Analysis. *World Neurosurg.* 2017 Jan 17. pii: S1878-8750(17)30042-6.
2. Takao T, Kubota K, Maeda T, Okada S, Morishita Y, Mori E, Yugue I, Kawano O, Sakai H, Ueta T, Shiba K. A radiographic evaluation of facet sagittal angle in cervical spinal cord injury without major fracture or dislocation. *Spinal Cord.* 2016 Dec 20.



3. Saurí J, Chamarro A, Gilabert A, Gifre M, Rodriguez N, Lopez-Blazquez R, Curcoll L, BenitoPenalva J, Soler D. Depression in individuals with traumatic and non-traumatic spinal cord injury living in the community. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016 Dec 16
4. Adriaansen JJ, Ruijs LE, van Koppenhagen CF, van Asbeck FW, Snoek GJ, van Kuppevelt D, Visser-Meily JM, Post MW. Secondary health conditions and quality of life in persons living with spinal cord injury for at least ten years. *J Rehabil Med.* 2016 Nov 11;48(10):853-860
5. Blumer CE, Quine S. Prevalence of spinal cord injury: an international comparison. *Neuroepidemiology.* 1995;14(5):258-68
6. <http://www.sci-info-pages.com/facts.html>
7. Jain NB, Ayers GD, Peterson EN, Harris MB, Morse L, O'Connor KC, Garshick E. Traumatic spinal cord injury in the United States, 1993-2012. *JAMA.* 2015 Jun 9;313(22):2236-43. doi: 10.1001/jama.2015.6250.
8. Knútsdóttir S, Thórisdóttir H, Sigvaldason K, Jónsson H Jr, Björnsson A, Ingvarsson P. Epidemiology of traumatic spinal cord injuries in Iceland from 1975 to 2009. *Spinal Cord.* 2012 Feb;50(2):123-6. doi: 10.1038/sc.2011.105. Epub 2011 Sep 27.
9. Hagen EM, Rekand T, Gilhus NE, Grønning M. Traumatic spinal cord injuries--incidence, mechanisms and course. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2012 Apr 17;132(7):831-7. doi: 10.4045/tidsskr.10.0859.

10. Schwab ME. Structural plasticity of the adult CNS. Negative control by neurite growth inhibitory signals. *Int J Dev Neurosci*. 1996 Jul;14(4):379-85.
11. Caffaro MF, Avanzi O. Is there a difference between narrowing of the spinal canal and neurological deficits comparing Denis and Magerl classifications? *Spinal Cord*. 2011 Feb;49(2):297-301. doi: 10.1038/sc.2010.112. Epub 2010 Sep 7.
12. Park MS, Moon SH, Yang JH, Lee HM. Neurologic recovery according to the spinal fracture patterns by Denis classification. *Yonsei Med J*. 2013 May 1;54(3):715-9. doi: 10.3349/ymj.2013.54.3.715.
13. Ballert CS, Stucki G, Biering-Sørensen F, Cieza A. Determining the most robust dimensional structure of categories from the international classification of functioning, disability and health across subgroups of persons with spinal cord injury to build the basis for future clinical measures. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Nov;95(11):2111-2119.e12. doi: 10.1016/j.apmr.2014.07.004. Epub 2014 Jul 23.
14. Li K, Yan T, You L, Li R, Ross AM. International classification of functioning, disability and health categories for spinal cord injury nursing in China. *Disabil Rehabil*. 2015;37(1):25-32. doi: 10.3109/09638288.2014.890674. Epub 2014 Feb 24.
15. Gündoğdu İ, Akyüz M, Öztürk EA, Cakıcı FA. Can spinal cord injury patients show a worsening in ASIA impairment scale classification despite actually having neurological improvement? The limitation of ASIA Impairment Scale Classification. *Spinal Cord*. 2014 Sep;52(9):667-70. doi: 10.1038/sc.2014.89. Epub 2014 Jun 3.

16. American Spinal Injury Association: International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, revised 2000; Atlanta, GA, Reprinted 2008.
17. Tator CH, Rowed DW, Schwartz ML, editors. (eds): Sunnybrook cord injury scales for assessing neurological injury and neurological recovery in early management of acute spinal cord injury. New York: Raven Press, 1982:7
18. Waters RL, Adkins RH, Yakura JS.: Definition of complete spinal cord Injury Paraplegia 1991;9:573–581
19. Artemis D, Wolf M, Blahak C, Szabo K, Hennerici MG, Fatar M Diagnostic and Prognostic Relevance of Magnetic Resonance Imaging and Electrophysiological Findings in Acute Spinal Ischemia. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Jan 12. pii: S1052-3057(16)30639-5
20. Shah LM, Ross JS. Imaging of Spine Trauma. Neurosurgery. 2016 Nov;79(5):626-642
21. De Leener B, Lévy S, Dupont SM, Fonov VS, Stikov N, Louis Collins D, Callot V, CohenAdad J. SCT: Spinal Cord Toolbox, an open-source software for processing spinal cord MRI data. Neuroimage. 2017 Jan 15;145(Pt A):24-43.
22. Abderhalden L, Weaver FM, Bethel M, Demirtas H, Burns S, Svircev J, Hoenig H, Lyles K, Miskevics S, Carbone LD. Dual-energy X-ray absorptiometry and fracture prediction in patients with spinal cord injuries and disorders. Osteoporos Int. 2016 Dec 6

23. Rowland JW, Hawryluk GW, Kwon B, Fehlings MG. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. *Neurosurg Focus*. 2008; 25(5):E2.
24. Dubendorf P. Spinal cord injury pathophysiology. *Crit Care Nurs Q*. 1999 Aug;22(2):31-5.
25. Libro R, Giacoppo S, Bramanti P, Mazzon E. Is the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway involved in the anti-inflammatory activity of glucocorticoids in spinal cord injury? *Neuroreport*. 2016 Sep 28;27(14):1086-94.
26. Evaniew N, Belley-Côté EP, Fallah N, Noonan VK, Rivers CS, Dvorak MF. Methylprednisolone for the Treatment of Patients with Acute Spinal Cord Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma*. 2016 Mar 1;33(5):468-81
27. Hook MA, Woller SA, Bancroft E, Aceves M, Funk MK, Hartman J, Garraway SM. Neurobiological Effects of Morphine after Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2016 Nov 2.
28. Lauweryns P. Role of conservative treatment of cervical spine injuries. *Eur Spine J*. 2010 Mar;19 Suppl 1:S23-6
29. Jalan D, Saini N, Zaidi M, Pallottie A, Elkabes S, Heary RF. Effects of early surgical decompression on functional and histological outcomes after severe experimental thoracic spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2017 Jan;26(1):62-75.
30. Arnts H, Bartels RH. Flexible dropped head deformity following laminectomy for cervical spondylotic myelopathy: a case series and review of literature. *Spine J*. 2016 Oct;16(10):e721e724.

31. Rajesh A, Pelluru P, Purohit AK. Decompressive laminectomy for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament. *Asian J Neurosurg*. 2016 Jul-Sep;11(3):307-8.
32. Musante DB, Firtha ME, Atkinson BL, Hahn R, Ryaby JT, Linovitz RJ. Clinical evaluation of an allogeneic bone matrix containing viable osteogenic cells in patients undergoing one- and two-level posterolateral lumbar arthrodesis with decompressive laminectomy. *J Orthop Surg Res*. 2016 May 27;11(1):63.
33. Al Barbarawi MM, Allouh MZ. Cervical lateral mass screw-rod fixation: Surgical experience with 2500 consecutive screws, an analytical review, and long-term outcomes. *Br J Neurosurg*. 2015;29(5):699-704.
34. Pirris SM, Nottmeier EW, Rahmathulla G, Deen HG, Reimer R, Wharen RE. Radiographic fusion rate after implantation of facet bone dowels. *Spine J*. 2014 Sep 1;14(9):2102-11.
35. Audat ZA, Barbarawi MM, Obeidat MM. Posterior cervical decompressive laminectomy and lateral mass screw fixation. *Neurosciences (Riyadh)*. 2011 Jul;16(3):248-52
36. Maeso I, Dunwell TL, Wyatt CD, Marlétaz F, Vetó B, Bernal JA, Quah S, Irimia M, Holland PW. Evolutionary origin and functional divergence of totipotent cell homeobox genes in eutherian mammals. *BMC Biol*. 2016 Jun 13;14:45.
37. Reik W, Surani MA. Germline and Pluripotent Stem Cells. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015 Nov 2;7(11).

38. Supanc HR, Gorman S, Tuan RS. Traumatized muscle-derived multipotent progenitor cells recruit endothelial cells through vascular endothelial growth factor-A action. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017 Jan 12.
39. Santos AC, Borghesi J, Mario LC, Anunciação AR, Mess AM, Carreira AC, Favaron PO, Miglino MA Cochlear epithelial of dog fetuses: a new source of multipotent stem cells. *Cytotechnology.* 2017 Jan 10.
40. Majo F, Rochat A, Nicolas M, Jaoudé GA, Barrandon Y. Oligopotent stem cells are distributed throughout the mammalian ocular surface. *Nature.* 2008 Nov 13;456(7219):250-4. doi: 10.1038/nature07406. Epub 2008 Oct 1.
41. Viil J, Klaas M, Valter K, Belitškin D, Ilmjärv S, Jaks V. A label-retaining but unipotent cell population resides in biliary compartment of mammalian liver. *Sci Rep.* 2017 Jan 13;7:40322.
42. Sthanam LK, Barai A, Rastogi A, Mistari VK, Maria A, Kauthale R, Gatne M, Sen S. Biophysical regulation of mouse embryonic stem cell fate and genomic integrity by feeder derived matrices. *Biomaterials.* 2017 Mar;119:9-22.
43. Fu X, Cui K, Yi Q, Yu L, Xu Y. DNA repair mechanisms in embryonic stem cells. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Feb;74(3):487-493.
44. Galuppo AG, Chagastelles PC, Gamba D, Iglesias DB, Sperling LE, Machado J, Petry JF, Wendorff J, Petzhold CL, Pranke P. Effect of feeder free poly(lactide-co-glycolide) scaffolds on

morphology, proliferation, and pluripotency of mouse embryonic stem cells. *J Biomed Mater Res A*. 2017 Feb;105(2):424-432.

45. O'Donoghue K1, Fisk NM. Fetal stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Dec;18(6):853-75.

46. Kindler V. Postnatal stem cell survival: does the niche, a rare harbor where to resist the ebb tide of differentiation, also provide lineage-specific instructions? *J Leukoc Biol*. 2005 Oct;78(4):836-44.

47. Cheng PH, Snyder B, Fillos D, Ibegbu CC, Huang AH, Chan AW. Postnatal stem/progenitor cells derived from the dental pulp of adult chimpanzee. *BMC Cell Biol*. 2008 Apr 22;9:20. doi: 10.1186/1471-2121-9-20.

48. Casamayor-Genescà A, Pla A, Oliver-Vila I, Pujals-Fonts N, Marín-Gallén S, Caminal M, Pujol-Autonell I, Carrascal J, Vives-Pi M, Garcia J, Vives J. Clinical-scale expansion of CD34<sup>+</sup> cord blood cells amplifies committed progenitors and rapid scid repopulation cells. *N Biotechnol*. 2017 Mar 25;35:19-29.

49. McKenna DH Jr, Sumstad D, Kadidlo DM, Batdorf B, Lord CJ, Merkel SC, Koellner CM, Curtsinger JM, June CH, Riley JL, Levine BL, Miller JS, Brunstein CG, Wagner JE, Blazar BR, Hippen KL. Optimization of cGMP purification and expansion of umbilical cord blood-derived T-regulatory cells in support of first-in-human clinical trials. *Cytotherapy*. 2017 Feb;19(2):250262.

50. Cavazzana M, Ribeil JA, Lagresle-Peyrou C, André-Schmutz I. Gene Therapy with Hematopoietic Stem Cells: The Diseased Bone Marrow's Point of View. *Stem Cells Dev.* 2017 Jan 15;26(2):71-76.
51. Tamma R, Ribatti D. Bone Niches, Hematopoietic Stem Cells, and Vessel Formation. *Int J Mol Sci.* 2017 Jan 13;18(1). pii: E151.
52. Heimall J, Puck J, Buckley R, Fleisher TA, Gennery AR, Neven B, et al. Current Knowledge and Priorities for Future Research in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT) for Severe Combined Immunodeficiency Patients: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Jan 6. pii: S10838791(16)31176-4.
53. Hamza AH, Al-Bishri WM, Damiati LA, Ahmed HH. Mesenchymal stem cells: a future experimental exploration for recession of diabetic nephropathy. *Ren Fail.* 2017 Nov;39(1):67-76.
54. Cui Y, Ma S, Zhang C, Cao W, Liu M, Li D, Lv P, Xing Q, Qu R, Yao N, Yang B, Guan F. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation improves cognitive function in Alzheimer's disease mice by decreasing oxidative stress and promoting hippocampal neurogenesis. *Behav Brain Res.* 2017 Mar 1;320:291-301.
55. Chen D, Fu W, Zhuang W, Lv C, Li F, Wang X. Therapeutic effects of intranigral transplantation of mesenchymal stem cells in rat models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res.* 2017 Mar;95(3):907-917.



56. Varma AK, Das A, Wallace G, Barry J, Vertegel AA, Ray SK, Banik NL. Spinal cord injury: a review of current therapy, future treatments, and basic science frontiers. *Neurochem Res.* 2013; 38:895-905.
57. Wang GD, Liu YX, Wang X, Zhang YL, Zhang YD, Xue F. The SDF-1/CXCR4 axis promotes recovery after spinal cord injury by mediating bone marrow-derived from mesenchymal stem cells. *Oncotarget.* 2017 Jan 13. doi: 10.18632/oncotarget.14619.
58. Ruzicka J, Machova-Urdzikova L, Gillick J, Amemori T, Romanyuk N et al. A comparative study of three different types of stem cells for treatment of rat spinal cord injury. *Cell Transplant.* 2016 Nov 2. doi: 10.3727/096368916X693671.
59. Peng Z, Gao W, Yue B, Jiang J, Gu Y, Dai J, Chen L, Shi Q. Promotion of neurological recovery in rat spinal cord injury by mesenchymal stem cells loaded on nerve-guided collagen scaffold through increasing alternatively activated macrophage polarization. *J Tissue Eng Regen Med.* 2016 Nov 15.
60. Chen C, Chen F, Yao C, Shu S, Feng J, Hu X, Hai Q, Yao S, Chen X. Intrathecal Injection of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorates Neuropathic Pain in Rats. *Neurochem Res.* 2016 Dec;41(12):3250-3260.
61. Kim YC, Kim YH, Kim JW, Ha KY. Transplantation of Mesenchymal Stem Cells for Acute Spinal Cord Injury in Rats: Comparative Study between Intralesional Injection and Scaffold Based Transplantation. *J Korean Med Sci.* 2016 Sep;31(9):1373-82.

62. Melo FR, Bressan RB, Forner S, Martini AC, Rode M, Delben PB, Rae GA, Figueiredo CP, Trentin AG. Transplantation of Human Skin-Derived Mesenchymal Stromal Cells Improves Locomotor Recovery After Spinal Cord Injury in Rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2016 Aug 10.
63. Wu JH, Li M, Liang Y, Lu T, Duan CY. Migration of Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Stably Expressing Chondroitinase ABC In vitro. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Jul 5;129(13):1592-9. doi
64. Zhou HL, Zhang XJ, Zhang MY, Yan ZJ, Xu ZM, Xu RX. Transplantation of Human Amniotic Mesenchymal Stem Cells Promotes Functional Recovery in a Rat Model of Traumatic Spinal Cord Injury. *Neurochem Res*. 2016 Oct;41(10):2708-2718.
65. Zhilai Z, Biling M, Sujun Q, Chao D, Benchao S, Shuai H, Shun Y, Hui Z. Preconditioning in lowered oxygen enhances the therapeutic potential of human umbilical mesenchymal stem cells in a rat model of spinal cord injury. *Brain Res*. 2016 Jul 1;1642:426-35.
66. Bai L, Lennon DP, Eaton V, Maier K, Caplan AI, Miller SD, Miller RH. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce Th2-polarized immune response and promote endogenous repair in animal models of multiple sclerosis. *Glia*. 2009;57:1192-1203
67. Torres-Espín A, Corona-Quintanilla DL, Forés J, Allodi I, González F, Udina E, Navarro X. Neuroprotection and axonal regeneration after lumbar ventral root avulsion by reimplantation and mesenchymal stem cells transplant combined therapy. *Neurotherapeutics*. 2013;10:354-368

68. Sharp J., Frame J., Siegenthaler M., Nistor G., Keirstead H. S. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants improve recovery after cervical spinal cord injury. *Stem Cells*. 2010;28(1):152–163. doi: 10.1002/stem.245.
69. Kerr C. L., Letzen B. S., Hill C. M., et al. Efficient differentiation of human embryonic stem cells into oligodendrocyte progenitors for application in a rat contusion model of spinal cord injury. *International Journal of Neuroscience*. 2010;120(4):305–313.
70. Kanno H., Pressman Y., Moody A., et al. Combination of engineered Schwann cell grafts to secrete neurotrophin and chondroitinase promotes axonal regeneration and locomotion after spinal cord injury. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(5):1838–1855.
71. Agudo M., Woodhoo A., Webber D., Mirsky R., Jessen K. R., McMahon S. B. Schwann cell precursors transplanted into the injured spinal cord multiply, integrate and are permissive for axon growth. *Glia*. 2008;56(12):1263–1270.
72. Williams R. R., Bunge M. B. Schwann cell transplantation: a repair strategy for spinal cord injury? *Progress in Brain Research*. 2012;201:295–312.
73. Zhou X.-H., Ning G.-Z., Feng S.-Q., et al. Transplantation of autologous activated Schwann cells in the treatment of spinal cord injury: six cases, more than five years of follow-up. *Cell Transplantation*. 2012;21(supplement 1):S39–S47.
74. Yazdani S. O., Hafizi M., Zali A.-R., et al. Safety and possible outcome assessment of autologous Schwann cell and bone marrow mesenchymal stromal cell co-transplantation for treatment of patients with chronic spinal cord injury. *Cytherapy*. 2013;15(7):782–791.

75. Oudega M., Xu X.-M. Schwann cell transplantation for repair of the adult spinal cord. *Journal of Neurotrauma*. 2006;23(3-4):453–467.
76. Bamber N. I., Li H., Lu X., Oudega M., Aebischer P., Xu X. M. Neurotrophins BDNF and NT3 promote axonal re-entry into the distal host spinal cord through Schwann cell-seeded minichannels. *European Journal of Neuroscience*. 2001;13(2):257–268.
77. Bradbury E. J., Moon L. D. F., Popat R. J., et al. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. *Nature*. 2002;416(6881):636–640.
78. Farbman A. I. Olfactory neurogenesis: genetic or environmental controls? *Trends in Neurosciences*. 1990;13(9):362–365.
79. Boyd J. G., Doucette R., Kawaja M. D. Defining the role of olfactory ensheathing cells in facilitating axon remyelination following damage to the spinal cord. *The FASEB Journal*. 2005;19(7):694–703.
80. Takami T., Oudega M., Bates M. L., Wood P. M., Kleitman N., Bunge M. B. Schwann cell but not olfactory ensheathing glia transplants improve hindlimb locomotor performance in the moderately contused adult rat thoracic spinal cord. *Journal of Neuroscience*. 2002;22(15):6670–6681.

81. Lee YS, Wu S, Arinze TL, Bunge MB. Enhanced noradrenergic axon regeneration into schwann cell-filled PVDF-TrFE conduits after complete spinal cord transection. *Biotechnol Bioeng.* 2017 Feb;114(2):444-456.
82. Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation.* 2004;109:1292-1298.
83. Nakagami H, Maeda K, Morishita R, Iguchi S, Nishikawa T, Takami Y, Kikuchi Y, Saito Y, Tamai K, Ogihara T. Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2542-2547.
84. Wei X, Du Z, Zhao L, Feng D, Wei G, He Y, Tan J, Lee WH, Hampel H, Dodel R. IFATS collection: The conditioned media of adipose stromal cells protect against hypoxia-ischemia-induced brain damage in neonatal rats. *Stem Cells.* 2009;27:478-488.
85. Azari MF, Mathias L, Ozturk E, Cram DS, Boyd RL, Petratos S. Mesenchymal stem cells for treatment of CNS injury. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8:316-323
86. Karahuseyinoglu S, Cinar O, Kilic E, Kara F, Akay GG, Demiralp DO, Tukun A, Uckan D, Can A. Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: in situ and in vitro surveys. *Stem Cells.* 2007;25:319-331.

87. Wang HS, Hung SC, Peng ST, Huang CC, Wei HM, Guo YJ, Fu YS, Lai MC, Chen CC. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord. *Stem Cells*. 2004;22:1330-1337.
88. Weiss ML, Medicetty S, Bledsoe AR, Rachakatla RS, Choi M, Merchav S, Luo Y, Rao MS, Velagaleti G, Troyer D. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells*. 2006;24:781792.
89. De Coppi P, Bartsch G, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, Mostoslavsky G, Serre AC, Snyder EY, Yoo JJ. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol*. 2007;25:100-106.
90. Yoon S. H., Shim Y. S., Park Y. H., et al. Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: phase I/II clinical trial. *STEM CELLS*. 2007;25(8):2066– 2073.
91. Sykova E., Jendelova P. In vivo tracking of stem cells in brain and spinal cord injury. *Progress in Brain Research*. 2007;161:367–383.
92. Geffner L. F., Santacruz P., Izurieta M., et al. Administration of autologous bone marrow stem cells into spinal cord injury patients via multiple routes is safe and improves their quality of life: comprehensive case studies. *Cell Transplantation*. 2008;17(12):1277–1293.
93. Dai G., Liu X., Zhang Z., Yang Z., Dai Y., Xu R. Transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of complete and chronic cervical spinal cord injury.

Brain Research. 2013;1533:73–79.

94. El-Kheir W. A., Gabr H., Awad M. R., et al. Autologous bone marrow-derived cell therapy combined with physical therapy induces functional improvement in chronic spinal cord injury patients. *Cell Transplantation*. 2014;23(6):729– 745.

95. Deda H., Inci M. C., Kürekçi A., et al. Treatment of chronic spinal cord injured patients with autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell transplantation: 1-year follow-up.

*Cytotherapy*. 2008;10(6):565–574.

96. Sharma A, Gokulchandran N, Chopra G, Kulkarni P, Lohia M, Badhe P, Jacob VC. Administration of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in children with incurable neurological disorders and injury is safe and improves their quality of life. *Cell Transplant*. 2012; 21 Suppl 1:S79-90.

97. Cunha C, Almeida CR, Almeida MI, Silva AM, Molinos M, Lamas S, Pereira CL, et al. Systemic Delivery of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells for In Situ Intervertebral Disc Regeneration. *Stem Cells Transl Med*. 2016 Oct 11. pii: sctm.2016-0033.

98. Zhang Q, Nguyen P, Xu Q, Park W, Lee S, Furuhashi A, Le AD. Neural Progenitor-Like Cells Induced From Human Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cells Regulate Myelination of Schwann Cells in Rat Sciatic Nerve Regeneration. *Stem Cells Transl Med*. 2016 Sep 7. pii: sctm.2016-0177.

99. Mishra SK, Rana P, Khushu S, Gangenahalli G. Therapeutic Prospective of Infused Allogenic Cultured Mesenchymal Stem Cells in Traumatic Brain Injury Mice: A Longitudinal Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Assessment. *Stem Cells Transl Med.* 2016 Aug 8. pii: sctm.2016-0087
100. He B, Yao Q, Liang Z, Lin J, Xie Y, Li S, Wu G, Yang Z, Xu P. The Dose of Intravenously Transplanted Bone Marrow Stromal Cells Determines the Therapeutic Effect on Vascular Remodeling in a Rat Model of Ischemic Stroke. *Cell Transplant.* 2016 Dec 13; 25(12):2173-2185.
101. Xie J, Wang B, Wang L, Dong F, Bai G, Liu Y. Intracerebral and Intravenous Transplantation Represents a Favorable Approach for Application of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells in Intracerebral Hemorrhage Rats. *Med Sci Monit.* 2016 Oct 5; 22:3552-3561.
102. Cízková D, Rosocha J, Vanický I, Jergová S, Cízek M. Transplants of human mesenchymal stem cells improve functional recovery after spinal cord injury in the rat. *Cell Mol Neurobiol.* 2006 Oct-Nov;26(7-8):1167-80. Epub 2006 Jul 29.
103. Sheth RN, Manzano G, Li X, Levi AD. Transplantation of human bone marrow-derived stromal cells into the contused spinal cord of nude rats. *J Neurosurg Spine.* 2008 Feb;8(2):153-62. doi: 10.3171/SPI/2008/8/2/153.



104. Martinez AM, Goulart CO, Ramalho Bdos S, Oliveira JT, Almeida FM. Neurotrauma and mesenchymal stem cells treatment: From experimental studies to clinical trials. *World J Stem Cells*. 2014 Apr 26;6(2):179-94. doi: 10.4252/wjsc.v6.i2.179.
105. Jillella AP, Ustun C. What is the optimum number of CD34+ peripheral blood stem cells for an autologous transplant? *Stem Cells Dev*. 2004 Dec; 13(6):598-606.
106. Ali MY, Oyama Y, Monreal J, Winter JN, Tallman MS, Williams SF, Singhal S, Gordon LI, Mehta J. Ideal or actual body weight to calculate CD34+ cell doses for autologous hematopoietic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant*. 2003 May;31(10):861-4.
107. Dasari VR, Veeravalli KK, Dinh DH. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: A review. *World J Stem Cells*. 2014 Apr 26;6(2):120-33. doi: 10.4252/wjsc.v6.i2.120.
108. Wright KT, El Masri W, Osman A, Chowdhury J, Johnson WE. Concise review: Bone marrow for the treatment of spinal cord injury: mechanisms and clinical applications. *Stem Cells*. 2011; 29:169–178.
109. Zurita M, Vaquero J, Bonilla C, Santos M, De Haro J, Oya S, Aguayo C. Functional recovery of chronic paraplegic pigs after autologous transplantation of bone marrow stromal cells. *Transplantation*. 2008;86:845–853.
110. Abrams MB, Dominguez C, Pernold K, Reger R, Wiesenfeld-Hallin Z, Olson L, Prockop D. Multipotent mesenchymal stromal cells attenuate chronic inflammation and injury-induced sensitivity to mechanical stimuli in experimental spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci*.

2009;27:307–321.

111. Lu P, Jones LL, Tuszynski MH. Axon regeneration through scars and into sites of chronic spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2007;203:8–21.

112. Urdzíkova L, Jendelová P, Glogarová K, Burian M, Hájek M, Syková E. Transplantation of bone marrow stem cells as well as mobilization by granulocyte-colony stimulating factor promotes recovery after spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma*. 2006;23:1379–1391.

113. Wright KT, El Masri W, Osman A, Chowdhury J, Johnson WE. Concise review: Bone marrow for the treatment of spinal cord injury: mechanisms and clinical applications. *Stem Cells*. 2011;29:169–178.

114. Kakabadze Z, Kipshidze N, Mardaleishvili K, Chutkerashvili G, Chelishvili I, Harders A, Loladze G, Shatirishvili G, Kipshidze N, Chakhunashvili D, Chutkerashvili K. Phase 1 Trial of Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation in Patients with Spinal Cord Injury.

*Stem Cells Int*. 2016;2016:6768274.