

РОЛЬ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ФУНКЦИОНАЛЬНОМ ВОССТАНОВЛЕНИИ ПОСЛЕ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА

© 2024 г. С. П. Коновалова¹, Ю. И. Сысоев^{1,2,3}, А. Ветлугина¹, К. А. Арсентьев¹,
П. Е. Мусиенко^{1,4,5,*}

¹Направление “Нейробиология”, Научный центр генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет “Сириус”, Федеральная территория Сириус, Россия

²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

³Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Life Improvement by Future Technologies Center “LIFT”, Москва, Россия

⁵Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия

*E-mail: musienko.pe@talantiuspeh.ru

Поступила в редакцию 04.07.2024 г.

После доработки 18.08.2024 г.

Принята к публикации 19.08.2024 г.

Серотонинергическая система играет важную роль в модуляции активности спинномозговых сетей, участвующих в контроле двигательных, сенсорных и висцеральных функций. Повреждение проводящих путей при травме спинного мозга (ТСМ) может вызвать состояние чрезмерного возбуждения, что способствует развитию боли, спастичности и дисрегуляции вегетативных функций. При этом известно, что аксоны серотонинергических нейронов быстрее других адаптируются к патофизиологическим изменениям и оставляют способность к прорастанию и регенерации даже после травмы. Ряд экспериментальных исследований на животных, а также некоторые клинические наблюдения дают основания полагать, что серотонинергическая система является ключевым эндогенным ресурсом посттравматического восстановления. Специфическая терапия может включать использование серотонинергических препаратов и интраспинальную трансплантацию серотонинергических нейронов. Настоящий обзор посвящен обсуждению роли серотонинергической системы в функциональном восстановлении после ТСМ и перспективам использования серотонинергических препаратов при нейрореабилитации.

Ключевые слова: травма спинного мозга, серотонин, нейрорегенерация, функциональное восстановление, двигательные нарушения, висцеральная дисфункция, нейрогенез, ТРН2-КО

DOI: 10.31857/S0869813924090027, **EDN:** AKGKFA

ВВЕДЕНИЕ

Травма спинного мозга (ТСМ) является важной медико-социальной проблемой и одной из главных причин инвалидизации, о которой ежегодно сообщается от 250 000 до 500 000 случаев во всем мире, при этом возрастная группа с самым высоким риском возникновения травмы приходится на молодой трудоспособный возраст от 15

до 25 лет [1]. ТСМ возникают в результате удара или разрыва тканей, которые приводят к нарушениям двигательной, сенсорной и вегетативной функций спинного мозга [2]. Известно, что первоначальная механическая травма инициирует каскад вторичных повреждений, который приводит к прогрессирующей гибели клеток и последующему повреждению спинного мозга в течение длительного периода [3]. Со временем данное поражение remodelируется, образуются кистозные полости и формируется глиальный рубец [4]. Это сильно ограничивает регенерацию тканей в месте повреждения, приводя к возникновению двигательных нарушений и многочисленных осложнений, таких как дисфункция моторики кишечника и мочевого пузыря [5], развитие вторичных инфекций [6] и ортостатических гипотензий [7], появление легочных [8] и сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Кроме того, у многих пациентов ТСМ сопровождается расстройствами эмоционально-поведенческого характера, что, безусловно, негативно сказывается на эффективности нейрореабилитационных процедур [10]. В итоге более 50% пациентов не могут полностью вернуться к нормальной повседневной жизни после ТСМ [11]. И хотя существующие в настоящий момент стратегии лечения последствий травмы могут значительно улучшить качество жизни пациентов, ни один из подходов не гарантирует полного восстановления утраченных функций и обеспечивает только поддерживающую помощь пациентам с пожизненной инвалидностью. Кроме того, на сегодняшний день ограничено понимание молекулярных и клеточных событий, которые могут лежать в основе повреждающих процессов после возникновения травмы.

Для повышения эффективности терапии необходимо глубокое понимание роли различных нейротрансмиттерных систем в реализации нейрореабилитационных механизмов. Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что одну из ключевых ролей в восстановлении двигательных функций конечностей при ТСМ играет серотонинергическая система, а различные способы повышения ее активности в ЦНС позволяют стимулировать нейрогенез в областях повреждения как головного, так и спинного мозга [12–14]. Известно, что аксоны серотонинергических нейронов (5-НТ нейронов) более устойчивы к повреждающему молекулярно-клеточному окружению в месте гибели тканей и подвергаются активному прорастанию и регенерации после травмы [15]. Таким образом, цель данного обзора – обобщение существующих данных экспериментальных и клинических исследований, подчеркивающих значимость 5-НТ механизмов в контексте устранения последствий ТСМ.

ПАТОГЕНЕЗ ТСМ

ТСМ – это повреждение тканей спинного мозга, которое приводит к временным или постоянным нарушениям двигательной, сенсорной или вегетативной функции мозга [2]. Клинические проявления ТСМ во многом зависят от тяжести и локализации поражения и могут включать частичную или полную потерю сенсорной и/или двигательной функций ниже уровня полученной травмы [16]. Независимо от локализации и степени полученной травмы патофизиология ТСМ включает в себя последовательный порядок событий, который можно разделить на две фазы [17].

Первичное повреждение при ТСМ возникает после механического воздействия на позвоночник, которое приводит к перелому или вывиху части позвонков, что, в свою очередь, травмирует или полностью разрывает ткани спинного мозга [1]. Основными механизмами первичного повреждения, воздействующего на позвоночник, являются компрессии, дистракции и смещения позвонков [18]. После получения травмы происходит прерывание как восходящих, так и нисходящих путей спинного мозга, разрушение кровеносных сосудов и клеточных мембран, что, в свою очередь, вызывает первичный спинальный шок, системную гипотензию и ишемию в месте повреждения [3]. В первую очередь в области травмы наблюдается повышенное кровотечение, ко-

торое далее вызывает локальное прекращение кровоснабжения, что приводит к гипоксии и ишемическим нарушениям. После полученной травмы происходит развитие спинального шока, который проявляется в виде потери функций спинного мозга каудально от места травмы, что может привести к параличу, прекращению контроля над кишечником и мочевым пузырем [19].

Патофизиологические механизмы второй фазы повреждения наблюдаются уже спустя несколько минут после первичного повреждения и могут продолжаться в течение дней, недель и даже месяцев, приводя к прогрессирующим повреждениям спинного мозга [20]. Вторичные повреждения по времени принято разделять на острую, подострую и хроническую фазы [21]. Острая фаза возникает сразу после полученного повреждения и включает в себя такие процессы как возникновение ионного дисбаланса, накопление нейротрансмиттеров, вызывающие эксайтотоксичность и образование свободных радикалов (окислительный стресс) [22, 23]. Сразу после первичного механического повреждения в ответ на быстрое повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} начинается каскад посттравматических реакций селективного окисления при участии радикальных форм кислорода, приводящих к накоплению супероксидов, которые потенциально могут реагировать с другими молекулами с образованием более опасных радикалов (например, при реакции с NO образуется пероксинитрит (ONOO⁻)) [24, 25].

Все эти процессы формируют локальное воспаление, после чего происходит активация резидентных астроцитов и микроглиоцитов и последующая инфильтрация иммунных клеток крови, вызывая системный нейровоспалительный ответ [26] (рис. 1). Воспаление после ТСМ управляется многими типами клеток и многочисленными воспалительными цитокинами [27]. По мере прогрессирования повреждения начинается подострая фаза, которая включает апоптоз нейронов, демиелинизацию части выживших аксонов и изменение состава общего матрикса [28]. Через 7–10 дней в острой и подострой фазах ТСМ астроциты и перicyты, которые в норме находятся в паренхиме спинного мозга, активно пролиферируют и мигрируют к месту повреждения, где участвуют в формировании глиального рубца [29]. Дальнейшие патологические изменения происходят уже в хронической фазе и включают образование кистозной полости, прогрессирующее отмирание аксонов и созревание образовавшегося рубца. Часто

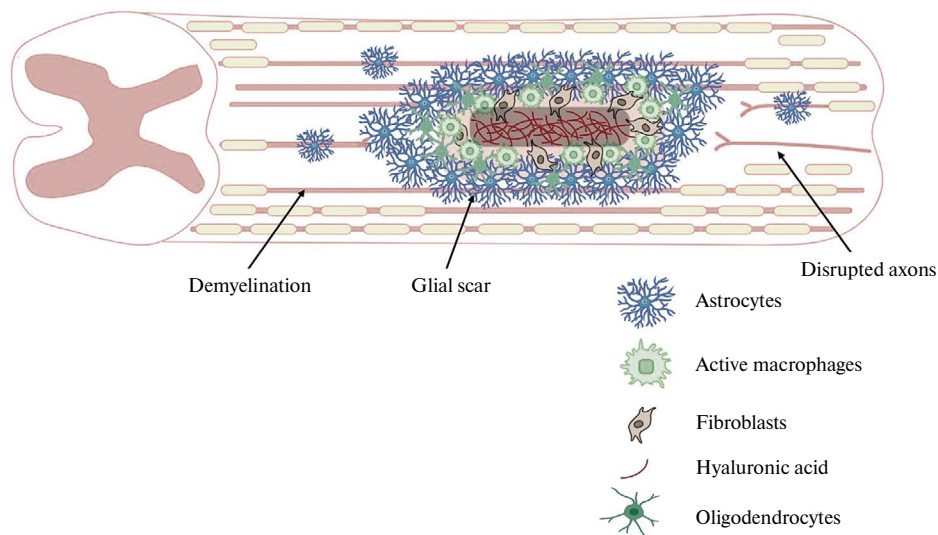


Рис. 1. Патогенетическая картина области повреждения спинного мозга.

в центре места повреждения могут образовываться заполненные жидкостью кисты, которые постепенно увеличиваются в размерах и вносят дополнительный вклад в гибель клеток за счет механического сдавливания и повреждения нервных волокон [30].

Процессы вторичного повреждения спинного мозга находятся под контролем сложных, комбинаторных и тесно взаимосвязанных молекулярных путей, которые вызывают множественные необратимые изменения как на клеточном, так и молекулярном уровнях. Эти изменения в целом в большей степени приводят к ухудшению функционального исхода после ТСМ, в основном из-за развития рубцовой ткани, индукции некроза и апоптоза нейронов.

ПСИХИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПОСЛЕ ТСМ

Эмоциональные, когнитивные и социальные последствия после ТСМ сильно индивидуализированы и варьируются в зависимости от периода после травмы и условий реабилитации каждого отдельного пациента [39]. Тем не менее по общим статистическим данным распространенность клинической депрессии среди пациентов с ТСМ оценивается в 22–28%; уровень клинической тревоги составляет около 20%; а показатели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) составляют около 12%, тогда как среди взрослого населения в целом частота клинической депрессии, тревоги и ПТСР составляет примерно 7, 3 и 3.5% соответственно [31]. Также было показано, что существует повышенный риск суицида среди людей с ТСМ по сравнению с общей популяцией, по оценкам 4–11% смертей после ТСМ связаны с самоубийством [32]. Особенно важно отметить, что наличие тревожно-депрессивных расстройств может сказываться на эффективности проводимых реабилитационных процедур у пациентов с ТСМ. Мотивация пациента по отношению к реабилитации является решающим фактором в адаптации к инвалидности, а хроническая боль, нерегулярный сон, употребление психоактивных веществ могут негативно повлиять на участие пациента в реабилитации, что в итоге может увеличить риск психологического стресса и снизить качество жизни после ТСМ.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ТСМ

Терапия острой фазы повреждения спинного мозга направлена на минимизацию прогрессирования первичного повреждения и предотвращение вторичных осложнений и включает в себя в первую очередь обеспечение работы дыхательной и кровеносной системы, а также стабилизацию позвоночника, позволяющую исключить последующую деформацию. Хирургическая помощь в основном ограничивается проведением хирургической декомпрессии [33]. На этом этапе терапия преимущественно направлена на лечение респираторных проблем и профилактику вторичных осложнений. Для дальнейшего ведения пациентов как в острый, так и в хронический период после ТСМ большое значение имеет реабилитация, направленная на улучшение двигательной функции и минимизацию вторичных повреждений [11]. Наиболее перспективными нейрореабилитационными подходами являются фармакотерапия, физические упражнения и использование эпидуральной электростимуляции.

Фармакологические подходы включают нейропротекцию с помощью препаратов, которые могут быть разделены на различные подгруппы в зависимости от механизма действия [41]. Подгруппы включают агонисты и антагонисты рецепторов нейротрансмиттеров, блокаторы ионных каналов, антиоксидантные и антиапоптотические средства [3].

Продемонстрирована эффективность реабилитационных физических упражнений как на животных моделях, так и в клинической практике. Было показано, что у мышей после латеральной гемисекции спинного мозга число аксонов в пределах 100

мкм от поражения было больше у тренированных на беговой дорожке животных [34]. У крыс с перерезанным спинным мозгом тренировки на беговой дорожке с нагрузкой на задние конечности и оптимизированным уровнем поддержки массы тела приводили к улучшениям локомоторной активности [35]. В клинической практике показано, что тренировка на беговой дорожке с поддержкой веса тела улучшает пространственно-временные параметры ходьбы у пациентов с неполным повреждением спинного мозга [52, 53]. Также у пациентов с неполной травмой спинного мозга высокоинтенсивные тренировки на беговой дорожке вызывают повышенную мышечную активность, улучшение кинематических показателей локомоции, а также увеличивают максимальную скорость ходьбы [54].

Также перспективно использование электрической стимуляции, которая, как было показано в многочисленных современных исследованиях, обеспечивает функциональное восстановление и даже предотвращает многие осложнения после ТСМ [13, 36–39]. Электрическая стимуляция поясничного отдела позвоночника может восстановить двигательную активность у крыс с ТСМ [40], а также у приматов [41]. В клиническом исследовании на пациентах с хронической ТСМ шейного отдела использование чрескожной электрической стимуляции спинного мозга привело к быстрому и устойчивому восстановлению функциональности конечностей даже после полного паралича, кроме этого, наблюдалось уменьшение спастичности и улучшение вегетативных функций, включая нормализацию работы мочевого пузыря. При этом данные эффекты сохранялись в течение как минимум трех – шести месяцев после курса стимуляции, что указывает на функциональное восстановление, опосредованное долгосрочной нейропластичностью [42]. Известно, что нисходящие сигналы от головного мозга достигают корково-спинномозгового синапса передних рогов одновременно с проходящими вверх сигналами от электрической стимуляции, приводя к укреплению синаптической связи [43].

СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

5-НТ является важным моноаминовым нейротрансмиттером, который модулирует нейронную активность и широкий спектр нейропсихологических процессов, а препараты, воздействующие на серотониновые рецепторы, широко используются в психиатрии и неврологии [44].

На первом этапе синтеза 5-НТ аминокислота триптофан путем гидроксирования с помощью ТРН (Триптофангидроксилаза) в 5-гидрокситриптофан (5-НТР). Затем данный промежуточный продукт (5-НТР) в процессе органического декарбоксилирования превращается в 5-НТ с помощью лимитирующего фермента декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (Aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) [45]. Известно о существовании двух изоформ ТРН (1-го и 2-го типа), при этом ТРН2 (Триптофангидроксилаза 2-го типа) присутствует именно в центральной нервной системе, тогда как ТРН1 в основном экспрессируется в шишковидной железе и на периферии [46].

Основным регулятором уровня 5-НТ в мозге является серотониновый транспортер (SERT), который путем повторного поглощения внеклеточного 5-НТ обратно в пресинаптический нейрон регулирует серотонинергическую нейротрансмиссию. Следовательно, SERT является основной мишенью для таких препаратов, как селективные ингибиторы обратного захвата 5-НТ, которые могут увеличить доступность 5-НТ в мозге и являются препаратами для лечения депрессии. Ферментативное расщепление 5-НТ в мозге и периферических тканях в основном обеспечивается посредством его окислительного дезаминирования митохондриально-связанным ферментом моноаминоксидазой. Ингибиторы моноаминоксидазы ответственны за блокирование данного фермента, тем самым их прием приводит к повышению уровня моноаминов [47].

5-НТ ИННЕРВАЦИЯ СПИННОГО МОЗГА

После открытия анатомической локализации путей 5-НТ в мозге крыс [48] было обнаружено, что 5-НТ нейроны сконцентрированы в ядрах шва (*raphe nuclei*) продолговатого мозга (рис. 2). Ядра шва представляют собой скопления нейронов с плохо выраженными цитоархитектоническими границами, которые располагаются по бокам срединной линии вдоль рострокаудального продолжения ствола мозга [68]. Кластеры 5-НТ нейронов можно разделить, исходя из их распределения и основных проекций, на две группы: ростральную группу с основными проекциями в передний мозг и каудальную группу с основными проекциями в ствол мозга и тремя параллельными проекциями на дорсальный, промежуточный и вентральный столбы спинного мозга [49]. Каудальная группа включает в себя три ядра [50] (*nucleus raphe obscurus* – темное ядро шва, *nucleus raphe magnus* – большое ядро шва, *nucleus raphe pallidus* – бледное ядро шва), а также одну популяцию нейронов в латеральной ретикулярной формации. 5-НТ отростки, иннервирующие задние рога, преимущественно исходят через дорсолатеральный канатик, который также имеет редкие отростки в вентральных рогах. Нейроны бледного и темного ядра шва проецируются в вентролатеральное белое вещество, а также оканчиваются на мотонейронах в вентральных рогах и в промежуточном сером веществе через вентральные и вентролатеральные канатики соответственно. 5-НТ аксоны разветвляются на больших участках, при этом вентральные и промежуточные

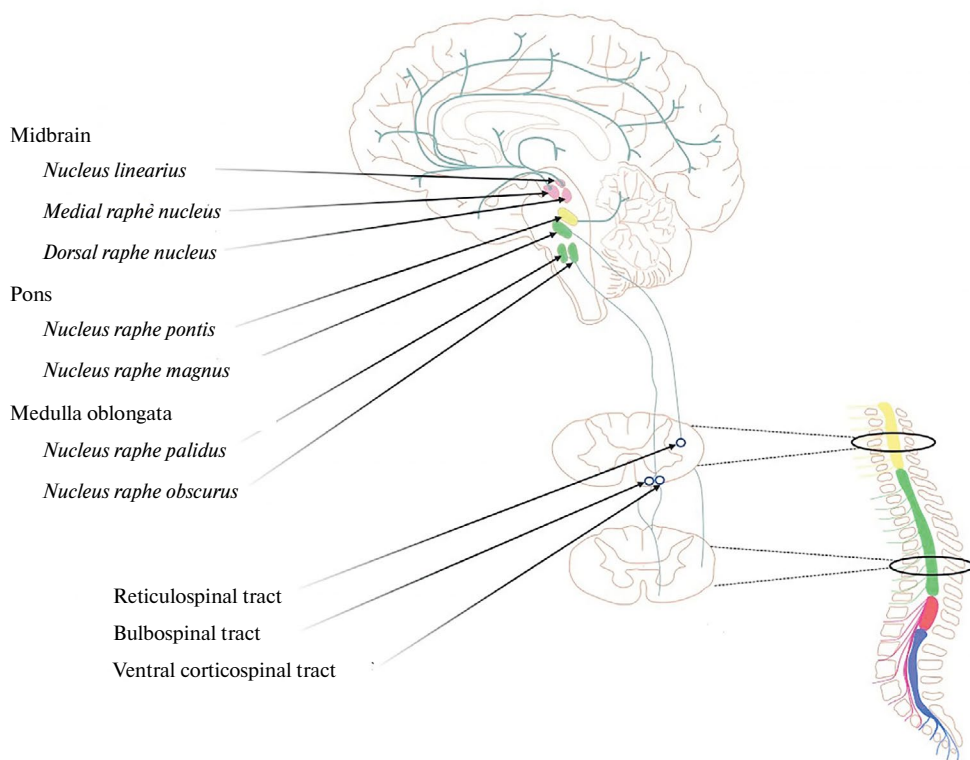


Рис. 2. Нисходящие серотонинергические проекции, иннервирующие спинальные нейронные сети.

проекции образуют синапсы с мотонейронами, а дорсальные проекции опосредуют иннервацию путем паракринной или объемной передачи сигнала [51]. 5-НТ аксоны проецируются во все области серого вещества спинного мозга, но особенно плотно распределены в поверхностных дорсальных рогах, области спаек и вентральных рогах. Нейротрансмиссия 5-НТ в спинном мозге модулирует сенсорные, моторные и вегетативные функции, при этом коллатерали аксонов от одного нейрона способны иннервировать как сенсорные, так и моторные ядра вегетативной системы на разных уровнях спинного мозга [52].

РОЛЬ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В КОНТРОЛЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ

Высвобождение 5-НТ в вентральных рогах спинного мозга играет важную роль в реализации двигательной функции. 5-НТ может как стимулировать, так и ингибировать двигательную функцию [53, 54]. Множественные рецепторы 5-НТ экспрессируются мотонейронами в спинном мозге, и в целом 5-НТ повышает их возбудимость непосредственно за счет активации рецепторов и последующей модуляции ионных каналов [55, 56]. 5-НТ активирует каналы K^+ и Na^+ , которые деполяризуют мотонейроны до порога активации, ингибирует проводимость активированного Ca^{2+} и K^+ , тем самым увеличивая частоту возбуждения мотонейронов; и индуцирует постоянный внутренний ток, опосредованный потенциалзависимыми Ca^{2+} - и Na^+ -каналами, что приводит к постоянной деполяризации мотонейронов и усилению синаптического входа [56]. Кроме того, 5-НТ модулирует возбудимость мотонейронов через влияние на интернейроны спинного мозга [57]. Серотонинергическая система также воздействует на регуляцию ритма и координацию движений, так как является нейромодулятором активности спинального центра генерации паттернов [58].

5-НТ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Регуляция функции мочевого пузыря опосредована вегетативной (симпатической и парасимпатической) и соматической нервной системами. Симпатический путь ингибирует сокращение детрузора мочевого пузыря, способствуя удержанию мочи. При увеличении объема мочи и, следовательно, повышении внутривезикулярного давления парасимпатический путь запускает сокращение детрузора мочевого пузыря, тем самым обеспечивая опорожнение пузыря. [59]. Параллельно существует также скоординированное взаимодействие между вегетативным мочевым пузырем и активностью соматических мышц сфинктера, регулируемое на корковом и подкорковом уровнях [60]. Первоначальные анатомические исследования в 1964 г. идентифицировали плотные 5-НТ аксоны, иннервирующие симпатические и парасимпатические ядра по всему спинному мозгу, что свидетельствует о 5-НТ-опосредованной модуляции вегетативной нервной системы [61]. Более поздние исследования подтвердили, что каудальные проекции 5-НТ, особенно из большого ядра шва, участвуют в регуляции активности мочевого пузыря [62]. 5-НТ контролирует функцию мочевого пузыря на нескольких уровнях, включая парасимпатический вход и соматическую иннервацию наружного уретрального сфинктера [44]. Электрическая стимуляция большого ядра шва (В3) подавляет мочеиспускание, блокируя ритмичные сокращения мочевого пузыря [63]. Более свежие данные свидетельствуют о том, что опосредованный 5-НТ эффект на функцию мочевого пузыря зависит от активации отдельных рецепторов [64]. Кроме того, есть сообщения о различиях в воздействии 5-НТ на мочеиспускание в зависимости от вида. Например, активация рецепторов 5-НТ1А, 5-НТ2А/2С, 5-НТ4 и 5-НТ7 у крыс способствует мочеиспусканию [65, 66]. Точно так же активация рецепторов 5-НТ1 и 5-НТ2

облегчает мочеиспускание у кроликов [67]. Однако активация рецептора 5-HT_{1A} подавляет мочеиспускание у кошек [68].

ВЛИЯНИЕ ТСМ НА НЕЙРОТРАНСМИССИЮ 5-НТ

Известно, что 5-НТ нейроны обладают повышенной способностью к регенерации или прорастанию после повреждений в ЦНС, в том числе и после ТСМ. Через 3 месяца после ТСМ происходит значительное снижение числа аксонов 5-НТ нейронов каудально от тяжелой контузии и больше сохранных нейронов каудально от средней тяжести контузии, при этом окрашивание на 5-НТ переносчик (SERT) показало, что травма вызывала даже большую пропорциональную потерю SERT, чем самих 5-НТ аксональных отростков [69]. Эти данные могут отражать энергетический выбор 5-НТ нейронов производить меньше транспортеров в выживших аксонах. На модели гемисекции в грудном отделе у крыс было обнаружено, что плотность 5-НТ нервных волокон как в промежуточной зоне, так и в области мотонейронов вентральных рогов была резко уменьшена на стороне повреждения спустя 60 дней после повреждения. После контузии и дорсальной гемисекции дорсальные 5-НТ проекции подвергаются серьезной дегенерации, в то время как вентральные проекции сохраняются [69, 70]. Это указывает на пластические изменения, которые могут происходить в спинном мозге с частичным повреждением, что может иметь как благоприятное, так негативное воздействие на двигательную функцию после ТСМ. Хотя пластические изменения могут привести к адаптивной компенсации утраченных трансмиссиверов и таким образом способствовать восстановлению двигательных функций, они также могут привести к множеству неадаптивных последствий, таких как спастичность.

Важный вопрос касается внутреннего механизма, который позволяет именно 5-НТ аксонам не только выживать в ингибирующей среде, но также активно прорастать и регенерировать после поражений ЦНС. Один из самых повреждающих компонентов внеклеточного матрикса после травмы спинного мозга – хондроитинсульфатпротеогликан (CSPG). Было показано, что 5-НТ аксоны демонстрируют сниженное ингибирование в присутствии CSPG [71]. По литературным данным, эта повышенная способность 5-НТ нейронов к устойчивому росту при высоких количествах CSPG может быть частично связана со значительно более высоким по сравнению с кортикальными нейронами содержанием ассоциированного с ростом белка GAP-43 и/или интегрин $\beta 1$. Авторы другого исследования предполагают, что 5-НТ аксоны экспрессируют высокие уровни протеаз, которые разрушают CSPG, что может способствовать их выживанию и прорастанию в условиях повреждения [72, 73]. На разрастание аксонов 5-НТ после ТСМ может влиять присутствие миелиновых ингибиторов, в том числе: Nogo, олигодендроцит-миелиновый гликопротеин (OMgp) и миелин-ассоциированный гликопротеин (MAG) [74–76]. Все три эти антирегенеративные белки связываются с рецептором Nogo-66, который экспрессируется среди прочего 5-НТ-нейронами и может предотвращать их прорастание и возможную регенерацию после ТСМ [77]. Другие исследовательские группы делали акцент на продуцировании 5-НТ клетками AADC (названы из-за повышенной в них экспрессии декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (AADC)), находящимися в спинном мозге, демонстрируя, что после полного разреза спинного мозга клетки AADC повышают свою эффективность в катализе 5-НТР [78, 79]. После полного пересечения спинного мозга крысы клетки AADC, расположенные дистальнее очага поражения, приобретают способность продуцировать 5-НТ из 5-гидрокситриптофана [78]. Кроме того, публикуются данные, свидетельствующие о том, что другая возможность, которая может лежать в основе прорастания и регенерации аксонов 5-НТ после повреждения ЦНС, заключается в отсутствии у них классических синаптических контактов. Нейротрансмиссия 5-НТ преимущественно происходит посредством объемной передачи, которая включает диффузию через внеклеточное пространство [80].

ПОТЕНЦИАЛ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ФУНКЦИОНАЛЬНОМ ВОССТАНОВЛЕНИИ ПОСЛЕ ТСМ

Существует несколько стратегий, используемых для повышения нейротрансмиссии 5-НТ в ЦНС. Самым простым немедикаментозным подходом является увеличение потребления предшественника 5-НТ – 5-гидрокситриптофана (5-НТР), который может выступать как лекарственным средством, так и естественным компонентом некоторых пищевых добавок. Блокирование обратного захвата 5-НТ также увеличивает нейротрансмиссию 5-НТ и обычно используется в качестве антидепрессивного препарата. Помимо модуляции серотонинергической нейротрансмиссии и воздействия на регенерирующие аксоны, лечение СИОЗС также продемонстрировало способность поддерживать важный механизм регенерации нейронов – увеличение образования новых нейронов. Также еще одной стратегией воздействия на серотонинергическую систему является использование агонистов 5-НТ рецепторов, с помощью которых можно избирательно активировать различные подтипы рецепторов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЖИВОТНЫХ 5-НТ

Острое интратекальное введение непосредственно самого 5-НТ крысам спустя месяц после латеральной гемисекции спинного мозга снижало проявление механической аллодинии и температурной гиперальгезии [81]. Хроническое (1–3 недели) интратекальное введение 5-НТ вместе с механической стимуляцией хвоста у крыс с перерезкой спинного мозга в грудной области увеличивало длительность локомоторных эпизодов, способствовало нормализации функции поддержки веса тела, улучшило внутриконечностную координацию и увеличивало амплитуду электромиографической активности мышц задних конечностей [82].

5-гидрокситриптофан

Введение прекурсора 5-НТ оказывало положительное влияние на функциональное состояние животных после ТСМ. Например, у крыс однократное введение 5-гидрокситриптофана в физиологических дозах вызывало электрическую активность в мышцах задних конечностей на 20-й день после перерезки спинного мозга в грудном отделе и тоническую активность диафрагмальных мотонейронов при перерезке на уровне шейного отдела [83]. В другом исследовании введение 5-гидрокситриптофана приводило к облегчению сгибательного рефлекса в задних конечностях крыс спустя 2 месяца после перерезки [84]. Аналогично у кошек с перерезкой спинного мозга в грудном отделе инъекция 5-гидрокситриптофана незадолго до локомоторного тестирования способствовала увеличению длины шага, а также амплитуды мышечной активности мышц-сгибателей и разгибателей задних конечностей [85]. При введении 5-гидрокситриптофана в комбинации с карбидопой (вещества, увеличивающего доставку 5-гидрокситриптофана в ЦНС) крысам с контузионным повреждением спинного мозга было отмечено значимое улучшение двигательной функции задних конечностей даже при тяжелом поражении [69].

Селективные ингибиторы обратного захвата 5-НТ

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) действуют, блокируя переносчик 5-НТ (SERT), ингибируя обратный захват 5-НТ и, следовательно, повышая внеклеточные уровни 5-НТ и серотонинергическую нейротрансмиссию.

Было показано, что флуоксетин улучшил функцию мочеиспускания у мышей с умеренными ушибами позвоночника, однако лечение не оказало никакого влияния на функцию мочеиспускания у мышей с тяжелой контузией позвоночника, это может

указывать на то, что все нисходящие 5-НТ аксоны могут быть разорваны [86]. Раннее введение эсциталопрама помогало предотвратить возникновение спастичности у крыс посредством регуляции 5-НТ системы после контузионного повреждения спинного мозга [87]. Однако в другом исследовании как краткосрочное, так и долговременное лечение циталопрамом на модели крыс с контузионным повреждением спинного мозга не показало общего положительного влияния на двигательную активность или распространение поражения [88].

Агонисты 5-НТ-рецепторов

На животных моделях неоднократно было показано, что после перерезки спинного мозга двигательная активность может быть восстановлена при введении препаратов, активирующих рецепторы 5-НТ. Введение антагонистов рецептора 5-НТ₇ приводило к снижению продолжительности шагового цикла, что согласуется с действием на нейроны, участвующими в функции генерации ритма центрального генератора паттернов, а введение антагонистов 5-НТ₂-рецепторов снижало амплитуду активности вентральных корешков, оказывая лишь небольшое влияние на продолжительность шагового цикла, указывая на непосредственное действие на мотонейроны и премоторные клетки. Количественный анализ движений в сочетании с фармакологическими тестами с использованием селективных антагонистов к рецепторам 5-НТ_{2A}, 5-НТ_{2B} или 5-НТ_{2C} перед лечением показал, что рецептор 5-НТ_{2A} имеет ключевое значение для активации локомоторной сети, поскольку локомоция не индуцировалась кvipазином (преимущественно агонист рецепторов 5-НТ_{2A}) у животных, предварительно получивших антагонист 5-НТ_{2A}-рецепторов.

В других работах было показано успешное использование агонистов 5-НТ в комбинации с ЭЭС (эпидуральная электростимуляция) [89, 90]. В первом исследовании после полной перерезки спинного мозга были удалены все супраспинальные входы и в качестве терапевтического лечения использовались комбинации 5-НТ агонистов и эпидуральной электростимуляции. В результате в ходе восстановления уже через одну неделю после травмы была зафиксирована реорганизация спинальных сетей из нефункциональных в высокофункциональные и адаптивные состояния. В данном эксперименте вводили препарат кvipазин (преимущественно агонист 5-НТ_{2A}) и 8-ОНДПАТ (агонист 5-НТ_{1A} и 5-НТ₇), при этом оба агониста способствовали улучшению передвижения животных с травмой на беговой дорожке после нескольких недель восстановления. В другом исследовании [89] эксперименты проводили на взрослых крысах, которым была проведена полная среднегрудная перерезка спинного мозга. Исследование показало, что стимуляция рецепторов 5-НТ_{1A}, 5-НТ_{2A/2C}, 5-НТ₃ и 5-НТ₇ опосредовала значительные и специфические изменения в локомоторных паттернах в сочетании с ЭЭС. Введение агониста 5-НТ_{1A/7}-рецепторов заметно модулировало паттерны, кроме того, наблюдалось улучшение межконечностной координации, снижение кинематической изменчивости, повышение грузоподъемности, а также общее облегчение движений и сгибаний. Активация рецепторов 5-НТ_{2A/C} приводила к явному облегчению интегрального показателя (компоненты), связанного с удержанием веса и растягиванием конечностей. При использовании агониста 5-НТ₃-рецепторов было зафиксировано значительное снижение изменчивости времени походки и волочения лапы.

Клеточная терапия

В исследовании на животных 5-НТ клеточные линии [58, 81, 91] и 5-НТ-трансплантаты ядер шва [92, 93] использовались для улучшения функциональных нарушений, связанных с травмой. Было показано, что клеточная терапия после ТСМ способствует созданию среды, которая может уменьшить локальное повреждение и способствовать регенерации во многих популяциях аксонов, включая нисходящие спинальные 5-НТ

волокна [94]. Кроме того, клеточная терапия может обратить вспять 5-НТ передачу после повреждения спинного мозга и ослабить возникшую нейропатическую боль за счет снижения повышенной возбудимости в задних рогах [95]. Трансплантация эмбриональных нейронов ствола мозга в спинной мозг с травмой в грудном сегменте показала, что эти нейроны способны обеспечивать 5-НТ иннервацию поясничного отдела спинного мозга [96]. Интраспинальные трансплантаты клеточной линии hNT2.19 (активно секретируют 5-НТ) использовались для повышения уровня 5-НТ вблизи поясничных двигательных путей и для улучшения двигательной функции у крыс после тяжелой контузионной ТСМ [97]. Тактильная аллодиния задней лапы и термическая гипералгезия, вызванные тяжелой контузионной травмой спинного мозга, были полностью купированы поясничной субарахноидальной трансплантацией дифференцированных клеток. Важно отметить, что такая клеточная терапия проходит без осложнений после трансплантации и, следовательно, может служить как полезной дополнительной адьювантной терапией, так и в перспективе стать заменой существующим фармакологическим методам лечения ТСМ.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

В клинических случаях прием СИОЗС при реабилитации после ТСМ назначается при наличии у пациентов хронического болевого синдрома и/или депрессивных эпизодов, при этом подобное медикаментозное лечение подбирается индивидуально, учитывая конкретный препарат и его дозировку, так как они имеют определенные противопоказания и могут вызывать ряд побочных эффектов [88, 89]. Проведенный метаанализ клинических случаев показал, что прием антидепрессантов из группы СИОЗС эффективен для снижения нейропатической боли при спинномозговой травме, однако стоит учитывать, что эффекты терапии могли усиливаться сопутствующим лечением и данные неоднородны из-за различных дозировок у каждого пациента [98]. В другом клиническом исследовании изучали рефлекторную реакцию вибрации сухожилий у здоровых людей под влиянием селективного ингибитора обратного захвата 5-НТ эсциталопрама, при этом препарат назначался пациентам единоразово во время исследования [99]. Вибрация сухожилий в первую очередь активирует афференты мышечных веретен, которые моносинаптически проецируются на спинальные мотонейроны и таким образом представляют собой спинально-опосредованный ответ. Было обнаружено, что скорость развития силы, вызванная постоянными вибрационными стимулами, была значительно выше при приеме эсциталопрама, чем без него. Thompson & Hornby исследовали влияние 5-НТ препаратов на двигательную функцию у людей с хронической ТСМ [100]. Оценивали клинические показатели силы, наличие спастичности и паттерны ходьбы у группы пациентов из 12 человек с хронической неполной ТСМ после однократного введения либо 8 мг ципрогептадина (антагониста 5-НТ), либо 10 мг эсциталопрама (селективного ингибитора обратного захвата 5-НТ). Результаты показали, что препараты влияют на ходьбу: антагонисты 5-НТ снижали клинические показатели силы и спастичности, тогда как СИОЗС увеличивали как силу, так и спастичность. Эти изменения согласуются с нарушением регуляции чувствительных к 5-НТ нейронов спинного мозга после ТСМ. Стоит уточнить, что подобные исследования с однократным приемом препаратов в безопасных дозировках не вполне отражают влияния медикаментозных агентов при длительном приеме и опосредованном накопительном эффекте.

ВЛИЯНИЕ 5-НТ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ ТСМ

Антидепрессанты, такие как СИОЗС, специфически повышают уровень 5-НТ в синаптической щели и широко используются для лечения аффективных и тревожных расстройств. Результаты исследований с использованием нокаутных животных

демонстрируют важную роль серотонинергической системы в развитии тревожного поведения [101–104]. Интересной особенностью 5-НТ препаратов является то, что они способны изменять уровень 5-НТ в ЦНС в течение нескольких часов после введения, однако свой клинический эффект они развивают в течение как минимум 2 недель. Это несоответствие, а также тот факт, что антидепрессанты способны индуцировать в течение 2–4 недель образование новых синаптических связей, привели к возникновению гипотезы о том, что эти препараты реализуют свои поведенческие эффекты за счет усиления нейрогенеза. Многочисленные исследования показывают, что передача сигналов рецепторов 5-НТ1А и 5-НТ4 в зубчатой извилине гиппокампа способствует опосредованному СИОЗС стимулированию нейрогенеза и увеличению экспрессии нейротрофических факторов. Например, у мышей дикого типа хроническое (но не острое) введение флуоксетина стимулировало нейрогенез в зубчатой извилине и вызывало снижение тревожности в тесте на гипонеофагию [104]. У мышей, нокаутных по гену 5НТ1А-серотониновых рецепторов, ни нейрогенеза, ни анксиолитического действия при введении флуоксетина обнаружено не было. Таким образом, в настоящее время 5-НТ система и, в частности, 5НТ1А-серотониновые рецепторы рассматриваются как одни из главных мишеней действия антидепрессантов и противотревожных средств. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что реализация эффектов этих препаратов связана с их способностью стимулировать нейрогенез. В то время как способность к делению нервных клеток в нейрогенных зонах головного мозга известна уже не один десяток лет, возможность нейрогенного потенциала эпендимальных клеток центрального канала спинного мозга является темой ак-

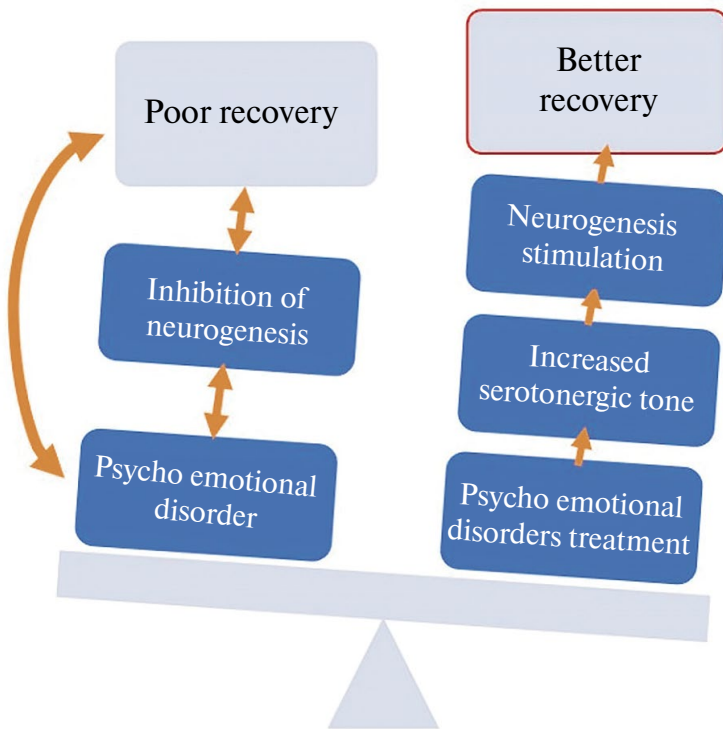


Рис. 3. Связь выраженности психоэмоциональных расстройств и эффективности нейрореабилитационных процедур.

тивных дискуссий [105–107]. При ТСМ эти клетки начинают активно подвергаться процессам пролиферации и дифференцировки, образуя в большей степени астроциты и частично олигодендроциты, но не нейроны [106]. Тем не менее в экспериментах на грызунах показано, что эта система не является стационарной и некоторые факторы могут способствовать образованию нейронов из эпендимальных клеток. Таким фактором может быть фармакологическое воздействие, например, показано, что добавление вальпроевой кислоты к эмбриональным стволовым клеткам головного мозга, трансплантированным в спинной мозг, привело к продукции не только новых астроцитов, но и нейронов. Эти дифференцированные нейроны смогли подключиться к существующим спинальным нейрональным сетям и образовать синаптические связи с эндогенными нейронами, что привело к функциональному улучшению у мышей после ТСМ [108]. Также известно, что ТСМ сопровождается вторичным повреждением, которое приводит к подавлению регенерации аксонов и отрицательно влияет на дифференцировку активированных эпендимальных клеток в нейроны [109]. В связи с этим возникает логичное предположение, что эмоционально-поведенческие расстройства при ТСМ могут влиять и на нейрогенез непосредственно в спинном мозге, действуя на баланс образования нейронов и глиальных клеток за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (рис. 3). В таком случае изучение роли системы 5-НТ в механизмах регуляции нейрогенеза в спинном мозге становится особенно актуальной темой исследования.

УНИКАЛЬНОСТЬ КРЫС TRH2 КО КАК МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ

Известно, что около 99% всего 5-НТ в организме млекопитающих находится на периферии (в особенности, в кишечнике и коже) и только 1% – в головном и спинном мозге. TRH2 – уникальный фермент, участвующий в образовании 5-НТ из его предшественника, триптофана, в пределах ЦНС. До недавнего времени в распоряжении научных лабораторий были только мыши с нокаутом гена TRH2, используемые для изучения в большей степени поведенческих изменений, возникающих при дефиците 5-НТ в ЦНС [110, 111]. Несмотря на большую привлекательность таких животных для изучения механизмов и особенностей восстановления двигательных и висцеральных функций при поражении ЦНС, на сегодняшний день не было опубликовано таких работ. Возможно, это может быть связано с тем, что мыши являются не очень удобным модельным объектом для изучения двигательного поведения из-за малого размера, а также высокой подвижности. Ввиду этого в таких исследованиях отдается предпочтение более крупным лабораторным животным, таким как крысы. Стоит отметить, что большинство известных в настоящее время патогенетических механизмов, сопровождающих ТСМ, а также терапевтических подходов к лечению двигательных и висцеральных расстройств у пациентов было изучено именно в экспериментах на крысах [112]. Например, на крысах было изучено влияние кальпаин-индуцированного повреждения липидов и белков на протекание травмы, вклад нейровоспаления в протекание вторичного повреждения, а также процессы демиелинизации и дегенерации олигодендроцитов [113] и общие механизмы патофизиологии компрессионных и контузионных ТСМ [114]. Также крысы используются в качестве животных моделей в фармакологических разработках, нацеленных на нейропротекцию и аксональную регенерацию [114].

Крысы TRH2-КО (нокаутные по TRH2) были получены с использованием метода «цинковых пальцев» из линии крыс *Dark agouti* [115]. При количественном анализе содержания моноаминов в ЦНС методом высокоэффективной жидкостной хроматографии было установлено, что у TRH2-КО крыс полностью отсутствуют 5-НТ, а также

5-гидроксииндолуксусная кислота (метаболит 5-НТ) в переднем мозге, гипоталамусе, промежуточном мозге, варолиевом мосту, продолговатом мозге и шейном отделе спинного мозга. В то же время у таких животных количество других моноаминов, норадреналина и дофамина было аналогично таковому у животных дикого типа. Эти данные подтверждают эффективность и избирательность блокады синтеза 5-НТ в ЦНС предложенным генетическим методом. Появление TRH2-КО крыс в арсенале исследователей в области биомедицины позволяет получать большое количество данных благодаря множеству существующих сенсомоторных и поведенческих тестов. Кроме того, крысы являются более сложным и совершенным модельным объектом по сравнению с мышами, что значительно повышает трансляционный потенциал проводимых на них исследований. Таким образом, крысы TRH2-КО являются привлекательным модельным объектом для изучения механизмов восстановления двигательных и висцеральных функций при ТСМ. Учитывая, что влияние отсутствия синтеза 5-НТ в ЦНС на нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа – установленный факт [116], существует значительная вероятность влияния 5-НТ на нейрогенез и в спинном мозге, и изучение того, как эти изменения влияют на восстановление и регенерацию нейронов после ТСМ, может помочь углубить представления о механизмах восстановления. Учитывая роль 5-НТ в вегетативной регуляции, крысы TRH2-КО могут быть полезны для изучения восстановления висцеральных функций, таких как контроль мочевого пузыря и моторика желудочно-кишечного тракта, страдающих при ТСМ. Помимо непосредственного влияния отсутствия 5-НТ на восстановительные процессы и, таким образом, установления роли 5-НТ в этих процессах, есть вероятность обнаружить компенсаторные механизмы, возникающие в отсутствие 5-НТ, тем самым выявляя альтернативные сигнальные пути или системы нейромедиаторов, которые могут способствовать функциональному восстановлению. Более того, у крыс TRH2-КО наблюдаются значительные поведенческие отличия от дикого типа, включающие повышенную агрессию и сниженную тревожность [117], и изучение влияния этих поведенческих отличий на функциональное восстановление после ТСМ могло бы выявить потенциальное взаимодействие между 5-НТ регуляцией, поведением и восстановительными процессами. Также крыс TRH2-КО можно использовать в фармакологических исследованиях для проверки эффективности и безопасности терапий на основе 5-НТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТСМ является важной медико-социальной проблемой, затрагивающей тысячи людей ежегодно вне зависимости от их возраста, пола, социальной или этнической группы. Последствия ТСМ тяжело поддаются лечению из-за сложных и малоизученных патофизиологических механизмов, лежащих в основе как первичного, так и вторичного повреждения, поэтому на данный момент еще не разработали протокол лечения, который был бы эффективным и универсальным для лечения пациентов с ТСМ. Ряд экспериментальных исследований на животных, а также некоторые клинические исследования дают основания полагать, что серотонинергическая система в пределах головного и спинного мозга является важным эндогенным ресурсом, активирующим процессы нейропластичности и нейрореабилитации при поражении ЦНС, в том числе и при ТСМ. Повышение нейротрансмиссии 5-НТ путем фармакотерапии или клеточной терапии является многообещающим подходом коррекции двигательной, висцеральной и психоэмоциональной дисфункции после ТСМ, но требуется больше трансляционных и клинических исследований для понимания опосредованных серотонинергической системой механизмов лечения, для более осознанного подбора терапии при ТСМ, и использование крыс TRH2-КО в качестве модельного организма может стать важным шагом в продвижении этих исследований.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (П. Е. М., Ю. И. С.), сбор и анализ литературных данных, написание рукописи, подготовка иллюстраций (С. П. К., А. В., К. А. А., Ю. И. С.), обсуждение и одобрение финальной версии (П. Е. М., Ю. И. С.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета государственной программы федеральной территории «Сириус» «Научно-технологическое развитие федеральной территории «Сириус» NRB-BFT-2406. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S* (2019) Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms. *Front Neurol* 10: 282. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00282>
2. *Chen Y, Tang Y, Vogel LC, Devivo MJ* (2013) Causes of spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 19(1): 1–8. <https://doi.org/10.1310/sci1901-1>
3. *Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, Idris J, Ng AMH, Selvi Naicker A, Ismail OHR, Athi Kumar RK, Lokanathan Y* (2020) Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms. *Int J Mol Sci* 21(20). <https://doi.org/10.3390/ijms21207533>
4. *Yang T, Dai Y, Chen G, Cui S* (2020) Dissecting the Dual Role of the Glial Scar and Scar-Forming Astrocytes in Spinal Cord Injury. *Front. Cell Neurosci* 14. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00078>
5. *Wheeler TL, de Groat W, Eisner K, Emmanuel A, French J, Grill W, Kennelly MJ, Krassioukov A, Gallo Santacruz B, Biering-Sørensen F, Kleitman N* (2018) Translating promising strategies for bowel and bladder management in spinal cord injury. *Exp Neurol* 306: 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.05.006>
6. *Farhad A, Soolmaz K* (2017) Infectious Complications after Spinal Cord Injury. In: Yannis D, (ed). *Essentials of Spinal Cord Injury Medicine*. Rijeka. IntechOpen. Ch 5.
7. *Claydon VE, Steeves JD, Krassioukov A* (2006) Orthostatic hypotension following spinal cord injury: understanding clinical pathophysiology. *Spinal Cord* 44(6): 341–351. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101855>
8. *Cardozo CP* (2007) Respiratory complications of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 30(4): 307–308. <https://doi.org/10.1080/10790268.2007.11753945>
9. *Myers J, Lee M, Kiratli J* (2007) Cardiovascular disease in spinal cord injury: an overview of prevalence, risk, evaluation, and management. *Am J Phys Med Rehabil* 86(2): 142–152. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31802f0247>
10. *Budd MA, Gater DR, Jr, Channell I* (2022) Psychosocial Consequences of Spinal Cord Injury: A Narrative Review. *J Pers Med* 12(7). <https://doi.org/10.3390/jpm12071178>
11. *Nas K, Yazmalar L, Şah V, Aydın A, Öneş K* (2015) Rehabilitation of spinal cord injuries. *World J Orthop* 6(1): 8–16. <https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i1.8>
12. *Gerin CG, Hill A, Hill S, Smith K, Privat A* (2010) Serotonin release variations during recovery of motor function after a spinal cord injury in rats. *Synapse* 64(11): 855–861. <https://doi.org/10.1002/syn.20802>

13. *Moshonkina TR, Shapkova EY, Sukhotina IA, Emeljannikov DV, Gerasimenko YP* (2016) Effect of Combination of Non-Invasive Spinal Cord Electrical Stimulation and Serotonin Receptor Activation in Patients with Chronic Spinal Cord Lesion. *Bull Exp Biol Med* 161(6): 749–754. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3501-4>
14. *Perrin FE, Noristani HN* (2019) Serotonergic mechanisms in spinal cord injury. *Exp Neurol* 318: 174–191. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.05.007>
15. *Fauss GNK, Hudson KE, Grau JW* (2022) Role of Descending Serotonergic Fibers in the Development of Pathophysiology after Spinal Cord Injury (SCI): Contribution to Chronic Pain, Spasticity, and Autonomic Dysreflexia. *Biology* (Basel) 11(2). <https://doi.org/10.3390/biology11020234>
16. *Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, Johansen M, Jones L, Krassioukov A, Mulcahey MJ, Schmidt-Read M, Waring W* (2011) International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J Spinal Cord Med* 34(6): 535–546. <https://doi.org/10.1179/204577211x13207446293695>
17. *Anjum A, Yazid MDi, Fauzi Daud M, Idris J, Ng AMH, Selvi Naicker A, Ismail OHR, Athi Kumar RK, Lokanathan Y* (2020) Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms. *Int J Mol Sci* 21(20): 7533.
18. *Quadri SA, Farooqui M, Ikram A, Zafar A, Khan MA, Suriya SS, Claus CF, Fiani B, Rahman M, Ramachandran A, Armstrong IIT, Taqi MA, Mortazavi MM* (2020) Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury. *Neurosurg Rev* 43(2): 425–441. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-1008-3>
19. *Bonner S, Smith C* (2013) Initial management of acute spinal cord injury. *CEACCP* 13(6): 224–231. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt021>
20. *McDonald JW, Sadowsky C* (2002) Spinal-cord injury. *Lancet* 359(9304): 417–425. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)07603-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07603-1)
21. *Bilgen M, Abbe R, Liu S-J, Narayana PA* (2000) Spatial and temporal evolution of hemorrhage in the hyperacute phase of experimental spinal cord injury: In vivo magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 43(4): 594–600. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2594\(200004\)43:4<594::AID-MRM15>3.0.CO;2-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2594(200004)43:4<594::AID-MRM15>3.0.CO;2-1)
22. *Von Leden RE, Yauger YJ, Khayrullina G, Byrnes KR* (2017) Central Nervous System Injury and Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase: Oxidative Stress and Therapeutic Targets. *J Neurotrauma* 34(4): 755–764. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4486>
23. *Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, Singh A, D WC, Harrop JS, Aarabi B, Shaffrey C, Dvorak M, Fisher C, Arnold P, Massicotte EM, Lewis S, Rampersaud R* (2012) Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLoS One* 7(2): e32037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032037>
24. *Xiong Y, Rabchevsky AG, Hall ED* (2007) Role of peroxynitrite in secondary oxidative damage after spinal cord injury. *J Neurochem* 100(3): 639–649. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04312.x>
25. *Salim S* (2017) Oxidative Stress and the Central Nervous System. *J Pharmacol Exp Ther* 360(1): 201–205. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237503>
26. *Hellenbrand DJ, Quinn CM, Piper ZJ, Morehouse CN, Fixel JA, Hanna AS* (2021) Inflammation after spinal cord injury: a review of the critical timeline of signaling cues and cellular infiltration. *J Neuroinflammat* 18(1): 284. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02337-2>
27. *Garcia E, Aguilar-Cevallos J, Silva-Garcia R, Ibarra A* (2016) Cytokine and Growth Factor Activation In Vivo and In Vitro after Spinal Cord Injury. *Mediat Inflamm* 2016: 9476020. <https://doi.org/10.1155/2016/9476020>
28. *Schwartz G, Fehlings MG* (2002) Secondary injury mechanisms of spinal cord trauma: a novel therapeutic approach for the management of secondary pathophysiology with the sodium channel blocker riluzole. *Prog Brain Res* 137: 177–190. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(02\)37016-x](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(02)37016-x)
29. *Yuan YM, He C* (2013) The glial scar in spinal cord injury and repair. *Neurosci Bull* 29(4): 421–435. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1358-3>

30. Rooney GE, Endo T, Ameenuddin S, Chen B, Vaishya S, Gross L, Schiefer TK, Currier BL, Spinner RJ, Yaszemski MJ, Windebank AJ (2009) Importance of the vasculature in cyst formation after spinal cord injury. *J Neurosurg Spine* 11(4): 432–437.
<https://doi.org/10.3171/2009.4.spine08784>
31. Kalpakjian CZ, Bombardier CH, Schomer K, Brown PA, Johnson KL (2009) Measuring depression in persons with spinal cord injury: a systematic review. *J Spinal Cord Med* 32(1): 6–24.
<https://doi.org/10.1080/10790268.2009.11760748>
32. Kennedy P, Garmon-Jones L (2017) Self-harm and suicide before and after spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord* 55(1): 2–7.
<https://doi.org/10.1038/sc.2016.135>
33. Maas AIR, Peul W, Thomé C (2021) Surgical decompression in acute spinal cord injury: earlier is better. *The Lancet Neurol* 20(2): 84–86.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30478-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30478-6)
34. Flynn J, Dunn L, Galea M, Callister R, Callister R, Rank M (2013) Exercise Training after Spinal Cord Injury Selectively Alters Synaptic Properties in Neurons in Adult Mouse Spinal Cord. *J Neurotrauma* 30.
<https://doi.org/10.1089/neu.2012.2714>
35. Timoszyk WK, Nessler JA, Acosta C, Roy RR, Edgerton VR, Reinkensmeyer DJ, de Leon R (2005) Hindlimb loading determines stepping quantity and quality following spinal cord transection. *Brain Res* 1050(1–2): 180189.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.05.041>
36. Kreydin E, Zhong H, Latack K, Ye S, Edgerton VR, Gad P (2020) Transcutaneous Electrical Spinal Cord Neuromodulator (TESCoN) Improves Symptoms of Overactive Bladder. *Front Syst Neurosci* 14: 1.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.00001>
37. Doherty S, Vanhoestenbergh A, Duffell L, Hamid R, Knight S (2019) A Urodynamic Comparison of Neural Targets for Transcutaneous Electrical Stimulation to Acutely Suppress Detrusor Contractions Following Spinal Cord Injury. *Front Neurosci* 13: 1360.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01360>
38. Gerasimenko Y, Sayenko D, Gad P, Kozesnik J, Moshonkina T, Grishin A, Pukhov A, Moiseev S, Gorodnichev R, Selionov V, Kozlovskaya I, Edgerton VR (2018) Electrical Spinal Stimulation, and Imagining of Lower Limb Movements to Modulate Brain-Spinal Connectomes That Control Locomotor-Like Behavior. *Front Physiol* 9: 1196.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01196>
39. Phillips AA, Squair JW, Sayenko DG, Edgerton VR, Gerasimenko Y, Krassioukov AV (2018) An Autonomic Neuroprosthesis: Noninvasive Electrical Spinal Cord Stimulation Restores Autonomic Cardiovascular Function in Individuals with Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 35(3): 446–451.
<https://doi.org/10.1089/neu.2017.5082>
40. Moraud EM, Capogrosso M, Formento E, Wenger N, DiGiovanna J, Courtine G, Micera S (2016) Mechanisms Underlying the Neuromodulation of Spinal Circuits for Correcting Gait and Balance Deficits after Spinal Cord Injury. *Neuron* 89(4): 814–828.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.009>
41. Capogrosso M, Milekovic T, Borton D, Wagner F, Moraud EM, Mignardot J-B, Buse N, Gandar J, Barraud Q, Xing D, Rey E, Duis S, Jianzhong Y, Ko WKD, Li Q, Detemple P, Denison T, Micera S, Bezdard E, Bloch J, Courtine G (2016) A brain–spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. *Nature* 539(7628): 284–248.
<https://doi.org/10.1038/nature20118>
42. Barra B, Conti S, Perich MG, Zhuang K, Schiavone G, Fallegger F, Galan K, James ND, Barraud Q, Delacombaz M, Kaeser M, Rouiller EM, Milekovic T, Lacour S, Bloch J, Courtine G, Capogrosso M (2022) Epidural electrical stimulation of the cervical dorsal roots restores voluntary upper limb control in paralyzed monkeys. *Nat Neurosci* 25(7): 924–934.
<https://doi.org/10.1038/s41593-022-01106-5>
43. Rushion DN (2003) Functional electrical stimulation and rehabilitation. *Med Eng Phys* 25(1): 75–78.
[https://doi.org/10.1016/s1350-4533\(02\)00040-1](https://doi.org/10.1016/s1350-4533(02)00040-1)
44. Berger M, Gray JA, Roth BL (2009) The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* 60: 355–366.
<https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>
45. Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR (2019) Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocr Rev* 40(4): 1092–1107.
<https://doi.org/10.1210/er.2018-00283>
46. McKinney J, Knappskog PM, Haavik J (2005) Different properties of the central and peripheral forms of human tryptophan hydroxylase. *J Neurochem* 92(2): 311–320.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02850.x>

47. *Cai Z* (2014) Monoamine oxidase inhibitors: Promising therapeutic agents for Alzheimer's disease (Review). *Mol Med Rep* 9(5): 1533–1541.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2040>
48. *Dahlstroem A, Fuxe K* (1964) Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand Suppl*: Suppl 232: 1–55.
49. *Dorocic IP, Fürth D, Xuan Y, Johansson Y, Pozzi L, Silberberg G, Carlén M, Meletis K* (2014) A Whole-Brain Atlas of Inputs to Serotonergic Neurons of the Dorsal and Median Raphe Nuclei. *Neuron* 83: 663–678.
50. *Hornung JP* (2003) The human raphe nuclei and the serotonergic system. *J Chem Neuroanat* 26(4): 331–343.
<https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2003.10.002>
51. *Gianni G, Pasqualetti M* (2023) Wiring and Volume Transmission: An Overview of the Dual Modality for Serotonin Neurotransmission. *ACS Chem Neurosci* 14(23): 4093–4104.
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.3c00648>
52. *Hochman S, Garraway S, Machacek DW, Shay BL* (2001) 5-HT receptors and the neuromodulatory control of spinal cord function. In: *Motor Neurobiology of the Spinal Cord*. (ed) Cope TC. London. CRC Press. 47–87.
53. *Beato M, Nistri A* (1998) Serotonin-induced inhibition of locomotor rhythm of the rat isolated spinal cord is mediated by the 5-HT₁ receptor class. *Proc Biol Sci* 265(1410): 2073–2080.
<https://doi.org/10.1098/rspb.1998.0542>
54. *Perrier JF, Rasmussen HB, Jørgensen LK, Berg RW* (2017) Intense Activity of the Raphe Spinal Pathway Depresses Motor Activity via a Serotonin Dependent Mechanism. *Front Neural Circuits* 11: 111.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00111>
55. *Perrier JF, Cotel F* (2015) Serotonergic modulation of spinal motor control. *Curr Opin Neurobiol* 33: 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.12.008>
56. *Perrier JF, Rasmussen HB, Christensen RK, Petersen AV* (2013) Modulation of the intrinsic properties of motoneurons by serotonin. *Curr Pharm Des* 19(24): 4371–4384.
<https://doi.org/10.2174/13816128113199990341>
57. *Zhong G, Diaz-Rios M, Harris-Warrick RM* (2006) Intrinsic and functional differences among commissural interneurons during fictive locomotion and serotonergic modulation in the neonatal mouse. *J Neurosci* 26(24): 6509–6517.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1410-06.2006>
58. *Ghosh M, Pearse DD* (2014) The role of the serotonergic system in locomotor recovery after spinal cord injury. *Front Neural Circuits* 8: 151.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00151>
59. *Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC* (2008) The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 9(6): 453–466.
<https://doi.org/10.1038/nrn2401>
60. *Griffiths D, Tadic SD, Schaefer W, Resnick NM* (2007) Cerebral control of the bladder in normal and urge-incontinent women. *Neuroimage* 37(1): 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.061>
61. *Dahlström A, Fuxe K* (1964) Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* 20(7): 398–399.
<https://doi.org/10.1007/bf02147990>
62. *Ahn J, Saltos T, Tom V, Hou S* (2018) Transsynaptic tracing to dissect supraspinal serotonergic input regulating the bladder reflex in rats. *Neurourol Urodyn* 37.
<https://doi.org/10.1002/nau.23762>
63. *McMahon SB, Spillane K* (1982) Brain stem influences on the parasympathetic supply to the urinary bladder of the cat. *Brain Res* 234(2): 237–249.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90865-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90865-4)
64. *Ramage AG* (2006) The role of central 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) receptors in the control of micturition. *Br J Pharmacol* 147 Suppl 2 (Suppl 2): S120–S131.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706504>
65. *Cheng CL, de Groat WC* (2010) Role of 5-HT_{1A} receptors in control of lower urinary tract function in anesthetized rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 298(3): F771–F778.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00266.2009>
66. *Ishizuka O, Gu B, Igawa Y, Nishizawa O, Pehrson R, Andersson KE* (2002) Role of supraspinal serotonin receptors for micturition in normal conscious rats. *Neurourol Urodyn* 21(3): 225–230.
<https://doi.org/10.1002/nau.10043>

67. *Lychkova AE, Pavone LM* (2013) Role of Serotonin Receptors in Regulation of Contractile Activity of Urinary Bladder in Rabbits. *Urology* 81(3): e13–e18.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.11.029>
68. *Thor KB, Katofiasc MA, Danuser H, Springer J, Schaus JM* (2002) The role of 5-HT(1A) receptors in control of lower urinary tract function in cats. *Brain Res* 946(2): 290–297.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)02897-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)02897-4)
69. *Hayashi Y, Jacob-Vadakot S, Dugan EA, McBride S, Olexa R, Simansky K, Murray M, Shumsky JS* (2010) 5-HT precursor loading, but not 5-HT receptor agonists, increases motor function after spinal cord contusion in adult rats. *Exp Neurol* 221(1): 68–78.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.10.003>
70. *Holmes GM, Van Meter MJ, Beattie MS, Bresnahan JC* (2005) Serotonergic fiber sprouting to external anal sphincter motoneurons after spinal cord contusion. *Exp Neurol* 193(1): 29–42.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.01.002>
71. *Hawthorne AL, Hu H, Kundu B, Steinmetz MP, Wylie CJ, Deneris ES, Silver J* (2011) The unusual response of serotonergic neurons after CNS Injury: lack of axonal dieback and enhanced sprouting within the inhibitory environment of the glial scar. *J Neurosci* 31(15): 5605–5616.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.6663-10.2011>
72. *Tran AP, Sundar S, Yu M, Lang BT, Silver J* (2018) Modulation of Receptor Protein Tyrosine Phosphatase Sigma Increases Chondroitin Sulfate Proteoglycan Degradation through Cathepsin B Secretion to Enhance Axon Outgrowth. *J Neurosci* 38(23): 5399–5414.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3214-17.2018>
73. *Donovan SL, Mamounas LA, Andrews AM, Blue ME, McCasland JS* (2002) GAP-43 Is Critical for Normal Development of the Serotonergic Innervation in Forebrain. *Neurosci J* 22(9): 3543–3552.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-09-03543.2002>
74. *Geoffroy CG, Zheng B* (2014) Myelin-associated inhibitors in axonal growth after CNS injury. *Curr Opin Neurobiol* 27: 31–38.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.02.012>
75. *Mehta NR, Nguyen T, Bullen JW, Jr., Griffin JW, Schnaar RL* (2010) Myelin-associated glycoprotein (MAG) protects neurons from acute toxicity using a ganglioside-dependent mechanism. *ACS Chem Neurosci* 1(3): 215–222.
<https://doi.org/10.1021/cn900029p>
76. *Li S, Strittmatter SM* (2003) Delayed Systemic Nogo-66 Receptor Antagonist Promotes Recovery from Spinal Cord Injury. *Neurosci J* 23(10): 4219–4227.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-10-04219.2003>
77. *Cooke P, Janowitz H, Dougherty SE* (2022) Neuronal Redevelopment and the Regeneration of Neuromodulatory Axons in the Adult Mammalian Central Nervous System. *Front Cell Neurosci* 16.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2022.872501>
78. *Li Y, Li L, Stephens MJ, Zenner D, Murray KC, Winship IR, Vavrek R, Baker GB, Fouad K, Bennett DJ* (2014) Synthesis, transport, and metabolism of serotonin formed from exogenously applied 5-HTP after spinal cord injury in rats. *J Neurophysiol* 111(1): 145–163.
<https://doi.org/10.1152/jn.00508.2013>
79. *Wienecke J, Ren LQ, Hultborn H, Chen M, Møller M, Zhang Y, Zhang M* (2014) Spinal cord injury enables aromatic L-amino acid decarboxylase cells to synthesize monoamines. *J Neurosci* 34(36): 11984–2000.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3838-13.2014>
80. *Miner LH, Schroeter S, Blakeley RD, Sesack SR* (2000) Ultrastructural localization of the serotonin transporter in superficial and deep layers of the rat prelimbic prefrontal cortex and its spatial relationship to dopamine terminals. *J Comp Neurol* 427(2): 220–234.
[https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20001113\)427:2<220::aid-cne5>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20001113)427:2<220::aid-cne5>3.0.co;2-p)
81. *Hains BC, Johnson KM, McAdoo DJ, Eaton MJ, Hulsebosch CE* (2001) Engraftment of serotonergic precursors enhances locomotor function and attenuates chronic central pain behavior following spinal hemisection injury in the rat. *Exp Neurol* 171(2): 361–378.
<https://doi.org/10.1006/exnr.2001.7751>
82. *Feraboli-Lohnherr D, Barthe JY, Orsal D* (1999) Serotonin-induced activation of the network for locomotion in adult spinal rats. *J Neurosci Res* 55: 87–98.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19990101\)55:13.3.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19990101)55:13.3.CO;2-R)
83. *Barbeau H, Rossignol S* (1987) Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain Res* 412(1): 84–95.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91442-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91442-9)
84. *Nozaki M, Bell JA, Vaupel DB, Martin WR* (1977) Responses of the flexor reflex to LSD, tryptamine, 5-hydroxytryptophan, methoxamine, and d-amphetamine in acute and chronic spinal rats. *Psychopharmacology (Berl)* 55(1): 13–18.
<https://doi.org/10.1007/bf00432811>

85. *Barbeau H, Rossignol S* (1990) The effects of serotonergic drugs on the locomotor pattern and on cutaneous reflexes of the adult chronic spinal cat. *Brain Res* 514(1): 55–67.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90435-e](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90435-e)
86. *Ma L, Tang J-Y, Zhou J-Y, Zhu C, Zhang X, Zhou P, Yu Q, Wang Y, Gu X-J* (2021) Fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor used clinically, improves bladder function in a mouse model of moderate spinal cord injury. *Neural Regen Res* 16(10): 2093–2098.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.308667>
87. *Ryu Y, Ogata T, Nagao M, Sawada Y, Nishimura R, Fujita N* (2021) Early escitalopram administration as a preemptive treatment strategy against spasticity after contusive spinal cord injury in rats. *Sci Rep* 11(1): 7120.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-85961-5>
88. *Lima R, Monteiro S, Gomes ED, Vasconcelos NL, Assunção-Silva R, Morais M, Salgado AJ, Silva NA* (2020) Citalopram Administration Does Not Promote Function or Histological Recovery after Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci* 21(14): 5062.
<https://doi.org/10.3390/ijms21145062>
89. *Musienko P, van den Brand R, Märzendorfer O, Roy RR, Gerasimenko Y, Edgerton VR, Courtine G* (2011) Controlling specific locomotor behaviors through multidimensional monoaminergic modulation of spinal circuitries. *J Neurosci* 31(25): 9264–9278.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.5796-10.2011>
90. *Courtine G, Gerasimenko Y, van den Brand R, Yew A, Musienko P, Zhong H, Song B, Ao Y, Ichiyama RM, Lavrov I, Roy RR, Sofroniew MV, Edgerton VR* (2009) Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. *Nat Neurosci* 12(10): 1333–1342.
<https://doi.org/10.1038/nn.2401>
91. *Eaton MJ, Berrocal Y, Wolfe SQ* (2012) Potential for Cell-Transplant Therapy with Human Neuronal Precursors to Treat Neuropathic Pain in Models of PNS and CNS Injury: Comparison of hNT2.17 and hNT2.19 Cell Lines. *Pain Res Treat* 2012: 356412.
<https://doi.org/10.1155/2012/356412>
92. *Ribotta MG, Provencher J, Feraboli-Lohnherr D, Rossignol S, Privat A, Orsal D* (2000) Activation of Locomotion in Adult Chronic Spinal Rats Is Achieved by Transplantation of Embryonic Raphe Cells Reinnervating a Precise Lumbar Level. *J Neurosci* 20(13): 5144–5152.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-13-05144.2000>
93. *Gimenez y Ribotta M, Orsal D, Feraboli-Lohnherr D, Privat A* (1998) Recovery of locomotion following transplantation of monoaminergic neurons in the spinal cord of paraplegic rats. *Ann N Y Acad Sci* 860: 393–411.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09064.x>
94. *Ramer LM, Au E, Richter MW, Liu J, Tetzlaff W, Roskams AJ* (2004) Peripheral olfactory ensheathing cells reduce scar and cavity formation and promote regeneration after spinal cord injury. *J Comp Neurol* 473(1): 1–15.
<https://doi.org/10.1002/cne.20049>
95. *Hains BC, Johnson KM, Eaton MJ, Willis WD, Hulsebosch CE* (2003) Serotonergic neural precursor cell grafts attenuate bilateral hyperexcitability of dorsal horn neurons after spinal hemisection in rat. *Neuroscience* 116(4): 1097–1110.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00729-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00729-7)
96. *Feraboli-Lohnherr D, Orsal D, Yakovlev A, Giménez y Ribotta M, Privat A* (1997) Recovery of locomotor activity in the adult chronic spinal rat after sublesional transplantation of embryonic nervous cells: specific role of serotonergic neurons. *Exp Brain Res* 113(3): 443–454.
<https://doi.org/10.1007/pl00005597>
97. *Eaton MJ, Pearse DD, McBroom JS, Berrocal YA* (2008) The combination of human neuronal serotonergic cell implants and environmental enrichment after contusive SCI improves motor recovery over each individual strategy. *Behav Brain Res* 194(2): 236–241.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.07.001>
98. *Bayoumi AB, Ikizgul O, Karaali CN, Bozkurt S, Konya D, Toktas ZO* (2019) Antidepressants in Spine Surgery: A Systematic Review to Determine Benefits and Risks. *Asian Spine J* 13(6): 1036–1046.
<https://doi.org/10.31616/asj.2018.0237>
99. *Wei K, Glaser JJ, Deng L, Thompson CK, Stevenson IH, Wang Q, Hornby TG, Heckman CJ, Kording KP* (2014) Serotonin Affects Movement Gain Control in the Spinal Cord. *J Neurosci* 34(38): 12690–12700.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1855-14.2014>
100. *Thompson CK, Hornby TG* (2013) Divergent modulation of clinical measures of volitional and reflexive motor behaviors following serotonergic medications in human incomplete spinal cord injury. *J Neurotrauma* 30(6): 498–502.
<https://doi.org/10.1089/neu.2012.2515>

101. *Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, Mann JJ, Brunner D, Hen R* (1998) Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(24): 14476–14481.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14476>
102. *Heisler LK, Chu HM, Brennan TJ, Danao JA, Bajwa P, Parsons LH, Tecott LH* (1998) Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT1A receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(25): 15049–15054.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.25.15049>
103. *Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M* (1998) Increased anxiety of mice lacking the serotonin 1A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(18): 10734–10739.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.18.10734>
104. *Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R* (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301(5634): 805–809.
<https://doi.org/10.1126/science.1083328>
105. *Rusanescu G, Mao J* (2015) Immature spinal cord neurons are dynamic regulators of adult nociceptive sensitivity. *J Cell Mol Med* 19(10): 2352–2364.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.12648>
106. *Havelikova K, Smejkalova B, Jendelova P* (2022) Neurogenesis as a Tool for Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci* 23(7).
<https://doi.org/10.3390/ijms23073728>
107. *Rodríguez-Barrera R, Rivas-González M, García-Sánchez J, Mojica-Torres D, Ibarra A* (2021) Neurogenesis after Spinal Cord Injury: State of the Art. *Cells* 10(6): 1499.
108. *Abematsu M, Tsujimura K, Yamano M, Saito M, Kohno K, Kohyama J, Namihira M, Komiyama S, Nakashima K* (2010) Neurons derived from transplanted neural stem cells restore disrupted neuronal circuitry in a mouse model of spinal cord injury. *J Clin Invest* 120(9): 3255–3266.
<https://doi.org/10.1172/jci42957>
109. *Lukovic D, Moreno-Manzano V, Lopez-Mocholi E, Rodriguez-Jiménez FJ, Jendelova P, Sykova E, Oriá M, Stojkovic M, Erceg S* (2015) Complete rat spinal cord transection as a faithful model of spinal cord injury for translational cell transplantation. *Sci Rep* 5: 9640.
<https://doi.org/10.1038/srep09640>
110. *Zaniewska M, Mosienko V, Bader M, Alenina N* (2022) Tph2 Gene Expression Defines Ethanol Drinking Behavior in Mice. *Cells* 11(5).
<https://doi.org/10.3390/cells11050874>
111. *Kulikova EA, Kulikov AV* (2019) Tryptophan hydroxylase 2 as a therapeutic target for psychiatric disorders: focus on animal models. *Expert Opin Ther Targets* 23(8): 655–667.
<https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1634691>
112. *Kjell J, Olson L* (2016) Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies. *Disease Models & Mechanisms* 9(10): 1125–1137.
<https://doi.org/10.1242/dmm.025833>
113. *Onifer SM, Nunn CD, Decker JA, Payne BN, Wagoner MR, Puckett AH, Massey JM, Armstrong J, Kaddumi EG, Fentress KG, Wells MJ, West RM, Calloway CC, Schnell JT, Whitaker CM, Burke DA, Hubscher CH* (2007) Loss and spontaneous recovery of forelimb evoked potentials in both the adult rat cuneate nucleus and somatosensory cortex following contusive cervical spinal cord injury. *Exp Neurol* 207(2): 238–247.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.06.012>
114. *Minakov AN, Chernov AS, Asutin DS, Konovalov NA, Telegin GB* (2018) Experimental Models of Spinal Cord Injury in Laboratory Rats. *Acta Naturae* 10(3): 4–10.
<https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-3-4-10>
115. *Kaplan K, Echert AE, Massat B, Puissant MM, Palygin O, Geurts AM, Hodges MR* (2016) Chronic central serotonin depletion attenuates ventilation and body temperature in young but not adult Tph2 knockout rats. *J Appl Physiol* (1985) 120(9): 1070–1081.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01015.2015>
116. *Sidorova M, Kronenberg G, Matthes S, Petermann M, Hellweg R, Tuchina O, Bader M, Alenina N, Klempin F* (2021) Enduring Effects of Conditional Brain Serotonin Knockdown, Followed by Recovery, on Adult Rat Neurogenesis and Behavior. *Cells* 10(11).
<https://doi.org/10.3390/cells10113240>
117. *Meng X, Grandjean J, Sbrini G, Schipper P, Hofwijks N, Stoop J, Calabrese F, Homberg J* (2022) Tryptophan Hydroxylase 2 Knockout Male Rats Exhibit a Strengthened Oxytocin System, Are Aggressive, and Are Less Anxious. *ACS Chem Neurosci* 13(20): 2974–2981.
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.2c00448>

The Role of the Serotonergic System in Functional Recovery after Spinal Cord Injury

**S. P. Konovalova^a, Y. I. Sysoev^{a, b, c}, A. Vetlugina^a, K. A Arsentiev^a,
and P. E. Musienko^{a, d, e, *}**

^a*Department of Neurobiology, Scientific Center of Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory of Sirius, Russia*

^b*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

^c*Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

^d*Life Improvement by Future Technologies Center "LIFT", Moscow, Russia*

^e*Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia*

**e-mail: musienko.pe@talantiuspeh.ru*

The serotonergic system plays an essential role in the modulation of the spinal networks activity involved in the control of motor, sensory, and visceral functions. Spinal cord injury (SCI) can induce a state of overexcitation that contributes to pain, spasticity, and dysregulation of autonomic functions. At the same time, 5-NT axons are known to adapt faster than others to pathophysiologic changes and leave the ability to sprout and regenerate after injury. A number of experimental animal studies as well as some clinical observations suggest that the serotonergic system is a key endogenous resource for posttraumatic recovery after SCI. Specific therapy may include administration of serotonergic drugs and intraspinal transplantation of 5-NT neurons. This review discusses the role of the serotonergic system in functional recovery after SCI and the prospects for the use of serotonergic drugs in neurorehabilitation.

Keywords: spinal cord injury, serotonin, neuroregeneration, functional recovery, motor disorders, visceral dysfunction, neurogenesis, TPH2-KO