
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

**КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ И БИОМАТЕРИАЛЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
В ЛЕЧЕНИИ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА**

© 2025 г. К. А. Арсентьев¹, В. С. Штоль¹, С. П. Коновалова¹, А. Д. Царева¹,
Д. А. Иванов¹, П. Е. Мусиенко^{1, 2, 3, *}

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

²Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

³Life Improvement by Future Technologies Center “LIFT”, Москва, Россия

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

Поступила в редакцию 07.08.2024 г.

После доработки 24.09.2024 г.

Принята к публикации 09.10.2024 г.

Травма спинного мозга (ТСМ) – патология с комплексным патогенезом, на сегодняшний день не имеющая полноценной стратегии лечения. Среди развивающихся методов лечения перспективным вариантом считается комбинированный подход, который заключается в использовании каркасов из биоматериалов для доставки как самих клеток, так и лекарственных средств к поврежденному участку спинного мозга (СМ). Одиночная клеточная терапия малоэффективна, но скаффолды на основе биоматериалов способны ограничить трансплантируемые клетки от агрессивного микроокружения очага травмы, а также обеспечить необходимый каркас для адгезии и дальнейшей интеграции клеток в нервную ткань реципиента. Современные подходы в области клеточной и органоидной терапии совместно с “умными” биоматериалами, способными изменять свои свойства в ответ на определенные стимулы, открывают широкие возможности в области терапии ТСМ. Настоящий обзор стремится охватить все актуальные данные в области новых методов лечения ТСМ с использованием клеточной терапии и биоматериалов, а также их комбинаций. В работе описаны достоинства и недостатки различных типов клеточных трансплантатов, включая менее распространенные, представлен метод трансплантации органоидов мозга, а также выделены наиболее часто используемые типы скаффолдов, отобранные по механическим свойствам и 3D-архитектуре.

Ключевые слова: травма спинного мозга, клеточная терапия, стволовые клетки, органоиды мозга, биоматериалы, 3D-биопринтинг, умные биоматериалы, регенеративная медицина

DOI: 10.31857/S0869813925080051, **EDN:** NATGFY

ВВЕДЕНИЕ

Травма спинного мозга (ТСМ) – серьезное повреждение спинного мозга (СМ), приводящее к развитию патологического состояния, характеризующегося частичной или полной потерей сенсорных, моторных и вегетативных функций ниже поврежденного

сегмента [1]. Разнообразие первичных (нарушение целостности СМ, гибель клеток нервной ткани, разрушение аксонов нисходящих и восходящих путей) и вторичных (ишемия, нейровоспаление, образование полостей и глиальных рубцов) нарушений при данной патологии требует разработки сложной комбинированной терапии [2].

В предыдущие десятилетия было проведено множество экспериментальных исследований с целью разработки потенциальных вариантов лечения пациентов с ТСМ. Многие из них показали ряд морфологических изменений, частично сопровождающихся функциональным улучшением на различных животных моделях, но большинство существующих методов лечения продемонстрировали плохие результаты в отношении нейропротекции, регенерации и общего функционального восстановления. Причина этого кроется в сложности комбинаторных патологических процессов при ТСМ, которые приводят к необратимым биохимическим и физиологическим изменениям [3].

В соответствии с последними исследованиями перспективной стратегией для лечения ТСМ является клеточная терапия, которая может обеспечить прямую замену поврежденной нервной ткани, организовать субстрат для роста аксонов и будет способствовать нейропротекции в месте повреждения. Однако существующие методы заместительной трансплантации характеризуются рядом минусов, среди которых можно выделить низкие показатели выживаемости трансплантированных клеток, бесконтрольное скопление клеток в месте повреждения без миграции, онкогенность используемых стволовых клеток, необходимость использования иммуносупрессантов при аллогенной трансплантации, а также нежелательная дифференцировка и дедифференцировка клеток [4, 5].

Решением для некоторых из этих недостатков клеточной терапии может стать использование биоматериалов, которые послужат матриксом для трансплантированных клеток и направленного роста аксонов, что поможет решить проблему удержания клеток в месте травмы и обеспечит наиболее выгодное заполнение полости поражения клетками. Многочисленные исследования доказали, что различные биоматериалы являются подходящими средствами доставки клеток, а также биологически активных молекул и лекарственных препаратов при ТСМ (рис. 1) [6].

ПАТОГЕНЕЗ ТСМ

Проявления ТСМ определяются локализацией повреждения и могут приводить к нарушению двигательных и сенсорных функций разной степени. ТСМ условно делится на два основных этапа: первичное и вторичное повреждение СМ. Первичное повреждение является результатом прямого механического воздействия на СМ при травме, к вторичному типу повреждений относятся нейровоспаление, эксайтотоксичность, перекисное окисление липидов, апоптоз и отек [7].

При более детальном рассмотрении патогенеза ТСМ в зависимости от времени можно выделить несколько стадий, для каждой из которых характерны свои ключевые события. В первые два часа после ТСМ наступает первичная стадия: первичное механическое повреждение, травматический разрыв аксонов, кровоизлияние в серое вещество, геморрагический некроз, активация микроглии, высвобождаемые факторы: IL-1, TNF- β , IL-6 и др. [8]. Почти сразу после полученного повреждения наступает ранняя острая стадия, во время которой возникает ионный дисбаланс, формируется вазогенный и цитотоксический отек, идет ранняя демиелинизация, апоптоз нейронов, системные события (системный шок, спинальный шок, гипотония, гипоксия), а также накопление нейротрансмиттеров, приводящее к эксайтотоксичности и образованию свободных радикалов, начинается окислительный стресс. Вторичная подострая стадия длится до двух недель и сопровождается инфильтрацией макрофагов, возникновением астроглиального рубца (реактивный астроцитоз), восстановлением ГЭБ

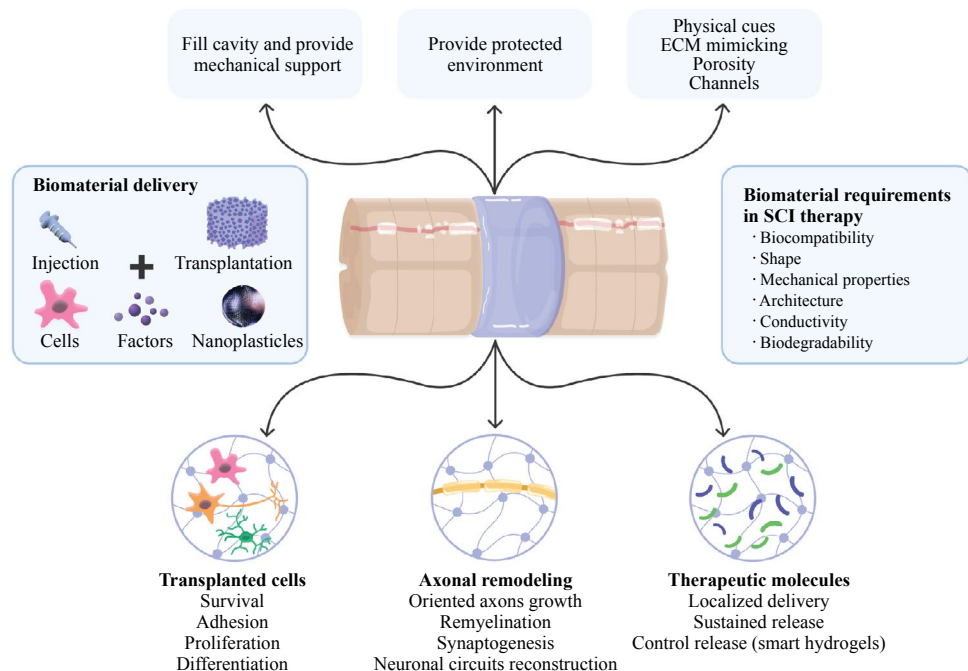


Рис. 1. Комбинированный подход в терапии ТСМ.

и уменьшением отека. Первые полгода после травмы можно описать как промежуточную стадию, во время которой продолжает формироваться рубец, могут образовываться кисты, а само поражение стабилизируется. Первые признаки хронической стадии наступают по истечении 6 месяцев. На данном этапе происходит длительная валлеровская дегенерация, сохранение демиелинизированных аксонов, развивается потенциальная структурная и функциональная пластичность сохраненной ткани спинного мозга [9, 10].

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ СПИННОГО МОЗГА

Методы лечения, основанные на трансплантации зрелых дифференцированных клеток или стволовых клеток (т.е. недифференцированных клеток или частично дифференцированных клеток, которые способны дифференцироваться в некоторые типы клеток и активно пролиферировать), рассматриваются многими исследователями как одни из наиболее многообещающих стратегий терапии повреждений спинного мозга [2, 11]. Исследования на животных моделях показали, что клеточная терапия имеет потенциал для восстановления после ТСМ и приводит к улучшению функционального состояния СМ [12, 13]. Клинические испытания с использованием различных типов клеток также были проведены на пациентах со спинномозговой травмой [14–16]. Безопасность трансплантации клеток была доказана в ходе этих исследований, однако эффективность некомбинированной клеточной терапии все еще остается спорной [11].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ

Шванновские клетки

Среди функций шванновских клеток в периферической нервной системе наиболее значимыми являются восстановление поврежденных аксонов и их ремиелинизация. При трансплантации шванновских клеток в поврежденный спинной мозг они способны физически и трофически поддерживать аксоны за счет секреции компонентов внеклеточного матрикса и нейротрофических факторов, таких как BDNF, NT-3, NGF и GDNF [17, 18]. В связи с данными свойствами трансплантация шванновских клеток после ТСМ широко изучается. Среди положительных эффектов восстановления после ТСМ можно выделить: выживание нервной ткани, заполнение полостей поражения, стимулирование роста моторных и сенсорных аксонов, ремиелинизацию [19, 20]. Ограничениями шванновских клеток при их трансплантации в ЦНС являются низкая выживаемость, низкий уровень миграции и плохая интеграция клеток в ткань реципиента, из-за чего между ними формируются отчетливые границы, что в свою очередь приводит к уменьшению степени регенерации аксонов за пределами клеточного трансплантата [2, 18].

В клинических испытаниях с трансплантацией аутологичных шванновских клеток было продемонстрировано отсутствие значительных побочных эффектов и также были отмечены клинические улучшения, характеризуемые возникновением моторных вызванных потенциалов ниже исходного уровня травмы СМ при транскраниальной магнитной стимуляции [14, 21].

Астроциты/Глиальные прогениторные клетки

Астроциты выполняют важные гомеостатические и опорные функции, а также секретируют нейротрофические факторы для ремоделирования аксонов [22]. Астроциты также непосредственно участвуют в патогенезе ТСМ, формируя рубец из клеток реактивного фенотипа A1 (нейротоксического), который физически и биохимически ограничивает очаг поражения. Реактивный астроглиоз тем самым предотвращает распространение очага нейровоспаления и некроза после травмы, но и создает барьер для роста новых аксонов в хронической стадии [23]. Однако формирование астроглиального рубца, судя по последним данным, является необходимым условием для восстановления аксонов, так как при генетической абляции реактивных астроцитов восстановление происходит хуже [24]. В соответствии с ролью астроцитов в направленном росте аксонов и синаптогенезе во время развития было показано, что эмбриональная и неонатальная астроглия обладает большим регенеративным потенциалом, чем зрелые астроциты [25–27]. Индукция же A2 (прорегенеративного) фенотипа астроцитов обеспечивает нейропротекцию, восстановление аксонов и их миелинизацию на мышинной модели ТСМ [28].

Так как трансплантированные астроциты грызунов в исследованиях на животных моделях в основном выделялись из эмбрионального и постнатального головного и спинного мозга, во многих экспериментах клетки для терапии были представлены глиальными прогениторными клетками (Glial-restricted progenitors) [26]. Помимо аллогенных клеток грызунов, в исследованиях также использовались астроциты человека, полученные из глиальных прогениторных клеток, эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) [29–31]. При пересадке в место травмы спинного мозга данные клетки выживают, мигрируют и дифференцируются, способствуя восстановлению двигательных, сенсорных, дыхательных и вегетативных функций у грызунов [25, 30]. Однако терапевтические эффекты были в неодинаковой степени выявлены на различных моделях ТСМ грызунов, что показывает зависимость успешной терапии от множества факторов, среди которых: тип,

локализация и тяжесть повреждения, срок операции после получения травмы, а также количество клеток и используемые для них носители [27].

Хотя было проведено много фундаментальных исследований по астроцитарной терапии спинного мозга, в настоящее время не начато ни одного клинического испытания с использованием данного подхода, что во многом связано с опасениями развития реактивного астроглиоза и неоднозначным терапевтическим исходом в доклинических испытаниях. В связи с этим требуется проведение дополнительных исследований с пролонгированным мониторингом восстановления СМ с использованием различных форм астроцитов [26].

Обонятельные оболочечные клетки (ООК)

Обонятельные оболочечные клетки – это особый тип глиальных клеток, локализованных в обонятельном эпителии, нерве и луковице. Данный тип глии обеспечивает направленный рост аксонов обонятельных нейронов [32]. Помимо физической поддержки аксонов и выделения нейротрофинов, ООК также способны к фагоцитозу и обладают иммуномодулирующими свойствами, что позволяет им участвовать в регенерации аксонов [33]. Благодаря этим свойствам ООК были использованы в ряде исследований для терапии ТСМ, в которых сообщалось о неврологических улучшениях [34, 35], однако использование ООК в трансплантации осложнено трудностями их получения и очистки [32, 36]. Небольшое количество исходной ткани затрудняет размножение ООК в культуре, а клинические исследования не показали их превосходства над шванновскими клетками. В ходе недавних клинических исследований с использованием ООК из слизистой обонятельного эпителия были выявлены серьезные осложнения, в том числе развитие опухоли в СМ [37, 38].

Микроглия/Макрофаги

Микроглиальные клетки являются резидентными макрофагами ЦНС, которые заселяют ее на ранних этапах развития и происходят из эритромиелоидных предшественников желточного мешка [39]. Микроглия выполняет широкий спектр функций, основными из которых являются иммунологический надзор, нейтропротекция и фагоцитоз, а также обеспечение различных уровней гомеостаза, регуляция нейрогенеза, синаптогенеза и миелинизации. При различных патологиях многие функции гомеостатической (надзорной) микроглии нарушаются. Она приобретает М1 (провоспалительный) фенотип и способствует развитию нейровоспаления и нейродегенерации [40]. Учитывая двойственный характер развития нейровоспаления, многие исследователи пытались сместить характер данного процесса в сторону защиты нервной системы за счет индукции М2 (противовоспалительного) фенотипа микроглии или ее трансплантации [41, 42]. В исследованиях с трансплантацией микроглиальных клеток грызунам с ТСМ была показана зависимость морфофункционального восстановления от фенотипа клеток и срока трансплантации. Так, на мышинной модели острой ТСМ была показана эффективность трансплантации М2 микроглии, при которой происходило восстановление двигательных функций, однако аналогичная трансплантация при использовании крысиной модели не показала значимых моторных улучшений [43].

Терапевтические подходы, которые воздействуют на смену фенотипа микроглии на противовоспалительный, являются перспективными для облегчения дегенеративных процессов, наблюдаемых при заболеваниях и травмах нервной ткани [41, 44], однако клинические исследования клеточной терапии ТСМ микроглиальными клетками на данный момент не проводятся. Другие формы макрофагов были использованы в клинических испытаниях. Так, аутологичные макрофаги из крови и кожи пациентов

в терапии острой формы ТСМ не показали какого-либо улучшения и восстановления двигательных или сенсорных функций [45].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Стволовые клетки обладают рядом преимуществ перед зрелыми дифференцированными клетками, среди которых свойства плюрипотентности и мультипотентности, позволяющие им дифференцироваться в различные типы клеток [13, 46], что оказывает комплексное воздействие на ТСМ, заменяя утраченные нейроны [47], стимулируя рост аксонов [48], ремиелинизируя поврежденные аксоны [49], модулируя иммунный ответ [50] и создавая благоприятную среду для восстановления [51]. В настоящее время исследуются несколько типов стволовых клеток на предмет их потенциала в лечении ТСМ: ЭСК, ИПСК, мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и нейрональные стволовые клетки/клетки-предшественники (НСК/НПК) [5, 52]. Каждый из типов клеток обладает как уникальными преимуществами, так и ограничениями использования в контексте терапии. ЭСК плюрипотентны и могут дифференцироваться в клетки любого типа, но их применение поднимает ряд этических вопросов, связанных с источником получения этих клеток [53]. ИПСК, с другой стороны, могут быть получены из взрослых соматических клеток, что позволяет избежать этических проблем и обеспечивает аутологичную трансплантацию, но эти клетки обладают потенциальным риском онкогенности [54]. МСК известны своими иммуномодулирующими свойствами и показали многообещающие результаты в доклинических исследованиях [52, 55]. НСК/НПК могут быть получены из различных источников и обладают способностью дифференцироваться в нейроны, астроциты и олигодендроциты [56].

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК)

ЭСК человека – плюрипотентные клетки, получаемые из внутренней клеточной массы бластоцисты, способные дифференцироваться во все типы клеток, включая нейроны и глиальные клетки [53, 57]. Использование ЭСК в исследованиях и терапии связано с этическими проблемами, заключающимися в уничтожении бластоцисты в процессе выделения этих клеток [58]. Аллогенность ЭСК может приводить к иммунному отторжению, что сказывается на терапевтическом эффекте [13, 59]. Другая проблема ЭСК – это потенциальная онкогенность после трансплантации из-за возможного образования тератом. Проблема онкогенности требует тщательного контроля для обеспечения безопасности терапии, но, несмотря на ряд сложностей, исследователи продолжают применять ЭСК, частично решая описанные проблемы путем модификации протоколов дифференцировки, культивирования и трансплантации [59, 60].

На животных моделях ТСМ ЭСК использовались как для непосредственной трансплантации, так и для получения специфических прогениторных клеток. Полученные из ЭСК предшественники олигодендроцитов в ряде исследований показали способность к миграции, дифференцировке и к заполнению полости в месте повреждения, что способствовало выживанию аксонов и улучшению двигательных функций грызунов, не вызывая побочных эффектов [61]. Трансплантация ГАМК-ергических нейронов, полученных из ЭСК мышей, крысам с ТСМ способствовала снижению хронической нейропатической боли и улучшению функциональных показателей с более ранним восстановлением равновесия и координации [62]. ЭСК человека также показали эффективность. Так, трансплантация клеток нервного гребня из ЭСК способствовала ремоделированию проводящих путей и восстановлению моторных функций на моделях острой и хронической ТСМ крыс [63].

Проспективное исследование на пациентах с хроническим повреждением СМ, которым вводились ЭСК человека, показало безопасность и относительную эффективность

их использования, так как более половины пациентов улучшили функциональные показатели в соответствии со шкалой ASIA (American Spinal Injury Association) без проявления серьезных побочных эффектов [53].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК)

МСК – мультипотентные стволовые клетки, которые могут быть выделены из широкого спектра источников [64], включая костный мозг, жировую ткань, пуповину, печень, дерму и плаценту [65]. Несмотря на способность дифференцироваться в нейрональные и глиальные клетки при определенных условиях, МСК широко используются в клеточной терапии и регенеративной медицине из-за своей паракринной активности, которая во многом определяет их терапевтические свойства [55, 66]. МСК секретируют большое количество трофических факторов, включая нейротрофины (GDNF, BDNF и NGF), что способствует выживанию нейронов и глиальных клеток, а также ангиогенезу [67, 68]. Помимо этого, МСК оказывают иммуномодулирующее действие посредством секреции ряда цитокинов (IL-10, TGF- β , PGE-2 и HLA-G) [69, 70]. Контролируя процесс воспаления, МСК препятствуют распространению повреждения на окружающие не-травмированные ткани, а также ингибируют глиоз, тем самым облегчая прорастание аксонов [71, 72]. Преимущества МСК также заключаются в том, что их легко изолировать и культивировать, не поднимая специфических этических проблем [73]. Часто используемыми типами МСК в клинической практике являются мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (МСК КМ), мезенхимальные стволовые клетки пуповины человека (МСК Пч) и мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани (МСК ЖТ). Многообещающим свойством МСК является их миграция (хоуминг) к поврежденной ткани при системном введении. Молекулярные механизмы данного процесса остаются не до конца ясными, а также эффективность миграции является низкой в связи с чем был разработан ряд методов для более эффективного хоуминга МСК [74].

Многие исследования показали, что трансплантированные МСК КМ способны принимать нейроноподобный фенотип и секретировать трофические факторы, что обеспечивает замену поврежденной ткани и нейропротекцию, вследствие чего облегчают неврологический дефицит у крыс с ТСМ и способствуют восстановлению утраченных функций [75]. Данные клетки способствуют улучшению двигательной функции после ТСМ у крыс за счет ингибирования апоптоза [76], стимулирования роста нервных волокон [77] и снижения воспалительной реакции за счет регуляции экспрессии интерлейкина-1 β (IL-1 β) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) [78].

МСК Пч показали свою эффективность на животных моделях ТСМ [79]. Трансплантация клеток может облегчить симптомы нейропатической боли и способствовать восстановлению двигательных функций у крыс с компрессионной ТСМ [80]. В другом исследовании трансплантация МСК Пч способствовала сохранению аксонов и снижению количества каспаза-3-позитивных клеток в месте повреждения [81]. Терапевтические эффекты МСК Пч обеспечиваются также везикулами, полученными из этих клеток. Так, было показано, что они способствуют восстановлению двигательных функций и препятствуют некрозу [82].

Исследования с использованием МСК ЖТ также показали нейропротекторные эффекты данного типа клеток при трансплантации, обусловленные проявлением антиоксидантных и противовоспалительных свойств [83].

В клинических исследованиях с трансплантацией МСК была продемонстрирована зависимость эффективности терапии от дозы, частоты и способа введения клеток (интратекально, внутривенно, внутриартериально, интрамедуллярно) на различных стадиях и типах повреждения СМ [11, 52]. Как правило, ни одно из клинических исследований не смогло продемонстрировать улучшение неврологических функций всех пациентов. Так, при использовании МСК КМ было обнаружено, что после

лечения у пациентов улучшились показатели по шкале ASIA, а также детектировались моторные вызванные потенциалы при стимуляции коры, но лишь у трех пациентов с цервикальной ТСМ из десяти улучшилась двигательная активность верхних конечностей [84]. В III фазе данного исследования только у двух из 16-и пациентов наблюдалось улучшение двигательной способности верхних конечностей, из-за чего исследование было преждевременно остановлено [15]. В других исследованиях также наблюдались незначительные улучшения лишь у небольшой части пациентов [85, 86].

Клинические исследования с трансплантацией МСК Пч показали улучшение показателей по шкале ASIA у половины испытуемых, однако это касалось только пациентов с неполным повреждением тканей, поскольку ни у одного из шести пациентов с полным повреждением СМ не наблюдалось улучшений [87]. В другом подобном исследовании семь из десяти пациентов с хронической ТСМ продемонстрировали улучшение сенсорных и моторных функций [88]. Различие результатов этих исследований может быть связано с используемым методом трансплантации. Так, в первом исследовании клетки вводились интратекально, во втором – интрамедуллярно. Недавнее клиническое исследование показало, что трансплантация улучшала неврологические функции независимо от характеристик травмы [89].

Безопасность и эффективность терапии МСК ЖТ при лечении ТСМ также были оценены в нескольких исследованиях, которые показали улучшение сенсорной функции у десяти из 14-и пациентов и моторной функции у пяти из них, но МРТ-исследование не выявило изменений размера области травмы [90].

Таким образом, в настоящее время эффективность использования МСК для лечения ТСМ в полной мере не оправдывает широкого применения МСК в клинической практике. Из-за неоднозначности результатов клинических испытаний требуется проведение дальнейших исследований для оптимизации эффективности терапии [52, 91].

Нейрональные стволовые/прогениторные клетки (НСК/НПК)

НСК – это самообновляющиеся мультипотентные клетки, которые дают начало нейронам, астроцитам и олигодендроцитам. В эмбриональном развитии они представлены клетками радиальной глии, но также присутствуют у взрослых особей в виде радиальных глия-подобных клеток. НПК – клетки-предшественники, обладающие способностью к пролиферации и дифференцировке, в отличие от НСК они могут быть унипотентными, бипотентными или мультипотентными. Отличительной особенностью НПК также является то, что они обладают ограниченной пролиферативной способностью [92, 93]. Данные клетки можно разделить на эндогенные, которые находятся в ЦНС, и экзогенные, которые получают из различных источников и могут быть использованы в клеточной терапии. Эндогенные НСК/НПК обычно не являются активными, однако патологические состояния могут запускать их пролиферацию, дифференцировку и миграцию, что способствует восстановлению нервной ткани [94]. Было обнаружено, что ТСМ у крыс может активировать эндогенные НСК [95].

Экзогенные НСК/НПК являются многообещающим инструментом для замещения поврежденной нервной ткани посредством образования клеточного матрикса, обеспечения нейротрофической и трофической поддержки. НСК/НПК могут дифференцироваться в нейроны, олигодендроциты и астроциты, за счет которых осуществляются вышеописанные терапевтические эффекты, сами же стволовые клетки могут модулировать воспалительное микроокружение, активируя микроглиальные клетки до противовоспалительного M2 фенотипа [96], а также секретировать факторы роста для поддержки роста аксонов [97]. Трансплантированные животным с ТСМ нейрональные клетки выживают в хронической стадии поражения, способствуют уменьшению полости повреждения и росту аксонов [98]. Кроме того, дифференцировка клеток в олигодендроциты способствует ремиелинизации аксонов [99]. Дифференцированные

моторные нейроны и интернейроны из НСК образуют новые нейронные цепи с нейронами реципиента [56, 98].

Благодаря своей способности дифференцироваться в нейроны и глиальные клетки НСК/НПК считаются многообещающим методом в клеточной терапии. Однако дифференцировка клеток *in vivo* не всегда носит благоприятный характер, в связи с чем требуется формирование специфического микроокружения или воздействие на сигнальные пути клетки для регуляции этого процесса. Так, для индукции нейрональной дифференцировки НСК показан ряд мишеней, которые способны расширить возможности для восстановления СМ [100, 101].

Небольшое количество клинических испытаний было проведено с использованием НСК/НПК, во многих из них использовались аналогичные методы трансплантации – введение во внутримедулярное пространство. При этом все они находятся на ранней стадии и в основном предназначены для изучения безопасности использования клеток в терапии. Зарегистрированные участники исследования хорошо перенесли операцию по трансплантации, сами НСК же не вызывали неблагоприятных неврологических эффектов и осложнений по сравнению с контрольными группами. Также у ряда пациентов были зарегистрированы функциональные улучшения, однако статистические данные существующих исследований недостаточны для того, чтобы сделать убедительные выводы относительно практической ценности использования НСК в терапии [16, 102]. Отсутствие достаточных данных связано с тем, что в области клинических испытаний терапии ТСМ на основе стволовых клеток НСК/НПК менее популярны, чем МСК, в основном из-за ограниченной доступности первых [103].

Таким образом, хотя терапевтические эффекты трансплантации НСК/НПК не могут быть достоверно определены, можно сделать предварительные выводы о том, что данный метод хорошо переносится и относительно безопасен, но необходимы последующие фазы клинических испытаний для подтверждения функционального улучшения.

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК)

Способность репрограммировать взрослые соматические клетки в ИПСК открыла широкие возможности в области регенеративной медицины. Соматические клетки могут быть перепрограммированы в плюрипотентные стволовые клетки путем индукции экспрессии четырех факторов транскрипции (факторов Яманаки): с-МYC, OCT4, SOX2 и KLF4 или аналогичных комбинаций [104, 105]. ИПСК приобретают способность образовывать три эмбриональных зародышевых слоя и неограниченно размножаться в культуре. Дальнейшая судьба этих клеток определяется направленной дифференцировкой в различные типы клеток, включая нейроны и глиальные клетки [106]. Важное преимущество ИПСК – это возможность получения их из клеток (например, фибробластов) любого человека, что обеспечивает аутологичную трансплантацию клеток [107].

Как и ЭСК, ИПСК обладают способностью дифференцироваться в нейроны и глиальные клетки, а также показали многообещающие результаты в доклинических исследованиях терапии ТСМ. Нервные клетки, полученные из ИПСК, использовались для замены утраченных нейронов, стимулирования регенерации аксонов и обеспечения нейротрофической поддержки, способствующей функциональному восстановлению на животных моделях [108, 109]. Несмотря на данные преимущества ИПСК, они также несут в себе риск образования опухоли, поскольку их плюрипотентная природа может привести к неконтролируемому росту и дифференцировке клеток. Более того, процесс репрограммирования соматических клеток может привести к генетическим и эпигенетическим аномалиям, которые могут повлиять на безопасность и эффективность терапии на основе ИПСК. Так, использование вирусных векторов для репрограммирования

может привести к инсерционному мутагенезу, нарушающему нормальную функцию генов и увеличивающему риск онкогенности [110, 111].

Чтобы решить вышеописанные проблемы, исследователи разрабатывают альтернативные методы репрограммирования, такие как использование неинтегрирующихся вирусных векторов, малых молекул и микроРНК для создания безопасных ИПСК со сниженным риском генетических и эпигенетических изменений [112, 113]. Кроме того, разрабатываются стратегии направленной дифференцировки ИПСК в определенные типы нервных клеток и усиливающие их интеграцию в ткани хозяина, чтобы улучшить терапевтический потенциал ИПСК в терапии ТСМ [114].

Использование ИПСК в терапии ТСМ все еще находится в экспериментальной стадии. Всего одно клиническое исследование было одобрено и в данный момент является незаконченным. Аллогенные НСК/НПК, полученные из ИПСК от доноров, гомозиготных по трем основным локусам гена *HLA* (человеческий лейкоцитарный антиген) трансплантируются пациентам в острую фазу ТСМ. НСК/НПК, полученные из ИПСК, были тщательно исследованы с подробной проверкой качества путем проверки экспрессии маркеров, а также геномного анализа. Пациенты будут принимать иммунодепрессанты и наблюдаться в течение одного года с надлежащим неврологическим обследованием [115, 116].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОРГАНОИДОВ МОЗГА В ТЕРАПИИ

Органоид головного мозга – это комплексная структура, напоминающая миниатюрную версию головного мозга за счет сходного клеточного состава и обладающая схожими анатомическими особенностями. Органоиды образуются путем дифференцировки плюрипотентных стволовых клеток в условиях 3D-культивирования за счет добавления регуляторных факторов, связанных с развитием нервной системы. Мозговые органоиды могут отражать процесс развития мозга, а также его физиологию и патогенетические особенности, за счет чего они являются хорошими кандидатами для моделирования заболеваний и скрининга лекарственных средств *in vitro* [117, 118].

С недавнего времени органоиды, полученные из ИПСК человека, стали использоваться для трансплантации и исследования терапевтического эффекта при различных патологиях ЦНС, при этом они имеют ряд преимуществ по сравнению с суспензией единичных клеток. Церебральные органоиды, трансплантированные в поврежденную кору головного мозга мыши, демонстрировали более эффективное выживание и васкуляризацию, что обеспечило лучшее приживание органоидов по сравнению с отдельными НПК, полученными из той же линии ИПСК [119, 120]. Трансплантированные органоиды мозга также способны к структурной и функциональной интеграции в зрительную кору взрослых крыс после травмы [121, 122] и в соматосенсорную кору новорожденных крыс [123]. Трансплантация церебральных органоидов в кору мышей после инсульта обеспечивает восстановление поврежденного участка коры и нарушенных функций [124]. Использование органоидов в клеточной терапии имеет и ряд сложностей, среди которых вариабельность и довольно крупные размеры трансплантатов, что в свою очередь ограничивает стандартизацию протоколов трансплантации и требует серьезного хирургического вмешательства [125].

Несколько исследований с трансплантацией церебральных органоидов в поврежденный спинной мозг грызунов показали эффективность подобной терапии [126, 128]. В недавнем исследовании сравнивались различные трансплантаты и их конфигурации на предмет эффективности в стимулировании регенерации нервных волокон. Церебральные органоиды и шарообразные клеточные трансплантаты в матриксе показали большую эффективность в регенерации аксонов и восстановлении функций, чем при использовании коллагеновых гелей [127]. Помимо обеспечения регенерации аксонов

при трансплантации в травмированный спинной мозг, церебральные органоиды, трансплантированные в кору мышей и обезьян, способны вытягивать аксоны своих клеток и восстанавливать кортикоспинальные тракты [129].

Трансплантация органоидов в терапии ТСМ находится только в экспериментальной стадии и на данный момент показывает результаты, не уступающие типичной клеточной терапии, однако ряд трудностей в стандартизации органоидов должны быть преодолены для оптимизации протоколов их культивирования и приживания. Современные исследования предоставляют все больше оптимальных методик получения органоидов спинного мозга, которые могут использоваться в терапии ТСМ и обеспечивать более эффективное восстановление СМ [126, 130, 131].

Биоматериалы в терапии ТСМ

Биоматериалы представляют собой класс натуральных и синтетических материалов, которые могут быть использованы для диагностики, терапии и индукции регенерации клеток, тканей и органов, при этом не вызывая отторжения и побочных негативных эффектов [132, 133]. Новые биоматериалы направлены не только на восстановление структуры и функций поврежденных тканей, но и на их регенерацию, создание оптимального микроокружения посредством различных модификаций. Многие исследователи создают функциональные биоматериалы, комбинируя природные или синтетические биоматериалы с факторами роста, противовоспалительными цитокинами, лекарственными препаратами, ДНК и прочими терапевтическими агентами, способствующими восстановлению тканей [134].

Биоматериалы по своей химической природе разделяются на натуральные, синтетические и композитные. Натуральные биоматериалы включают агарозу, желатин, хитозан, гиалуроновую кислоту, фибрин, коллаген и внеклеточный матрикс. Данные материалы биоразлагаемы, менее токсичны по сравнению с синтетическими, обладают хорошей биосовместимостью и характеризуются низкой иммуногенностью. Примерами синтетических биоматериалов могут служить полиэтиленгликоль (PEG), полимолочная кислота (PLA), сополимер полимолочной и гликолевой кислот (PLGA), поликапролактон (PCL), полиакриламид (PAM), поливиниловый спирт (PVA) и полиметилметакрилат (PMMA). Эти материалы привлекательны своими механическими свойствами, регулируемой структурой и низкой иммуногенностью, а их свойства (пористость, жесткость и скорость разложения) гораздо легче настраивать по сравнению с натуральными биоматериалами [133, 135, 136]. Чтобы реализовать в материале преимущества двух или более биоматериалов, по мере необходимости разрабатываются композитные материалы, которые могут обладать лучшими свойствами и эффектами [137, 138]. Идеальный биоматериал должен быть биосовместимым, биоинертным, биоактивным, биоразлагаемым и стерилизуемым [133, 139].

Недавние исследования показали, что помещение клеток в скаффолды из биоматериалов может увеличить их выживаемость, способствовать дифференцировке в нейроны, секреции факторов роста и регенерации аксонов [140, 141]. Как клинические испытания, так и исследования на животных продемонстрировали, что комбинированная терапия с трансплантацией клеток и биоматериалов приводит к более значительному восстановлению двигательной функции в сравнении с одиночной трансплантацией клеток [142, 143]. Основные терапевтические эффекты и критерии использования скаффолда из биоматериала представлены на рис. 2.

Многообещающим направлением использования биоматериалов является 3D-био-печать – технология создания высокоупорядоченных трехмерных структур с использованием “биочернил” (bioinks), состоящих из живых клеток и биополимерных гелей [144, 145]. Растущее число исследований указывает на то, что данный метод имеет огромный потенциал для лечения ТСМ [146, 147]. Так, напечатанные имплантаты СМ

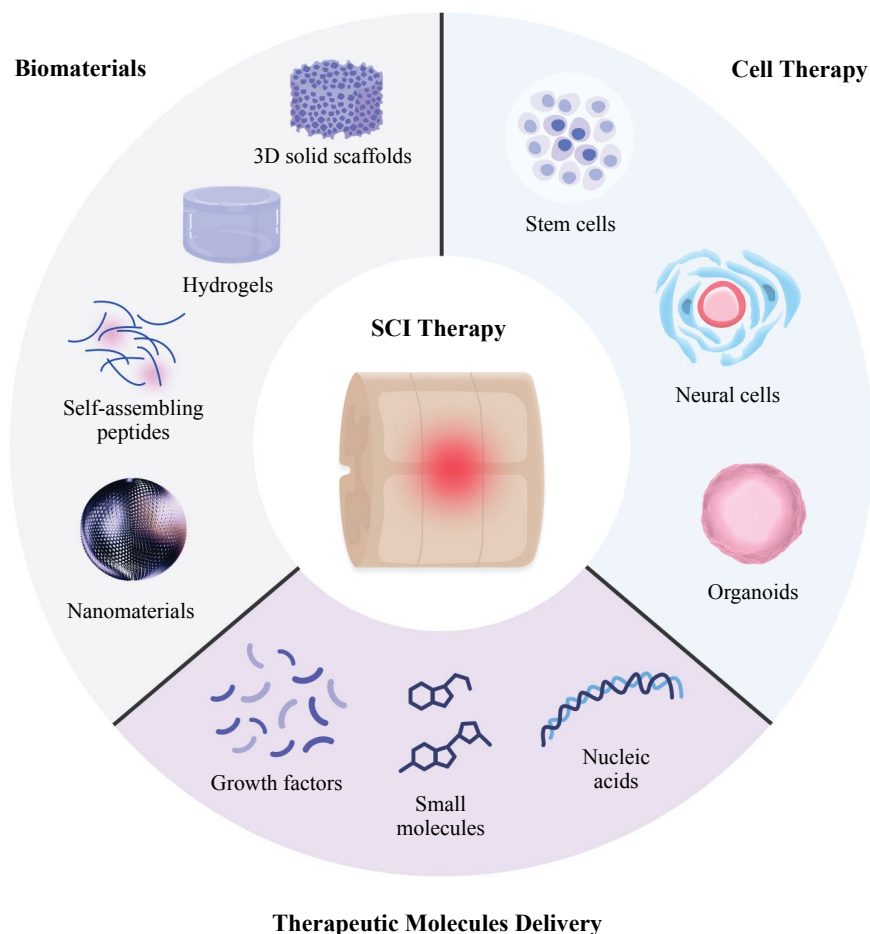


Рис. 2. Терапевтический подход на основе биоматериалов в лечении ТСМ.

с НСК, трансплантированные в место повреждения, способствуют росту аксонов новых нейронов и синаптогенезу, что приводит к реконструкции нервных сетей и улучшению восстановления СМ крысы [148]. Аналогичное исследование 2023 г., в котором использовался композитный гидрогель, показало эффективность биомиметического имплантата в ингибировании роста глиального рубца, восстановлении аксонов, их миелинизации и восстановлении двигательных функции задних конечностей в модели полного перерезания спинного мозга крысы [149].

Типы скаффолдов, используемых в терапии ТСМ

Различные биоматериалы, используемые в терапии ТСМ и других заболеваний ЦНС, способны восстанавливать анатомическую и функциональную целостность за счет формирования трехмерных каркасов или скаффолдов. Данные структуры обеспечивают шаблон для восстановления ткани, способствуя закреплению клеток, их дифференцировке и пролиферации, образованию внеклеточного матрикса, ангиогенезу

и прорастанию аксонов. Скаффолды определяются как трехмерные пористые, волокнистые или проницаемые структуры из биоматериалов, используемые в тканевой инженерии для восстановления поврежденных тканей [150]. Большое количество скаффолдов с различной макро- и микроструктурой было разработано и описано в литературе.

При разработке специфических скаффолдов учитывается ряд механических (жесткость, упругость и т.д.), физико-химических (химический состав поверхности, пористость, время биodeградации, электропроводность и т.д.) и биологических (адгезивная способность для клеток, биосовместимость и т.д.) требований, а также возможность их стерилизации. Чтобы обеспечивать восстановление поврежденной ткани, скаффолд должен моделировать анатомическую структуру, поддерживать функциональное состояние и имитировать биомеханику исходной ткани. Одновременно с этим скорость его разложения должна компенсироваться скоростью роста окружающей здоровой ткани, а процесс биodeградации скаффолда должен проходить без выделения токсичных побочных продуктов. Дeградация скаффолда может обеспечиваться за счет поверхностного и объемного разложения, при этом поверхностное разложение является более предпочтительным, так как при нем не происходит нарушения внутренней структуры каркаса. Свойства поверхности скаффолда являются наиболее значимыми для клеток, так как они будут определять способность клеток к адгезии, эффективному распределению по скаффолду, а также обеспечивать возможность их пролиферации и формирования межклеточных контактов. Геометрия каркаса должна поддерживать пористую или волокнистую структуру, тем самым обеспечивая высокое соотношение поверхности к объему, что важно для прикрепления клеток и последующего восстановления ткани. Таким образом, форма скаффолда и его механические особенности контролируют поведение клеток. Процесс регенерации нервной ткани требует развития и интеграции сосудов, а также формирования новых нейронных сетей между трансплантированными клетками и нейронами окружающей ткани. С одной стороны, конструкция каркаса должна учитывать ремоделирование сосудов по мере созревания ткани, чтобы питательные вещества, кислород и другие растворимые факторы могли достигать всех трансплантированных клеток, а метаболиты постоянно удалялись. С другой стороны, клетки ЦНС должны быть пространственно тесно связаны и развиваться одновременно с новой тканью. В связи с этим скаффолды, используемые в терапии ТСМ, требуют сложной и гибкой структуры для обеспечения эффективного восстановления ткани [151–153].

Скаффолды, используемые для терапии после ТСМ, могут быть классифицированы в соответствии с их структурой, физическими и биологическими свойствами. В рамках данного обзора основные классы скаффолдов, которые используются в терапии ТСМ, были разделены на гидрогели, скаффолды с заданной структурой (включая напечатанные на 3D-биопринтере), скаффолды из самособирающихся полимеров и скаффолды из наноматериалов [149, 154–156].

Гидрогели

Гидрогель представляет собой трехмерную сетчатую структуру из гидрофильных полимеров, содержащую большое количество воды в качестве дисперсионной среды. Гидрогель имитирует естественный внеклеточный матрикс, заполняя область поражения и обеспечивая необходимый каркас для трансплантированных клеток и растущих аксонов, что способствует росту, пролиферации и миграции клеток [157, 158]. Помимо клеток, гидрогель способен доставлять и медленно высвобождать по мере своего разложения трофические и ростовые факторы или лекарственные препараты для обеспечения их длительного и стабильного эффекта [159, 160]. Удержание факторов и лекарственных средств в гидрогеле может быть достигнуто посредством простого

смешивания их с биоматериалом или за счет модификации биоматериала и связывания нужных веществ с ним за счет аффинных взаимодействий [161].

В качестве гидрофильных полимеров выступают как природные, так и синтетические биоматериалы. Природные полимеры (белки и полисахариды) обладают превосходной биосовместимостью, пористостью, мягкостью, они разлагаются ферментами и могут выступать в качестве адгезионного субстрата для клеток, но при этом часто обладают низкими механическими свойствами и потенциальной иммуногенностью. Синтетические биоматериалы имеют более широкие возможности для проектирования и контроля свойств, но обладают слабой адгезивной способностью [162]. В связи с данными особенностями были разработаны композитные гидрогели, положительные свойства которых комбинируются за счет использования наночастиц, нанотрубок и микросфер [163, 164].

Композитные гидрогели сочетают в себе биосовместимость природных гидрогелей с регулируемыми механическими и физическими свойствами синтетических гидрогелей, что открывает перспективы для широкого спектра применений в регенеративной терапии СМ. Ряд исследований показал эффективность в стимуляции дифференцировки стволовых клеток в нейроны, регенерации нервной ткани и в функциональном восстановлении после ТСМ без явной цитотоксичности [165, 166].

Комбинированная терапия с использованием гидрогелей и стволовых клеток также показала эффективность на животных моделях. Было обнаружено, что гидрогели, загруженные НСК, обладают лучшими терапевтическими эффектами, а белки межклеточного матрикса, входящие в состав скаффолда, могут регулировать экспрессию интегринов и активность сигнальных путей в НСК, способствуя пролиферации и дифференцировке этих клеток, а также формированию новых нейронных сетей в поврежденном участке спинного мозга [167, 168]. В сочетании с гидрогелями МСК способны интенсивно секретировать везикулы с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, способствуя восстановлению моторных функций [169]. Желатиновый гидрогель может способствовать нейрональному пути дифференцировки МСК Пч и функциональному восстановлению в экспериментальной мышинной модели ТСМ [170].

Скаффолды с заданной структурой

Технологии получения трехмерных скаффолдов с заданной структурой позволяют регулировать размер и форму каркаса. С точки зрения производства основные подходы к получению таких скаффолдов включают сублимационную сушку, электроспиннинг, 3D-биопечать, литографию и методы гибридного синтеза. Скаффолды, полученные с помощью сублимационной сушки и электроспиннинга, способствуют адгезии, пролиферации и дифференцировке клеток. Однако они также имеют простую геометрию (например, цилиндры или кубы) и обычно демонстрируют относительно плохие механические свойства [171, 172]. Скаффолды, полученные методом мягкой литографии/фотолитографии, обладают высокой точностью в плоскости (от микро- до наноразмеров) с хорошо контролируемой топологией, при этом им сложно задавать 3D-архитектуру [173, 174]. 3D-печать может придавать каркасам произвольные 3D-конфигурации, но компромисс между высокой точностью и масштабируемостью неизбежен (т.е. методы, обеспечивающие нанометровое разрешение, всегда будут немасштабируемыми, и наоборот). Это затрудняет создание 3D-печатных скаффолдов, обеспечивающих достаточную имитацию внеклеточного матрикса для воспроизведения условий ткани *in vivo* [175]. Благодаря быстрому прогрессу в материаловедении и технологии создания скаффолдов полимерные композиты, подготовленные с помощью гибридных подходов, обеспечивают должные показатели регенерации по сравнению с классическими скаффолдами.

За счет регуляции структуры 3D-скаффолдов, которая может быть пористой, волокнистой или иметь каналы, обеспечиваются адгезия, пролиферация и дифференцировка клеток, а также направленный рост аксонов, что было показано на животных моделях TCM [148, 176]. Мягкий каркас, изготовленный из волокон гидрогеля желатин-метакрилоила (GelMA), облегчает миграцию НСК и индуцирует их дифференцировку в нейрональные клетки, а также ингибирует образование глиальных рубцов и способствует ангиогенезу на крысиной модели боковой гемисекции СМ [177]. В 2019 г. с помощью метода непрерывной проекционной печати были созданы сложные биомиметические 3D-скаффолды, подобные структурам сегментов спинного мозга; в них могут быть засеяны НПК, при этом поддерживается регенерация аксонов и формирование новых нейронных сетей в местах полного повреждения спинного мозга у грызунов [148].

Самособирающиеся пептиды

Самособирающиеся пептиды (СП) представляют собой мономеры, состоящие из коротких или повторяющихся аминокислотных последовательностей, которые при сборке могут образовывать упорядоченные наноструктуры. Благодаря регуляции физико-химических свойств и аминокислотного состава, СП могут выполнять множество биологических функций и обладать большей реакционной способностью, чем синтетические биоматериалы. Преимущества СП включают биосовместимость и простоту синтеза, однако они также обладают низкой метаболической стабильностью [178, 179]. При TCM самособирающиеся пептидные нановолокнистые скаффолды могут соединять поврежденные участки спинного мозга, способствовать регенерации аксонов, подавлять воспаление и в конечном итоге улучшать восстановление двигательных функций [180]. Пептидные гидрогели RADA(16)-IKVAV применялись в качестве скаффолдов для загрузки нейральных стволовых клеток, при этом было показано, что последовательность IKVAV выступает сигналом для адгезии и дифференцировки НСК, а сам пептидный гидрогель способствует выживанию НСК и уменьшает астроглиоз [181]. В других исследованиях скаффолды на основе пептида RADA16 показали способность к стимуляции пролиферации и миграции НСК *in vitro* [182]. Исследование с другим популярным пептидным гелем SPG-178 показало, что данный скаффолд способствует повышению секреции фактора роста нервов (NGF), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), нейротрофического фактора-4 (NT-4) и рецепторов (TrkA и TrkB) моторными нейронами *in vitro*, а на модели TCM крысы гель ингибировал нейровоспаление с образованием глиального рубца [183].

Наноматериалы

Наноматериалы, обладая уникальными структурными свойствами, такими как малый размер и большая площадь поверхности, могут использоваться для доставки лекарственных средств. Недавние разработки различных наноматериалов предлагают новые многообещающие способы лечения TCM путем преодоления гематоэнцефалического барьера для доставки терапевтических препаратов [184].

Наноматериалы могут применяться в различных формах в структуре скаффолдов: например, они могут быть использованы в качестве нановолоконных или нанолистовых структур, наночастицы могут использоваться как инкрустационный материал для улучшения свойств других типов каркасов [156, 185].

Наноскаффолды – трехмерные структуры, элементы которых (листы, волокна) измеряются в нанометровом масштабе. Данные платформы способны улучшить эффективность терапии стволовыми клетками за счет повышения эффективности их трансплантации и способности к направленной дифференцировке. Например, биоразлагаемый гибридный неорганический каркас из нанолистов MnO_2 улучшает адгезию

и дифференцировку НСК, полученных из ИПСК человека, в поврежденном участке спинного мозга. Использование такого наноскаффолда улучшало регенерацию аксонов и рост нейритов наряду с подавлением воспалительной реакции [186].

Электроспиннинг является наиболее широко используемым методом изготовления нановолоконных скаффолдов, такие материалы обладают трехмерной структурой, подобной внеклеточному матриксу, большим соотношением площади поверхности к объему. Волокнистая структура таких каркасов обеспечивает идеальную платформу для прикрепления, пролиферации и дифференцировки СК путем имитации внеклеточного матрикса [187]. Трансплантация НСК крысам с использованием многоканального каркаса из поли-L-лизина, функционализированного дополнительно желатином и молекулами нейротрофина-3, приводила к значительному улучшению функционального восстановления за счет противовоспалительного действия и создания необходимого микроокружения для стволовых клеток [188]. Нановолокнистый каркас из полипиррола/полимолочной кислоты также использовался в качестве платформы для доставки МСК КМ к поврежденному участку СМ. Применение данной стратегии способствовало миелинизации и регенерации аксонов, улучшало микроокружение поврежденного участка и ингибировало апоптоз нейронов [189].

В последние годы наночастицы все чаще используются в экспериментальных моделях лечения ТСМ. Чрезвычайно разнообразный состав наночастиц включает полимеры, металлы и их оксиды, диоксид кремния и биологические молекулы [190]. Наночастицы можно классифицировать на неорганические (наночастицы из металлов и их оксидов, магнитные наночастицы и т.д.), органические (полимерные наночастицы, дендримеры, липосомы и т.д.) и биологические (экзосомы и наночастицы, покрытые мембраной) в соответствии с их исходным составом [191]. Наноразмеры позволяют им переносить лекарственные средства через ГЭБ и накапливать их в области поражения [192]. Кроме того, свойства самого материала в сочетании с лекарственным средством могут давать различные преимущества, наделяя наночастицы специфическими терапевтическими свойствами, например, антиоксидантными, иммуномодулирующими и противовоспалительными [193, 194].

Благодаря своим уникальным характеристикам наночастицы могут быть использованы для улучшения механических свойств гидрогелей, повышать активную поверхность, а также влиять на скорость высвобождения лекарственных средств. Было показано, что добавление наночастиц в гидрогель обеспечивает более эффективную доставку терапевтических средств к месту повреждения, а также способствует выживанию и дифференцировке стволовых клеток, что было показано на МСК [163, 195]. Биосовместимые электропроводные биоматериалы обладают большим потенциалом в терапии ТСМ, так как электрическая стимуляция способна влиять на пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток [196]. Многочисленные исследования показали, что наноматериал на основе графена обладает превосходными физико-химическими и механическими свойствами, а также хорошей электропроводностью, что позволяет ему использовать нейронные электрические сигналы в ткани спинного мозга для стимуляции регенерации аксонов и содействия дифференцировке стволовых клеток [197, 198].

Исследования на животных моделях показали, что наночастицы, трансплантированные совместно со стволовыми клетками, обеспечивают защитную среду для клеток в очаге повреждения и способствуют минимизации вторичных повреждений за счет высвобождения защитных веществ, уменьшения количества свободных радикалов, ослабления воспалительных реакций [199]. Соплимер полимолочной и гликолевой кислот (PLGA), как один из наиболее биосовместимых, был применен для переноса финголимода (FTY720) в качестве терапевтического средства для лечения ТСМ. FTY720 является структурным аналогом сфингозина, который может защищать нервные клетки путем ингибирования апоптоза, снижения экспрессии провоспалительных цитокинов микроглией и повышения экспрессии нейротрофических

факторов. Совместное введение финголимода, включенного в наночастицы из PLGA, и НСК/НПК на мышинной модели острой ТСМ показало улучшение функционального восстановления за счет повышения выживаемости трансплантированных клеток и их дифференцировки в олигодендроциты [200]. Комбинированное применение меченных вальпроевой кислотой (нейропротекторный агент) наночастиц хитозана и эндогенных НСК для лечения ТСМ показало, что наночастицы могут стимулировать пролиферацию и дифференцировку НСК, повышать экспрессию различных типов нейротрофических факторов, способствовать восстановлению двигательных функций [201].

Биоматериалы в клинических испытаниях терапии ТСМ

Различные типы биоматериалов и скаффолдов применялись в исследованиях терапии ТСМ, однако лишь малая часть из них использовалась в клинических испытаниях. Текущие клинические испытания в основном сосредоточены на двух каркасах: Neuro-Spinal и NeuroRegen [202, 203]. Клиническое испытание с трансплантацией коллагенового скаффолда с МСК Пч показало, что у пациентов с острой цервикальной ТСМ уровень повседневной активности был увеличен, функции кишечника и мочевого пузыря восстановились, а МРТ-исследование выявило формирование новых нервных волокон, при этом не наблюдалось осложнений. В контрольной группе пациентов, не получавших скаффолд с МСК, не было отмечено улучшений в течение периода наблюдения [204]. В другом клиническом испытании с трансплантацией коллагенового каркаса NeuroRegen, содержащего аутологичные моноклеарные клетки костного мозга, у некоторых пациентов наблюдалось частичное улучшение сенсорных и вегетативных функций. МРТ-исследование показало, что скаффолд сохранял целостность поврежденного СМ после операции [205].

Несмотря на ряд терапевтических эффектов имплантации биоматериалов со стволовыми клетками, наблюдаемых в ходе этих клинических исследований, все еще не были проведены крупномасштабные клинические испытания, результаты которых могли бы обосновать использование данных скаффолдов в клинике. При этом, учитывая перспективные результаты, полученные в ходе экспериментов на животных моделях ТСМ, и новые разработки в области биомиметических каркасов, в скором времени можно ожидать открытия новых клинических испытаний комбинированной терапии с биоматериалами.

Умные биоматериалы в терапии ТСМ

Умные биоматериалы (smart biomaterials) – это группа биоматериалов, способных реагировать на раздражители, такие как изменения физиологических параметров. В исследованиях терапии ТСМ особенно популярны умные гидрогели – особый класс гидрогелей с нековалентными связями, которые способны претерпевать переход золь-гель, или наоборот, в ответ на незначительные изменения в окружающей среде. Такие гидрогели имеют широкий спектр применений в тканевой инженерии, доставке клеток и лекарственных препаратов, а также регулировании тканевого окружения для восстановления ткани [206, 207].

Умные гидрогели, используемые в терапии ТСМ, могут быть чувствительны к температуре, фазовые переходы которых обусловлены гидрофильными и гидрофобными взаимодействиями, фоточувствительны за счет светочувствительных групп, чувствительны к pH за счет кислотных или основных групп, которые могут быстро поглощать и высвобождать протоны, а также чувствительны к электричеству за счет входящих в их состав проводящих полимеров [206, 208].

Термочувствительный гидрогель за счет контролируемого выделения барицитиниба, подавляющего JAK2/STAT3 сигнальный путь, ингибировал экспрессию

воспалительных цитокинов на ранней стадии повреждения, подавлял апоптоз нейронов в поврежденном спинном мозге крыс и способствовал функциональному восстановлению [209]. Фоточувствительный гидрогель F127, высвобождающий внеклеточные везикулы, способен ингибировать образование фиброзных рубцов, уменьшать воспаление и способствовать регенерации аксонов и их миелинизации [210]. Чувствительность к pH помогает обеспечить контролируемое высвобождение препаратов в месте повреждения за счет слабого закисления. Так, pH-чувствительный гидрогель на основе бисфосфонатов с миноциклином ингибировал активацию микроглии и макрофагов в M1 фенотип, что способствовало выживанию нейронов, ингибированию образования глиального рубца и восстановлению двигательной активности [211]. Чувствительные к электричеству гидрогели способствуют дифференцировке НСК в нейроны, одновременно ингибируя чрезмерную пролиферацию астроцитов [158, 196].

Было проведено несколько исследований на животных моделях ТСМ с использованием умных гидрогелей и трансплантацией клеток [212, 213]. АФК-чувствительный гидрогель, заполненный МСК КМ, способен значительно ослаблять окислительную среду *in vitro* и *in vivo* за счет поглощения АФК. Использование данного гидрогеля уменьшало окислительный стресс, воспаление и апоптоз клеток, что в свою очередь приводило к стимуляции нейрогенеза и восстановлению моторики у крыс с ТСМ. Напротив, трансплантация клеток в гидрогеле, не реагирующем на АФК, не показала значимых различий по сравнению с контролем [214]. За счет гибкой реакции на специфические раздражители умные биоматериалы, по сравнению с обычными, могут обеспечивать более эффективную клеточную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре было проведено обобщение результатов доклинических и клинических исследований с использованием биоматериальных каркасов и трансплантации стволовых и дифференцированных клеток в регенеративной терапии ТСМ. Стратегия одиночной клеточной терапии зачастую показывает низкую эффективность из-за трансплантации клеток в неблагоприятную среду очага повреждения спинного мозга. При этом скаффолды из биоматериалов способны обеспечить клетки физической матрицей для прикрепления, пролиферации и дифференцировки, ограничив от агрессивного окружения. Комбинированная терапия, заключающаяся в разработке биомиметических скаффолдов, заполненных клетками и нейротрофическими факторами/лекарственными препаратами, является многообещающим подходом для лечения ТСМ, обеспечивающим замену утраченной нервной ткани и стимуляцию ее регенерации для достижения функционального восстановления. В настоящее время в ряде клинических и экспериментальных исследований, в которых использовались гидрогели, скаффолды с заданной структурой, самособирающиеся пептиды и наноматериалы, сообщается о положительных результатах, демонстрирующих повышение целостности ткани, уменьшение полостей поражения и астроглиоза, стимуляцию роста аксонов и ангиогенеза, улучшение функционального состояния.

Хотя при проведении клинических исследований комбинированной терапии ТСМ на людях все еще существует ряд ограничений, уже проведено много фундаментальных исследований и несколько клинических испытаний терапии биоматериалами, которые показали перспективность дальнейшего развития этой области. Достижения последних лет в технологии 3D-биопечати, умных биоматериалов и методик репрограммирования клеток открывают еще больший спектр возможностей для разработки наиболее эффективных комплексных имплантатов, в должной мере имитирующих поврежденный участок спинного мозга. Еще одним многообещающим подходом является развивающаяся в последние годы терапия на основе трансплантации органоидов

мозга. Органоиды спинного мозга в комбинации с биоматериальным каркасом, несущим факторы роста, теоретически могут обеспечить более быструю и эффективную интеграцию в ткани реципиента в сравнении с отдельными клетками за счет заранее сформированной внутренней структуры.

Вариация таких переменных, как модели поражения спинного мозга, его фаза и степень тяжести, типы используемых клеток, скаффолдов и препаратов, требует дальнейшего проведения сравнительных исследований с целью определения наиболее подходящих комбинаций терапевтических агентов для различных типов и фаз развития ТСМ. Результаты подобных исследования могут послужить ориентиром для прогресса в будущих клинических испытаниях комплексной терапии ТСМ с использованием биоматериалов.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

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

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Результаты получены при финансовой поддержке исследования/проекта/работы, реализованного в рамках государственной программы федеральной территории «Сириус» «Научно-технологическое развитие федеральной территории «Сириус»» (соглашение № 18-03 от 10.09.2024).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных в качестве объекта.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kotter MRN, Druschel C, Curt A, Fehlings MG* (2017) Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Prim* 3: 17018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.18>
2. *Liu S, Schackel T, Weidner N, Puttagunta R* (2018) Biomaterial-supported cell transplantation treatments for spinal cord injury: Challenges and perspectives. *Front Cell Neurosci* 11: 430. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00430>
3. *Khan FI, Ahmed Z* (2022) Experimental Treatments for Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells* 11(21): 3409. <https://doi.org/10.3390/cells11213409>
4. *Huang H, Chen L, Maviglia G, Sharma A, Al Zoubi ZM, He X, Chen D* (2022) Advances and prospects of cell therapy for spinal cord injury patients. *J Neurorestoratol* 10(1): 13–30. <https://doi.org/10.26599/JNR.2022.9040007>
5. *Zeng CW* (2023) Advancing Spinal Cord Injury Treatment through Stem Cell Therapy: A Comprehensive Review of Cell Types, Challenges, and Emerging Technologies in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci* 24(18): 14349. <https://doi.org/10.3390/ijms241814349>
6. *Chen K, Yu W, Zheng G, Xu Z, Yang C, Wang Y, Yue Z, Yuan W, Hu B, Chen H* (2024) Biomaterial-based regenerative therapeutic strategies for spinal cord injury. *NPG Asia Mater* 16: 5. <https://doi.org/10.1038/s41427-023-00526-4>

7. Lima R, Monteiro A, Salgado AJ, Monteiro S, Silva NA (2022) Pathophysiology and Therapeutic Approaches for Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci* 22(2): 13833.
<https://doi.org/10.3390/ijms232213833>
8. ZHANG Y, MAMUN A AL, YUAN Y, LU Q, XIONG J, YANG S, WU C, WU Y, WANG J (2021) Acute spinal cord injury: Pathophysiology and pharmacological intervention (Review). *Mol Med Rep* 23(6): 417.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12056>
9. Guest J, Datta N, Jimsheleishvili G, Gater DR (2022) Pathophysiology, Classification and Comorbidities after Traumatic Spinal Cord Injury. *J Pers Med* 12(7): 1126.
<https://doi.org/10.3390/jpm12071126>
10. Anjum A, Yazid MD, Daud MF, Idris J, Hwei Ng AM, Naicker AS, Rashidah Ismail OH, Kumar RKA, Lokanathan Y (2020) Spinal cord injury: Pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms. *Int J Mol Sci* 21(20): 7533.
<https://doi.org/10.3390/ijms21207533>
11. Zipser CM, Cragg JJ, Guest JD, Fehlings MG, Jutzeler CR, Anderson AJ, Curt A (2022) Cell-based and stem-cell-based treatments for spinal cord injury: Evidence from clinical trials. *Lancet Neurol* 21(7): 659–670.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00464-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00464-6)
12. Rosenzweig ES, Brock JH, Lu P, Kumamaru H, Salegio EA, Kadoya K, Weber JL, Liang JJ, Moseanko R, Hawbecker S, Huie JR, Havton LA, Nout-Lomas YS, Ferguson AR, Beattie MS, Bresnahan JC, Tuszynski MH (2018) Restorative effects of human neural stem cell grafts on the primate spinal cord. *Nat Med* 24(4): 484–490.
<https://doi.org/10.1038/nm.4502>
13. Huang L, Fu C, Xiong F, He C, Wei Q (2021) Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury. *Cell Transplant* 30: 963689721989266.
<https://doi.org/10.1177/0963689721989266>
14. Gant KL, Guest JD, Palermo AE, Vedantam A, Jimsheleishvili G, Bunge MB, Brooks AE, Anderson KD, Thomas CK, Santamaria AJ, Perez MA, Curiel R, Nash MS, Saraf-Lavi E, Pearse DD, Widerström-Noga E, Khan A, Dietrich WD, Levi AD (2022) Phase 1 Safety Trial of Autologous Human Schwann Cell Transplantation in Chronic Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 39(3-4): 285–299.
<https://doi.org/10.1089/neu.2020.7590>
15. Oh SK, Choi KH, Yoo JY, Kim DY, Kim SJ, Jeon SR (2016) A Phase III Clinical Trial Showing Limited Efficacy of Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury. *Neurosurgery* 78(3): 436–447.
<https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001056>
16. Curtis E, Martin JR, Gabel B, Sidhu N, Rzesiewicz TK, Mandeville R, Van Gorp S, Leerink M, Tadokoro T, Marsala S, Jamieson C, Marsala M, Ciacci JD (2018) A First-in-Human, Phase I Study of Neural Stem Cell Transplantation for Chronic Spinal Cord Injury. *Cell Stem Cell* 22(6): 941–950.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.05.014>
17. Bosch-Queralt M, Fledrich R, Stassart RM (2023) Schwann cell functions in peripheral nerve development and repair. *Neurobiol Dis* 176: 105952.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105952>
18. Fu H, Hu D, Chen J, Wang Q, Zhang Y, Qi C, Yu T (2022) Repair of the Injured Spinal Cord by Schwann Cell Transplantation. *Front. Neurosci* 16: 800513.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.800513>
19. Marcol W, Łusarczyk W, Larysz-Brysz M, Francuz T, Jędrzejowska-Szypulka H, Łabuzek K, Lewin-Kowalik J (2015) Grafted Activated Schwann Cells Support Survival of Injured Rat Spinal Cord White Matter. *World Neurosurg* 84(2): 511–519.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.04.027>
20. Assinck P, Sparling JS, Dworski S, Duncan GJ, Wu DL, Liu J, Kwon BK, Biernaskie J, Miller FD, Tetzlaff W (2020) Transplantation of Skin Precursor-Derived Schwann Cells Yields Better Locomotor Outcomes and Reduces Bladder Pathology in Rats with Chronic Spinal Cord Injury. *Stem Cell Reports* 15(1): 140–155.
<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.05.017>

21. *Santamaria AJ, Benavides FD, Saraiva PM, Anderson KD, Khan A, Levi AD, Dietrich WD, Guest JD* (2021) Neurophysiological Changes in the First Year After Cell Transplantation in Subacute Complete Paraplegia. *Front Neurol* 11: 514181.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.514181>
22. *Hemati-Gourabi M, Cao T, Romprey MK, Chen M* (2022) Capacity of astrocytes to promote axon growth in the injured mammalian central nervous system. *Front Neurosci* 16: 955598.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.955598>
23. *Tamaru T, Kobayakawa K, Saiwai H, Konno D, Kijima K, Yoshizaki S, Hata K, Iura H, Ono G, Haruta Y, Kitade K, Iida KI, Kawaguchi KI, Matsumoto Y, Kubota K, Maeda T, Okada S, Nakashima Y* (2023) Glial scar survives until the chronic phase by recruiting scar-forming astrocytes after spinal cord injury. *Exp Neurol* 359: 114264.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114264>
24. *Yang T, Dai YJ, Chen G, Cui S, Sen* (2020) Dissecting the Dual Role of the Glial Scar and Scar-Forming Astrocytes in Spinal Cord Injury. *Front Cell Neurosci* 14: 78.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00078>
25. *Hayashi K, Hashimoto M, Koda M, Naito AT, Murata A, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M* (2011) Increase of sensitivity to mechanical stimulus after transplantation of murine induced pluripotent stem cell-derived astrocytes in a rat spinal cord injury model: Laboratory investigation. *J Neurosurg Spine* 15(6): 582–593.
<https://doi.org/10.3171/2011.7.SPINE10775>
26. *Zheng X, Wang W* (2022) Astrocyte transplantation for repairing the injured spinal cord. *J Biomed Res* 36(5): 312–320.
<https://doi.org/10.7555/JBR.36.20220012>
27. *Hastings N, Kuan WL, Osborne A, Kotter MRN* (2022) Therapeutic Potential of Astrocyte Transplantation. *Cell Transplant* 31: 9636897221105499.
<https://doi.org/10.1177/09636897221105499>
28. *Chang J, Qian Z, Wang B, Cao J, Zhang S, Jiang F, Kong R, Yu X, Cao X, Yang L, Chen H* (2023) Transplantation of A2 type astrocytes promotes neural repair and remyelination after spinal cord injury. *Cell Commun Signal* 21(1): 37.
<https://doi.org/10.1186/s12964-022-01036-6>
29. *Haas C, Fischer I* (2013) Human astrocytes derived from glial restricted progenitors support regeneration of the injured spinal cord. *J Neurotrauma* 30(12): 1035–1052.
<https://doi.org/10.1089/neu.2013.2915>
30. *Li K, Javed E, Scura D, Hala TJ, Seetharam S, Fahnrikar A, Richard JP, Chorath A, Maragakis NJ, Wright MC, Lepore AC* (2015) Human iPS cell-derived astrocyte transplants preserve respiratory function after spinal cord injury. *Exp Neurol* 271: 479–492.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.07.020>
31. *Lien B V, Tuszyński MH, Lu P* (2019) Astrocytes migrate from human neural stem cell grafts and functionally integrate into the injured rat spinal cord. *Exp Neurol* 314: 46–57.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.01.006>
32. *Ursavas S, Darici H, Karaoz E* (2021) Olfactory ensheathing cells: Unique glial cells promising for treatments of spinal cord injury. *J Neurosci Res* 99(6): 1579–1597.
<https://doi.org/10.1002/jnr.24817>
33. *Oieni F, Reshamwala R, St John J* (2022) Olfactory Ensheathing Cells for Spinal Cord Injury: The Cellular Superpowers for Nerve Repair. *Neuroglia* 3(4): 139–143.
<https://doi.org/10.3390/neuroglia3040009>
34. *Li L, Adnan H, Xu B, Wang J, Wang C, Li F, Tang K* (2015) Effects of transplantation of olfactory ensheathing cells in chronic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 24(5): 919–930.
<https://doi.org/10.1007/s00586-014-3416-6>
35. *Watzlawick R, Rind J, Sena ES, Brommer B, Zhang T, Kopp MA, Dirnagl U, Macleod MR, Howells DW, Schwab JM* (2016) Olfactory Ensheathing Cell Transplantation in Experimental Spinal Cord Injury: Effect size and Reporting Bias of 62 Experimental Treatments: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Biol* 14(5): e1002468.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002468>

36. *Chen H, Tan Q, Xie C, Li C, Chen Y, Deng Y, Gan Y, Zhan W, Zhang Z, Sharma A, Sharma H* (2019) Application of olfactory ensheathing cells in clinical treatment of spinal cord injury: Meta-analysis and prospect. *J Neurorestoratology* 7(2): 70–81.
<https://doi.org/10.26599/jnr.2019.9040008>
37. *Woodworth CF, Jenkins G, Barron J, Hache N* (2019) Intramedullary cervical spinal mass after stem cell transplantation using an olfactory mucosal cell autograft. *CMAJ* 191(27): 761–764.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.181696>
38. *Williamson TL, Cutler A, Cobb MI, Rahimpour S, Butler ER, Harward SC, Cummings TJ, Friedman AH* (2021) Autograft-derived spinal cord mass in the cervical spine following transplantation with olfactory mucosa cells for traumatic spinal cord injury: Case report. *J Neurosurg Spine* 34(2): 254–258.
<https://doi.org/10.3171/2020.6.SPINE20251>
39. *Cuadros MA, Sepulveda MR, Martin-Oliva D, Marin-Teva JL, Neubrand VE* (2022) Microglia and Microglia-Like Cells: Similar but Different. *Front Cell Neurosci* 16: 816439.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2022.816439>
40. *Brennan FH, Li Y, Wang C, Ma A, Guo Q, Li Y, Pukos N, Campbell WA, Witcher KG, Guan Z, Kigerl KA, Hall JCE, Godbout JP, Fischer AJ, McTigue DM, He Z, Ma Q, Popovich PG* (2022) Microglia coordinate cellular interactions during spinal cord repair in mice. *Nat Commun* 13: 4096.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31797-0>
41. *Var SR, Strell P, Johnson ST, Roman A, Vasilakos Z, Low WC* (2023) Transplanting Microglia for Treating CNS Injuries and Neurological Diseases and Disorders, and Prospects for Generating Exogenic Microglia. *Cell Transplant* 32: 9636897231171001.
<https://doi.org/10.1177/09636897231171001>
42. *Zhang L, Wang Y, Liu T, Mao Y, Peng B* (2023) Novel Microglia-based Therapeutic Approaches to Neurodegenerative Disorders. *Neurosci Bull* 39(3): 491–502.
<https://doi.org/10.1007/s12264-022-01013-6>
43. *Kobashi S, Terashima T, Katagi M, Nakae Y, Okano J, Suzuki Y, Urushitani M, Kojima H* (2020) Transplantation of M2-Deviated Microglia Promotes Recovery of Motor Function after Spinal Cord Injury in Mice. *Mol Ther* 28(1): 254–265.
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.09.004>
44. *Xu Z, Peng B, Rao Y* (2021) Microglia replacement by microglia transplantation (Mr MT) in the adult mouse brain. *STAR Protoc* 2(3): 100665.
<https://doi.org/10.1016/j.xpro.2021.100665>
45. *Lammertse DP, Jones LAT, Charlifue SB, Kirshblum SC, Apple DF, Ragnarsson KT, Falci SP, Heary RF, Choudhri TF, Jenkins AL, Betz RR, Poonian D, Cuthbert JP, Jha A, Snyder DA, Knoller N* (2012) Autologous incubated macrophage therapy in acute, complete spinal cord injury: Results of the phase 2 randomized controlled multicenter trial. *Spinal Cord* 50(9): 661–671.
<https://doi.org/10.1038/sc.2012.39>
46. *Rajabzadeh N, Fathi E, Farahzadi R* (2019) Stem cell-based regenerative medicine. *Stem Cell Investig* 6: 19.
<https://doi.org/10.21037/sci.2019.06.04>
47. *Aceves M, Tucker A, Chen J, Vo K, Moses J, Amar Kumar P, Thomas H, Miranda D, Dampf G, Dietz V, Chang M, Lukose A, Jang J, Nadella S, Gillespie T, Trevino C, Buxton A, Pritchard AL, Green P, McCreedy DA, Dulin JN* (2023) Developmental stage of transplanted neural progenitor cells influences anatomical and functional outcomes after spinal cord injury in mice. *Commun Biol* 6(1): 544.
<https://doi.org/10.1038/s42003-023-04893-0>
48. *Lee J, Cho Y* (2021) Potential roles of stem cell marker genes in axon regeneration. *Exp Mol Med* 53: 1–7.
<https://doi.org/10.1038/s12276-020-00553-z>
49. *Yasuda A, Tsuji O, Shibata S, Nori S, Takano M, Kobayashi Y, Takahashi Y, Fujiyoshi K, Hara CM, Miyawaki A, Okano HJ, Toyama Y, Nakamura M, Okano H* (2011) Significance of remyelination by neural stem/progenitor cells transplanted into the injured spinal cord. *Stem Cells* 29(12): 1983–1994.
<https://doi.org/10.1002/stem.767>
50. *Jiang W, Xu J* (2020) Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Prolif* 53(1): 12712.
<https://doi.org/10.1111/cpr.12712>

51. Yang B, Zhang F, Cheng F, Ying L, Wang C, Shi K, Wang J, Xia K, Gong Z, Huang X, Yu C, Li F, Liang C, Chen Q (2020) Strategies and prospects of effective neural circuits reconstruction after spinal cord injury. *Cell Death Dis* 11: 439.
<https://doi.org/10.1038/s41419-020-2620-z>
52. Xia Y, Zhu J, Yang R, Wang H, Li Y, Fu C (2023) Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injury: Mechanisms, current advances and future challenges. *Front Immunol* 14: 1141601.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1141601>
53. Shroff G (2016) Human Embryonic Stem Cell Therapy in Chronic Spinal Cord Injury: A Retrospective Study. *Clin Transl Sci* 9(3): 168–175.
<https://doi.org/10.1111/cts.12394>
54. Bellák T, Fekécs Z, Török D, Tancos Z, Nemes C, Tézsza Z, Gál L, Polgári S, Kobolák J, Dinnyés A, Nógrádi A, Pajer K (2020) Grafted human induced pluripotent stem cells improve the outcome of spinal cord injury: Modulation of the lesion microenvironment. *Sci Rep* 10: 22414.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-79846-2>
55. Liao LL, Looi QH, Chia WC, Subramaniam T, Ng MH, Law JX (2020) Treatment of spinal cord injury with mesenchymal stem cells. *Cell Biosci* 10: 112.
<https://doi.org/10.1186/s13578-020-00475-3>
56. Son D, Zheng J, Kim IY, Kang PJ, Park K, Priscilla L, Hong W, Yoon BS, Park G, Yoo JE, Song G, Lee JB, You S (2023) Human induced neural stem cells support functional recovery in spinal cord injury models. *Exp Mol Med* 55: 1182–1192.
<https://doi.org/10.1038/s12276-023-01003-2>
57. Gao L, Peng Y, Xu W, He P, Li T, Lu X, Chen G (2020) Progress in Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury. *Stem Cells Int* 2020: 2853650.
<https://doi.org/10.1155/2020/2853650>
58. Kossow S (2022) Creating a United Front: Harmonizing the United States Regulatory Policies Surrounding Human Embryonic Stem Cell Research. *SMU Sci Technol Law Rev* 25.
<https://doi.org/10.25172/smustr.25.2.7>
59. Haworth R, Sharpe M (2021) Accept or Reject: The Role of Immune Tolerance in the Development of Stem Cell Therapies and Possible Future Approaches. *Toxicol Pathol* 49(7): 1308–1316.
<https://doi.org/10.1177/0192623320918241>
60. Wu JX, Xia T, She LP, Lin S, Luo XM (2022) Stem Cell Therapies for Human Infertility: Advantages and Challenges. *Cell Transplant* 31: 9636897221083252.
<https://doi.org/10.1177/09636897221083252>
61. Yang JR, Liao CH, Pang CY, Huang LLH, Chen YL, Shiue YL, Chen LR (2013) Transplantation of porcine embryonic stem cells and their derived neuronal progenitors in a spinal cord injury rat model. *Cytotherapy* 15(2): 201–208.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2012.09.001>
62. Hwang I, Hahm SC, Choi KA, Park SH, Jeong H, Yea JH, Kim J, Hong S (2016) Intrathecal transplantation of embryonic stem cell-derived spinal GABAergic neural precursor cells attenuates neuropathic pain in a spinal cord injury rat model. *Cell Transplant* 25(3): 593–607.
<https://doi.org/10.3727/096368915X689460>
63. Jones I, Novikova LN, Wiberg M, Carlsson L, Novikov LN (2021) Human Embryonic Stem Cell–derived Neural Crest Cells Promote Sprouting and Motor Recovery Following Spinal Cord Injury in Adult Rats. *Cell Transplant* 30: 963689720988245.
<https://doi.org/10.1177/0963689720988245>
64. Margiana R, Markov A, Zekiy AO, Hamza MU, Al-Dabbagh KA, Al-Zubaidi SH, Hameed NM, Ahmad I, Sivaraman R, Kzar HH, Al-Gazally ME, Mustafa YF, Siahmansouri H (2022) Clinical application of mesenchymal stem cell in regenerative medicine: A narrative review. *Stem Cell Res Ther* 13(1): 366.
<https://doi.org/10.1186/s13287-022-03054-0>
65. Costela-ruiz VJ, Melguizo-rodriguez L, Bellotti C, Illescas-montes R, Stanco D, Arciola CR, Lucarelli E (2022) Different Sources of Mesenchymal Stem Cells for Tissue Regeneration: A Guide to Identifying the Most Favorable One in Orthopedics and Dentistry Applications. *Int J Mol Sci* 23(11): 6356.
<https://doi.org/10.3390/ijms23116356>
66. Liu J, Gao J, Liang Z, Gao C, Niu Q, Wu F, Zhang L (2022) Mesenchymal stem cells and their microenvironment. *Stem Cell Res Ther* 13(1): 429.
<https://doi.org/10.1186/s13287-022-02985-y>

67. *Giovannelli L, Bari E, Jommi C, Tartara F, Armocida D, Garbossa D, Cofano F, Torre ML, Segale L* (2023) Mesenchymal stem cell secretome and extracellular vesicles for neurodegenerative diseases: Risk-benefit profile and next steps for the market access. *Bioact Mater* 29: 16–35.
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.06.013>
68. *Jiang F, Zhou H, Cheng Y, He Z, Meng P, Sun K, Wang P, Han X, Wang L, Yang M, Jiang N, Liu Y, Yuan C, Yang Q, An Y* (2022) Various detailed characteristics of a new enhanced neurotrophic factor secreting rat derived bone marrow mesenchymal stem cells and its preliminary application in rat models of ischemic stroke. *Exp Cell Res* 416(1): 113140.
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113140>
69. *Peshkova M, Korneev A, Suleimanov S, Vlasova II, Svistunov A, Kosheleva N, Timashev P* (2023) MSCs' conditioned media cytokine and growth factor profiles and their impact on macrophage polarization. *Stem Cell Res Ther* 14(1): 142.
<https://doi.org/10.1186/s13287-023-03381-w>
70. *Sari MI, Jusuf NK, Munir D, Putra A, Bisri T, Ilyas S, Farhat F, Muhar AM, Rusda M, Amin MM* (2023) The Role of Mesenchymal Stem Cell Secretome in the Inflammatory Mediators and the Survival Rate of Rat Model of Sepsis. *Biomedicines* 11(8): 2325.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11082325>
71. *Zhao Y, Tang F, Xiao Z, Han G, Wang N, Yin N, Chen B, Jiang X, Yun C, Han W, Zhao C, Cheng S, Zhang S, Dai J* (2017) Clinical study of neuroregen scaffold combined with human mesenchymal stem cells for the repair of chronic complete spinal cord injury. *Cell Transplant* 26(5): 891–900.
<https://doi.org/10.3727/096368917X695038>
72. *Cartarozzi LP, Perez M, Fernandes GG, Chiarotto GB, Luzo ACM, Campos AC, Kirchhoff F, de Oliveira ALR* (2022) Neuroprotection and gliosis attenuation by intravenous application of human mesenchymal stem cells (hMSC) following ventral root crush in mice. *Mol Cell Neurosci* 118: 103694.
<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2021.103694>
73. *Cofano F, Boido M, Monticelli M, Zenga F, Ducati A, Vercelli A, Garbossa D* (2019) Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: Current options limitations, and future of cell therapy. *Int J Mol Sci* 20(11): 2698.
<https://doi.org/10.3390/ijms20112698>
74. *Ullah M, Liu DD, Thakor AS* (2019) Mesenchymal Stromal Cell Homing: Mechanisms and Strategies for Improvement. *iScience* 15: 421–438.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.05.004>
75. *Kim M, Kim KH, Song SU, Yi TG, Yoon SH, Park SR, Choi BH* (2018) Transplantation of human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells reduces fibrotic scar formation in a rat spinal cord injury model. *J Tissue Eng Regen Med* 12(2): 1034–1045.
<https://doi.org/10.1002/term.2425>
76. *Gu C, Li H, Wang C, Song X, Ding Y, Zheng M, Liu W, Chen Y, Zhang X, Wang L* (2017) Bone marrow mesenchymal stem cells decrease CHOP expression and neuronal apoptosis after spinal cord injury. *Neurosci Lett* 636: 282–289.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.032>
77. *Zhou YJ, Liu JM, Wei SM, Zhang YH, Qu ZH, Chen SB* (2015) Propofol promotes spinal cord injury repair by bone marrow mesenchymal stem cell transplantation. *Neural Regen Res* 10(8): 1305–1311.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.162765>
78. *Han D, Wu C, Xiong Q, Zhou L, Tian Y* (2015) Anti-inflammatory Mechanism of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Rat Model of Spinal Cord Injury. *Cell Biochem Biophys* 71(3): 1341–1347.
<https://doi.org/10.1007/s12013-014-0354-1>
79. *Zhu X, Wang Z, Sun YE, Liu Y, Wu Z, Ma B, Cheng L* (2022) Neuroprotective Effects of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells from Different Donors on Spinal Cord Injury in Mice. *Front Cell Neurosci* 15: 768711.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2021.768711>
80. *Yousefifard M, Nasirinezhad F, Shardi Manaheji H, Janzadeh A, Hosseini M, Keshavarz M* (2016) Human bone marrow-derived and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for alleviating neuropathic pain in a spinal cord injury model. *Stem Cell Res Ther* 7: 36.
<https://doi.org/10.1186/s13287-016-0295-2>

81. *Zhilai Z, Biling M, Sujun Q, Chao D, Benchao S, Shuai H, Shun Y, Hui Z* (2016) Preconditioning in lowered oxygen enhances the therapeutic potential of human umbilical mesenchymal stem cells in a rat model of spinal cord injury. *Brain Res* 1642: 426–435.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.04.025>
82. *Xiao X, Li W, Rong D, Xu Z, Zhang Z, Ye H, Xie L, Wu Y, Zhang Y, Wang X* (2021) Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles facilitate the repair of spinal cord injury via the miR-29b-3p/PTEN/Akt/mTOR axis. *Cell Death Discov* 7(1): 212.
<https://doi.org/10.1038/s41420-021-00572-3>
83. *Kim Y, Jo SH, Kim WH, Kweon OK* (2015) Antioxidant and anti-inflammatory effects of intravenously injected adipose derived mesenchymal stem cells in dogs with acute spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther* 6: 229.
<https://doi.org/10.1186/s13287-015-0236-5>
84. *Park JH, Kim DY, Sung IY, Choi GH, Jeon MH, Kim KK, Jeon SR* (2012) Long-term results of spinal cord injury therapy using mesenchymal stem cells derived from bone marrow in humans. *Neurosurgery* 70(5): 1238–1247.
<https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31824387f9>
85. *El-Kheir WA, Gabr H, Awad MR, Ghannam O, Barakat Y, Farghali HAMA, El Maadawi ZM, Ewes I, Sabaawy HE* (2014) Autologous bone marrow-derived cell therapy combined with physical therapy induces functional improvement in chronic spinal cord injury patients. *Cell Transplant* 23(6): 729–745.
<https://doi.org/10.3727/096368913X664540>
86. *Vaquero J, Zurita M, Rico MA, Aguayo C, Bonilla C, Marin E, Tapiador N, Sevilla M, Vazquez D, Carballido J, Fernandez C, Rodríguez-Boto G, Ovejero M, Vaquero J, Zurita M, Bonilla C, Rico MA, Aguayo C, Rodríguez A, Martínez P, de la Calle S, Fernández M V, Fernández C, de Reina L, Saab A, Cotua C, Santander XA, Gutiérrez R, Saldaña C, Hassan R, Ortega C, Madrid A, Mariscal M, Marin E, López LF, Pérez A, Ebrat EE, Vaquero M, Martín M, Mayoral I, Canales D, Carballido J, Vazquez D, Serrano R, Saucedo G, Tapiador N, Sevilla M, Cabrera R, Begonia Pérez de Camino MEM, Alarcón A, Naya D, Alonso R, Alamo JR, Romera I, Mourelle I, Sánchez C, Segovia R, Gutiérrez A, Guillo V, del Valle S, Rey P, Mucientes J, Rodríguez B* (2018) Intrathecal administration of autologous mesenchymal stromal cells for spinal cord injury: Safety and efficacy of the 100/3 guideline. *Cytotherapy* 20(6): 806–819.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.03.032>
87. *Liu J, Han D, Wang Z, Xue M, Zhu L, Yan H, Zheng X, Guo Z, Wang H* (2013) Clinical analysis of the treatment of spinal cord injury with umbilical cord mesenchymal stem cells. *Cytotherapy* 15(2): 185–191.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2012.09.005>
88. *Cheng H, Liu X, Hua R, Dai G, Wang X, Gao J, An Y* (2014) Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in treatment for sequelae of thoracolumbar spinal cord injury. *J Transl Med* 12: 253.
<https://doi.org/10.1186/s12967-014-0253-7>
89. *Yang Y, Pang M, Du C, Liu ZY, Chen ZH, Wang NX, Zhang LM, Chen YY, Mo J, Dong JW, Xie PG, Wang QY, Liu B, Rong LM* (2021) Repeated subarachnoid administrations of allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cells for spinal cord injury: A phase 1/2 pilot study. *Cytotherapy* 23(1): 57–64.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.09.012>
90. *Hur JW, Cho TH, Park DH, Lee JB, Park JY, Chung YG* (2016) Intrathecal transplantation of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells for treating spinal cord injury: A human trial. *J Spinal Cord Med* 39(6): 655–664.
<https://doi.org/10.1179/2045772315Y.00000000048>
91. *de Araújo LT, Macêdo CT, Damasceno PKF, Das Neves ÍGC, de Lima CS, Santos GC, de Santana TA, Sampaio GL de A, Silva DN, Villarreal CF, Chaguri AC de C, da Silva CG, Mota AC de A, Badaró R, Dos Santos RR, Soares MBP* (2022) Clinical Trials Using Mesenchymal Stem Cells for Spinal Cord Injury: Challenges in Generating Evidence. *Cells* 11(6): 1019.
<https://doi.org/10.3390/cells11061019>
92. *Liu DD, He JQ, Sinha R, Eastman AE, Toland AM, Morri M, Neff NF, Vogel H, Uchida N, Weissman IL* (2023) Purification and characterization of human neural stem and progenitor cells. *Cell* 186(6): 1179–1194.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.017>

93. Suzuki H, Imajo Y, Funaba M, Nishida N, Sakamoto T, Sakai T (2022) Current Concepts of Neural Stem/Progenitor Cell Therapy for Chronic Spinal Cord Injury. *Front Cell Neurosci* 15: 794692. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.794692>
94. Gilbert EAB, Lakshman N, Lau KSK, Morshead CM (2022) Regulating Endogenous Neural Stem Cell Activation to Promote Spinal Cord Injury Repair. *Cells* 11(5): 846. <https://doi.org/10.3390/cells11050846>
95. Liu Y, Tan B, Wang L, Long Z, Li Y, Liao W, Wu Y (2015) Endogenous neural stem cells in central canal of adult rats acquired limited ability to differentiate into neurons following mild spinal cord injury. *Int J Clin Exp Pathol* 8(4): 3835–3842.
96. Ji Z, Jiang X, Li Y, Song J, Chai C, Lu X (2020) Neural stem cells induce M2 polarization of macrophages through the upregulation of interleukin-4. *Exp Ther Med* 20(6): 148. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9277>
97. Willis CM, Nicaise AM, Hamel R, Pappa V, Peruzzotti-Jametti L, Pluchino S (2020) Harnessing the Neural Stem Cell Secretome for Regenerative Neuroimmunology. *Front Cell Neurosci* 14: 590960. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.590960>
98. Suzuki H, Ahuja CS, Salewski RP, Li L, Satkunendrarajah K, Nagoshi N, Shibata S, Fehlings MG (2017) Neural stem cell mediated recovery is enhanced by Chondroitinase ABC pretreatment in chronic cervical spinal cord injury. *PLoS One* 12(8): 0182339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182339>
99. Sankavaram SR, Hakim R, Covacu R, Frostell A, Neumann S, Svensson M, Brundin L (2019) Adult Neural Progenitor Cells Transplanted into Spinal Cord Injury Differentiate into Oligodendrocytes, Enhance Myelination, and Contribute to Recovery. *Stem Cell Rep* 12(5): 950–966. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.03.013>
100. Li X, Peng Z, Long L, Lu X, Zhu K, Tuo Y, Chen N, Zhao X, Wang L, Wan Y (2020) Transplantation of Wnt5a-modified NSCs promotes tissue repair and locomotor functional recovery after spinal cord injury. *Exp Mol Med* 52(12): 2020–2033. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00536-0>
101. Li T, Zhao X, Duan J, Cui S, Zhu K, Wan Y, Liu S, Peng Z, Wang L (2021) Targeted inhibition of STAT3 in neural stem cells promotes neuronal differentiation and functional recovery in rats with spinal cord injury. *Exp Ther Med* 22(1): 711. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10143>
102. Levi AD, Anderson KD, Okonkwo DO, Park P, Bryce TN, Kurpad SN, Aarabi B, Hsieh J, Gant K (2019) Clinical Outcomes from a Multi-Center Study of Human Neural Stem Cell Transplantation in Chronic Cervical Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 36(6): 891–902. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.5843>
103. Silvestro S, Bramanti P, Trubiani O, Mazzon E (2020) Stem cells therapy for spinal cord injury: An overview of clinical trials. *Int J Mol Sci* 21(2): 659. <https://doi.org/10.3390/ijms21020659>
104. Takahashi K, Yamanaka S (2006) Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 126(4): 663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
105. Huang P, Zhu J, Liu Y, Liu G, Zhang R, Li D, Pei D, Zhu P (2021) Identification of New Transcription Factors that Can Promote Pluripotent Reprogramming. *Stem Cell Rev Reports* 17(6): 2223–2234. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10220-z>
106. Bell S, Hettige NC, Silveira H, Peng H, Wu H, Jefri M, Antonyan L, Zhang Y, Zhang X, Ernst C (2019) Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) into an Effective Model of Forebrain Neural Progenitor Cells and Mature Neurons. *Bio-protocol* 9(5): 3188. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.3188>
107. Madrid M, Sumen C, Aivio S, Saklayen N (2021) Autologous Induced Pluripotent Stem Cell–Based Cell Therapies: Promise, Progress, and Challenges. *Curr Protoc* 1(3): 88. <https://doi.org/10.1002/cpz1.88>
108. Kong D, Feng B, Amponsah AE, He J, Guo R, Liu B, Du X, Liu X, Zhang S, Lv F, Ma J, Cui H (2021) hiPSC-derived NSCs effectively promote the functional recovery of acute spinal cord injury in mice. *Stem Cell Res Ther* 12: 172. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02217-9>

109. Zheng Y, Gallegos CM, Xue H, Li S, Kim DH, Zhou H, Xia X, Liu Y, Cao Q (2022) Transplantation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Progenitor Cells Promotes Forelimb Functional Recovery after Cervical Spinal Cord Injury. *Cells* 11(17): 2765.
<https://doi.org/10.3390/cells11172765>
110. Attwood SW, Edel MJ (2019) ips-cell technology and the problem of genetic instability—can it ever be safe for clinical use? *J Clin Med* 8(3): 288.
<https://doi.org/10.3390/jcm8030288>
111. Iida T, Iwanami A, Sanosaka T, Kohyama J, Miyoshi H, Nagoshi N, Kashiwagi R, Toyama Y, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H (2017) Whole-Genome DNA Methylation Analyses Revealed Epigenetic Instability in Tumorigenic Human iPS Cell-Derived Neural Stem/Progenitor Cells. *Stem Cells* 35(5): 1316–1327.
<https://doi.org/10.1002/stem.2581>
112. Al Abbar A, Ngai SC, Nograles N, Alhaji SY, Abdullah S (2020) Induced Pluripotent Stem Cells: Reprogramming Platforms and Applications in Cell Replacement Therapy. *Biores Open Access* 9(1): 121–136.
<https://doi.org/10.1089/biores.2019.0046>
113. Bailly A, Milhavet O, Lemaitre JM (2022) RNA-Based Strategies for Cell Reprogramming toward Pluripotency. *Pharmaceutics* 14(2): 317.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020317>
114. Kajikawa K, Imaizumi K, Shinozaki M, Shibata S, Shindo T, Kitagawa T, Shibata R, Kamata Y, Kojima K, Nagoshi N, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H (2020) Cell therapy for spinal cord injury by using human iPSC-derived region-specific neural progenitor cells. *Mol Brain* 13: 120.
<https://doi.org/10.1186/s13041-020-00662-w>
115. Sugai K, Sumida M, Shofuda T, Yamaguchi R, Tamura T, Kohzuki T, Abe T, Shibata R, Kamata Y, Ito S, Okubo T, Tsuji O, Nori S, Nagoshi N, Yamanaka S, Kawamata S, Kanemura Y, Nakamura M, Okano H (2021) First-in-human clinical trial of transplantation of iPSC-derived NS/PCs in subacute complete spinal cord injury: Study protocol. *Regen Ther* 18: 321–333.
<https://doi.org/10.1016/j.reth.2021.08.005>
116. Kawai M, Nagoshi N, Okano H, Nakamura M (2023) A review of regenerative therapy for spinal cord injury using human iPSC cells. *North Am Spine Soc J* 13: 100184.
<https://doi.org/10.1016/j.xnsj.2022.100184>
117. Chen H, Jin X, Li T, Ye Z (2022) Brain organoids: Establishment and application. *Front Cell Dev Biol* 10: 1029873.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1029873>
118. Eichmüller OL, Knoblich JA (2022) Human cerebral organoids – a new tool for clinical neurology research. *Nat Rev Neurol* 18(11): 661–680.
<https://doi.org/10.1038/s41582-022-00723-9>
119. Mansour AA, Gonçalves JT, Bloyd CW, Li H, Fernandes S, Quang D, Johnston S, Parylak SL, Jin X, Gage FH (2018) An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids. *Nat Biotechnol* 36(5): 432–441.
<https://doi.org/10.1038/nbt.4127>
120. Daviaud N, Friedel RH, Zou H (2018) Vascularization and engraftment of transplanted human cerebral organoids in mouse cortex. *eNeuro* 5(6): ENEURO.0219-18.2018.
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0219-18.2018>
121. Wilson MN, Thunemann M, Liu X, Lu Y, Puppo F, Adams JW, Kim JH, Ramezani M, Pizzo DP, Djurovic S, Andreassen OA, Mansour AAF, Gage FH, Muotri AR, Devor A, Kuzum D (2022) Multimodal monitoring of human cortical organoids implanted in mice reveal functional connection with visual cortex. *Nat Commun* 13(1): 7945.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-35536-3>
122. Jgamadze D, Lim JT, Zhang Z, Harary PM, Germi J, Mensah-Brown K, Adam CD, Mirzakhilili E, Singh S, Gu J Ben, Blue R, Dedhia M, Fu M, Jacob F, Qian X, Gagnon K, Sergison M, Fruchet O, Rahaman I, Wang H, Xu F, Xiao R, Contreras D, Wolf JA, Song H, Ming G li, Chen HCI (2023) Structural and functional integration of human forebrain organoids with the injured adult rat visual system. *Cell Stem Cell* 30(2): 137–152.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.01.004>

123. Revah O, Gore F, Kelley KW, Andersen J, Sakai N, Chen X, Li MY, Birey F, Yang X, Saw NL, Baker SW, Amin ND, Kulkarni S, Mudipalli R, Cui B, Nishino S, Grant GA, Knowles JK, Shamloo M, Huguenard JR, Deisseroth K, Pasca SP (2022) Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids. *Nature* 610(7931): 319–326.
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05277-w>
124. Cao SY, Yang D, Huang ZQ, Lin YH, Wu HY, Chang L, Luo CX, Xu Y, Liu Y, Zhu DY (2023) Cerebral organoids transplantation repairs infarcted cortex and restores impaired function after stroke. *NPJ Regen Med* 8(1): 27.
<https://doi.org/10.1038/s41536-023-00301-7>
125. Jin C, Wu Y, Zhang H, Xu B, Liu W, Ji C, Li P, Chen Z, Chen B, Li J, Wu X, Jiang P, Hu Y, Xiao Z, Zhao Y, Dai J (2023) Spinal cord tissue engineering using human primary neural progenitor cells and astrocytes. *Bioeng Transl Med* 8(2): 10448.
<https://doi.org/10.1002/btm2.10448>
126. Xu J, Fang S, Deng S, Li H, Lin X, Huang Y, Chung S, Shu Y, Shao Z (2023) Generation of neural organoids for spinal-cord regeneration via the direct reprogramming of human astrocytes. *Nat Biomed Eng* 7(3): 253–269.
<https://doi.org/10.1038/s41551-022-00963-6>
127. Wang Z, Zhao H, Tang X, Meng T, Khutsishvili D, Xu B, Ma S (2022) CNS Organoid Surpasses Cell-Laden Microgel Assembly to Promote Spinal Cord Injury Repair. *Research* 3: 2022:9832128.
<https://doi.org/10.34133/2022/9832128>
128. Wertheim L, Edri R, Goldshmit Y, Kagan T, Noor N, Ruban A, Shapira A, Gat-Viks I, Assaf Y, Dvir T (2022) Regenerating the Injured Spinal Cord at the Chronic Phase by Engineered iPSCs-Derived 3D Neuronal Networks. *Adv Sci* 9(11): 2105694.
<https://doi.org/10.1002/adv.202105694>
129. Kitahara T, Sakaguchi H, Morizane A, Kikuchi T, Miyamoto S, Takahashi J (2020) Axonal Extensions along Corticospinal Tracts from Transplanted Human Cerebral Organoids. *Stem Cell Rep* 15(2): 467–481.
<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.06.016>
130. Xue W, Li B, Liu H, Xiao Y, Ren L, Li H, Shao Z (2023) Generation of dorsoventral human spinal cord organoids via functionalizing composite scaffold for drug testing. *iScience* 26(1): 105898.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105898>
131. Han Y, King M, Tikhomirov E, Barasa P, Souza CDS, Lindh J, Baltriukiene D, Ferraiuolo L, Azzouz M, Gullo MR, Kozlova EN (2022) Towards 3D Bioprinted Spinal Cord Organoids. *Int J Mol Sci* 23(10): 5788.
<https://doi.org/10.3390/ijms23105788>
132. Farag MM (2023) Recent trends on biomaterials for tissue regeneration applications: Review. *J Mater Sci* 58: 527–558.
<https://doi.org/10.1007/s10853-022-08102-x>
133. Feng C, Deng L, Yong YY, Wu JM, Qin DL, Yu L, Zhou XG, Wu AG (2023) The Application of Biomaterials in Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci* 24(1): 816.
<https://doi.org/10.3390/ijms24010816>
134. Han X, Alu A, Liu H, Shi Y, Wei X, Cai L, Wei Y (2022) Biomaterial-assisted biotherapy: A brief review of biomaterials used in drug delivery, vaccine development, gene therapy, and stem cell therapy. *Bioact Mater* 17: 29–48.
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.01.011>
135. Jeong HJ, Yun Y, Lee SJ, Ha Y, Gwak SJ (2021) Biomaterials and strategies for repairing spinal cord lesions. *Neurochem Int* 144: 104973.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.104973>
136. Liu T, Zhu W, Zhang X, He C, Liu X, Xin Q, Chen K, Wang H (2022) Recent Advances in Cell and Functional Biomaterial Treatment for Spinal Cord Injury. *Biomed Res Int* 8: 2022:5079153.
<https://doi.org/10.1155/2022/5079153>
137. Funnell JL, Balouch B, Gilbert RJ (2019) Magnetic composite biomaterials for neural regeneration. *Front Bioeng Biotechnol* 7: 179.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00179>
138. Chen S, Zhao Y, Yan X, Zhang L, Li G, Yang Y (2019) PAM/GO/gel/SA composite hydrogel conduit with bioactivity for repairing peripheral nerve injury. *J Biomed Mater Res Part A* 107(6): 1273–1283.
<https://doi.org/10.1002/jbm.a.36637>

139. *Kapusetti G, More N, Choppadandi M* (2019) Introduction to ideal characteristics and advanced biomedical applications of biomaterials. In: *Biomedical Engineering and its Applications in Healthcare*. 171–204.
https://doi.org/10.1007/978-981-13-3705-5_8
140. *He W, Zhang X, Li X, Ju D, Mao T, Lu Y, Gu Y, Qi L, Wang Q, Wu Q, Dong C* (2022) A decellularized spinal cord extracellular matrix-gel/GelMA hydrogel three-dimensional composite scaffold promotes recovery from spinal cord injury via synergism with human menstrual blood-derived stem cells. *J Mater Chem B* 10(30): 5753–5764.
<https://doi.org/10.1039/d2tb00792d>
141. *Shen H, Xu B, Yang C, Xue W, You Z, Wu X, Ma D, Shao D, Leong K, Dai J* (2022) A DAMP-scavenging, IL-10-releasing hydrogel promotes neural regeneration and motor function recovery after spinal cord injury. *Biomaterials* 280: 121279.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121279>
142. *Liu S, Xie YY, Wang L Di, Tai CX, Chen D, Mu D, Cui YY, Wang B* (2021) A multi-channel collagen scaffold loaded with neural stem cells for the repair of spinal cord injury. *Neural Regen Res* 16(11): 2284–2292.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.310698>
143. *Yousefifard M, Maleki SN, Askarian-Amiri S, Vaccaro AR, Chapman JR, Fehlings MG, Hosseini M, Rahimi-Movaghar V* (2020) A combination of mesenchymal stem cells and scaffolds promotes motor functional recovery in spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine* 32(2): 269–284.
<https://doi.org/10.3171/2019.8.SPINE19201>
144. *Fang Y, Guo Y, Liu T, Xu R, Mao S, Mo X, Zhang T, Ouyang L, Xiong Z, Sun W* (2022) Advances in 3D Bioprinting. *Chinese J Mech Eng Addit Manuf Front* 1(1): 100011.
<https://doi.org/10.1016/j.cjmeam.2022.100011>
145. *Liu X, Hao M, Chen Z, Zhang T, Huang J, Dai J, Zhang Z* (2021) 3D bioprinted neural tissue constructs for spinal cord injury repair. *Biomaterials* 272: 120771.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120771>
146. *Szymoniuk M, Mazurek M, Dryla A, Kamieniak P* (2023) The application of 3D-bioprinted scaffolds for neuronal regeneration after traumatic spinal cord injury – A systematic review of preclinical in vivo studies. *Exp Neurol* 363: 114366.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114366>
147. *Wang J, Kong X, Li Q, Li C, Yu H, Ning G, Xiang Z, Liu Y, Feng S* (2021) The spatial arrangement of cells in a 3D-printed biomimetic spinal cord promotes directional differentiation and repairs the motor function after spinal cord injury. *Biofabrication* 13(4).
<https://doi.org/10.1088/1758-5090/ac0c5f>
148. *Koffler J, Zhu W, Qu X, Platoshyn O, Dulin JN, Brock J, Graham L, Lu P, Sakamoto J, Marsala M, Chen S, Tuszynski MH* (2019) Biomimetic 3D-printed scaffolds for spinal cord injury repair. *Nat Med* 25: 263–269.
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0296-z>
149. *Gao C, Li Y, Liu X, Huang J, Zhang Z* (2023) 3D bioprinted conductive spinal cord biomimetic scaffolds for promoting neuronal differentiation of neural stem cells and repairing of spinal cord injury. *Chem Eng J* 451(3): 138788.
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.138788>
150. *Zhang Y, Wu D, Zhao X, Pakvasa M, Tucker AB, Luo H, Qin KH, Hu DA, Wang EJ, Li AJ, Zhang M, Mao Y, Sabharwal M, He F, Niu C, Wang H, Huang L, Shi D, Liu Q, Ni N, Fu K, Chen C, Wagstaff W, Reid RR, Athiviraham A, Ho S, Lee MJ, Hynes K, Strelzow J, He TC, El Dafrawy M* (2020) Stem Cell-Friendly Scaffold Biomaterials: Applications for Bone Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Front Bioeng Biotechnol* 8: 598607.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.598607>
151. *Cao J, Wu J, Mu J, Feng S, Gao J* (2021) The design criteria and therapeutic strategy of functional scaffolds for spinal cord injury repair. *Biomater Sci* 9(13): 4591–4606.
<https://doi.org/10.1039/d1bm00361e>
152. *Luo Y, Xue F, Liu K, Li B, Fu C, Ding J* (2021) Physical and biological engineering of polymer scaffolds to potentiate repair of spinal cord injury. *Mater Des* 201: 109484.
<https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109484>

153. Suzuki H, Imajo Y, Funaba M, Ikeda H, Nishida N, Sakai T (2023) Current Concepts of Biomaterial Scaffolds and Regenerative Therapy for Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci* 24(3): 2528. <https://doi.org/10.3390/ijms24032528>
154. Liu H, Feng Y, Che S, Guan L, Yang X, Zhao Y, Fang L, Zvyagin A V, Lin Q (2023) An Electroconductive Hydrogel Scaffold with Injectability and Biodegradability to Manipulate Neural Stem Cells for Enhancing Spinal Cord Injury Repair. *Biomacromolecules* 24(1): 86–97. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.2c00920>
155. Dai Y, Wang W, Zhou X, Linli L, Tang Y, Shao M, Lyu F (2023) Biomimetic Electrospun PLLA/PPSB Nanofibrous Scaffold Combined with Human Neural Stem Cells for Spinal Cord Injury Repair. *ACS Appl Nano Mater* 6(7): 5980–5993. <https://doi.org/10.1021/acsanm.3c00374>
156. Serafin A, Rubio MC, Carsi M, Ortiz-Serna P, Sanchis MJ, Garg AK, Oliveira JM, Koffler J, Collins MN (2022) Electroconductive PEDOT nanoparticle integrated scaffolds for spinal cord tissue repair. *Biomater Res* 26(1): 63. <https://doi.org/10.1186/s40824-022-00310-5>
157. Li Q, Shao X, Dai X, Guo Q, Yuan B, Liu Y, Jiang W (2022) Recent trends in the development of hydrogel therapeutics for the treatment of central nervous system disorders. *NPG Asia Mater* 14: 14. <https://doi.org/10.1038/s41427-022-00362-y>
158. Yang B, Liang C, Chen D, Cheng F, Zhang Y, Wang S, Shu J, Huang X, Wang J, Xia K, Ying L, Shi K, Wang C, Wang X, Li F, Zhao Q, Chen Q (2022) A conductive supramolecular hydrogel creates ideal endogenous niches to promote spinal cord injury repair. *Bioact Mater* 15: 103–119. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.11.032>
159. Luo J, Shi X, Li L, Tan Z, Feng F, Li J, Pang M, Wang X, He L (2021) An injectable and self-healing hydrogel with controlled release of curcumin to repair spinal cord injury. *Bioact Mater* 6(12): 4816–4829. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.05.022>
160. Wang Z, Duan H, Hao F, Hao P, Zhao W, Gao Y, Gu Y, Song J, Li X, Yang Z (2023) Circuit reconstruction of newborn neurons after spinal cord injury in adult rats via an NT3-chitosan scaffold. *Prog Neurobiol* 220: 102375. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102375>
161. Park HH, Kim YM, Anh Hong LT, Kim HS, Kim SH, Jin X, Hwang DH, Kwon MJ, Song SC, Kim BG (2022) Dual-functional hydrogel system for spinal cord regeneration with sustained release of arylsulfatase B alleviates fibrotic microenvironment and promotes axonal regeneration. *Biomaterials* 284: 121526. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121526>
162. Cai M, Chen L, Wang T, Liang Y, Zhao J, Zhang X, Li Z, Wu H (2023) Hydrogel scaffolds in the treatment of spinal cord injury: a review. *Front Neurosci* 17: 1211066. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1211066>
163. Li L, Xiao B, Mu J, Zhang Y, Zhang C, Cao H, Chen R, Patra HK, Yang B, Feng S, Tabata Y, Slater NKH, Tang J, Shen Y, Gao J (2019) A MnO₂ Nanoparticle-Dotted Hydrogel Promotes Spinal Cord Repair via Regulating Reactive Oxygen Species Microenvironment and Synergizing with Mesenchymal Stem Cells. *ACS Nano* 13(12): 14283–14293. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.9b07598>
164. Zhang M, Bai Y, Xu C, Lin J, Jin JK, Xu A, Lou JN, Qian C, Yu W, Wu Y, Qi Y, Tao H (2021) Novel optimized drug delivery systems for enhancing spinal cord injury repair in rats. *Drug Deliv* 28(1): 2548–2561. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.2009937>
165. Cai J, Zhang H, Hu Y, Huang Z, Wang Y, Xia Y, Chen X, Guo J, Cheng H, Xia L, Lu W, Zhang C, Xie J, Wang H, Chai R (2022) GelMA-MXene hydrogel nerve conduits with microgrooves for spinal cord injury repair. *J Nanobiotechnology* 20: 420. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01669-2>
166. Zhao X, Lu X, Li K, Song S, Luo Z, Zheng C, Yang C, Wang X, Wang L, Tang Y, Wang C, Liu J (2023) Double crosslinked biomimetic composite hydrogels containing topographical cues and WAY-316606 induce neural tissue regeneration and functional recovery after spinal cord injury. *Bioact Mater* 24: 331–345. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.12.024>

167. *Xu Y, Zhou J, Liu C, Zhang S, Gao F, Guo W, Sun X, Zhang C, Li H, Rao Z, Qiu S, Zhu Q, Liu X, Guo X, Shao Z, Bai Y, Zhang X, Quan D* (2021) Understanding the role of tissue-specific decellularized spinal cord matrix hydrogel for neural stem/progenitor cell microenvironment reconstruction and spinal cord injury. *Biomaterials* 268: 120596.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120596>
168. *Chen Z, Wang L, Chen C, Sun J, Luo J, Cui W, Zhu C, Zhou X, Liu X, Yang H, Shi Q* (2022) NSC-derived extracellular matrix-modified GelMA hydrogel fibrous scaffolds for spinal cord injury repair. *NPG Asia Mater* 14: 20.
<https://doi.org/10.1038/s41427-022-00368-6>
169. *Zhang J, Cheng T, Chen Y, Gao F, Guan F, Yao M* (2020) A chitosan-based thermosensitive scaffold loaded with bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes motor function recovery in spinal cord injured mice. *Biomed Mater* 15(3): 035020.
<https://doi.org/10.1088/1748-605X/ab785f>
170. *Yao M, Li J, Zhang J, Ma S, Wang L, Gao F, Guan F* (2021) Dual-enzymatically cross-linked gelatin hydrogel enhances neural differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells and functional recovery in experimental murine spinal cord injury. *J Mater Chem B* 9(2): 440–452.
<https://doi.org/10.1039/d0tb02033h>
171. *Baneshi N, Moghadas BK, Adetunla A, Yusuf MYP, Dehghani M, Khandan A, Saber-Samandari S, Toghrate D* (2021) Investigation the mechanical properties of a novel multicomponent scaffold coated with a new bio-nanocomposite for bone tissue engineering: Fabrication, simulation and characterization. *J Mater Res Technol* 15: 5526–5539.
<https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2021.10.107>
172. *Li Y, Dong T, Li Z, Ni S, Zhou F, Alimi OA, Chen S, Duan B, Kuss M, Wu S* (2022) Review of advances in electrospinning-based strategies for spinal cord regeneration. *Mater Today Chem* 24: 100944.
<https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2022.100944>
173. *Cao S, Bo R, Zhang Y* (2023) Polymeric Scaffolds for Regeneration of Central/Peripheral Nerves and Soft Connective Tissues. *Adv Nano Biomed Res* 3(3): 2200147.
<https://doi.org/10.1002/anbr.202200147>
174. *Agrawal L, Saidani M, Guillaud L, Terenzio M* (2021) Development of 3D culture scaffolds for directional neuronal growth using 2-photon lithography. *Mater Sci Eng C* 131: 112502.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112502>
175. *Züger F, Marsano A, Poggio M, Gullo MR* (2022) Nanocomposites in 3D Bioprinting for Engineering Conductive and Stimuli-Responsive Constructs Mimicking Electrically Sensitive Tissue. *Adv Nano Biomed Res* 2(2): 2100108.
<https://doi.org/10.1002/anbr.202100108>
176. *Kaplan B, Miedler U, Szklanny AA, Redenski I, Guo S, Bar-Mucha Z, Michael N, Levenberg S* (2020) Rapid prototyping fabrication of soft and oriented polyester scaffolds for axonal guidance. *Biomaterials* 251: 120062.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120062>
177. *Chen C, Tang J, Gu Y, Liu L, Liu X, Deng L, Martins C, Sarmiento B, Cui W, Chen L* (2019) Bioinspired Hydrogel Electrospun Fibers for Spinal Cord Regeneration. *Adv Funct Mater* 29(4): 1806899.
<https://doi.org/10.1002/adfm.201806899>
178. *Peressotti S, Koehl GE, Goding JA, Green RA* (2021) Self-Assembling Hydrogel Structures for Neural Tissue Repair. *ACS Biomater Sci Eng* 7(9): 4136–4163.
<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c00030>
179. *Gelain F, Luo Z, Rioult M, Zhang S* (2021) Self-assembling peptide scaffolds in the clinic. *NPJ Regen Med* 6(1): 9.
<https://doi.org/10.1038/s41536-020-00116-w>
180. *Guo J, Leung KKG, Su H, Yuan Q, Wang L, Chu TH, Zhang W, Pu JKS, Ng GKP, Wong WM, Dai X, Wu W* (2009) Self-assembling peptide nanofiber scaffold promotes the reconstruction of acutely injured brain. *Biol Med* 5(3): 345–351.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2008.12.001>
181. *Cheng TY, Chen MH, Chang WH, Huang MY, Wang TW* (2013) Neural stem cells encapsulated in a functionalized self-assembling peptide hydrogel for brain tissue engineering. *Biomaterials* 34(8): 2005–2016.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.11.043>

182. *Ye JC, Qin Y, Wu YF, Wang P, Tang Y, Huang L, Ma MJ, Zeng YS, Shen HY* (2016) Using primate neural stem cells cultured in self-assembling peptide nanofiber scaffolds to repair injured spinal cords in rats. *Spinal Cord* 54(11): 933–941.
<https://doi.org/10.1038/sc.2016.36>
183. *Ando K, Imagama S, Ito Z, Kobayashi K, Hida T, Nakashima H, Ito K, Tsushima M, Ishikawa Y, Matsumoto A, Nishida K, Nishida Y, Ishiguro N* (2016) Self-assembling peptide reduces glial scarring, attenuates posttraumatic inflammation, and promotes neurite outgrowth of spinal motor neurons. *Spine (Phila Pa 1976)* 41(20): 1201–1207.
<https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001611>
184. *Chakraborty A, Ciciriello AJ, Dumont CM, Pearson RM* (2021) Nanoparticle-Based Delivery to Treat Spinal Cord Injury – a Mini-review. *AAPS PharmSciTech* 22(3): 101.
<https://doi.org/10.1208/s12249-021-01975-2>
185. *Usmani S, Biagioni AF, Medelin M, Scaini D, Casani R, Aurand ER, Padro D, Egimendia A, Cabrer PR, Scarselli M, De Crescenzi M, Prato M, Ballerini L* (2020) Functional rewiring across spinal injuries via biomimetic nanofiber scaffolds. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117(41): 25212–25218.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2005708117>
186. *Yang L, Chueng STD, Li Y, Patel M, Rathnam C, Dey G, Wang L, Cai L, Lee KB* (2018) A biodegradable hybrid inorganic nanoscaffold for advanced stem cell therapy. *Nat Commun* 9(1): 3147.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-05599-2>
187. *Wang XH, Tang XC, Li X, Qin JZ, Zhong WT, Wu P, Zhang F, Shen YX, Dai TT* (2021) Implantation of nanofibrous silk scaffolds seeded with bone marrow stromal cells promotes spinal cord regeneration (6686 words). *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 49(1): 699–708.
<https://doi.org/10.1080/21691401.2021.2013250>
188. *Sun X, Zhang C, Xu J, Zhai H, Liu S, Xu Y, Hu Y, Long H, Bai Y, Quan D* (2020) Neurotrophin-3-Loaded Multichannel Nanofibrous Scaffolds Promoted Anti-Inflammation, Neuronal Differentiation, and Functional Recovery after Spinal Cord Injury. *ACS Biomater Sci Eng* 49(1): 699–708.
<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c00023>
189. *Raynald R, Shu B, Liu X Bin, Zhou JF, Huang H, Wang JY, Sun XD, Qin C, An YH* (2019) Polypyrrole/poly(lactic acid) nanofibrous scaffold cotransplanted with bone marrow stromal cells promotes the functional recovery of spinal cord injury in rats. *CNS Neurosci Ther* 25(9): 951–964.
<https://doi.org/10.1111/cns.13135>
190. *Song YH, Agrawal NK, Griffin JM, Schmidt CE* (2019) Recent advances in nanotherapeutic strategies for spinal cord injury repair. *Adv Drug Deliv Rev* 148: 38–59.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.12.011>
191. *Gong W, Zhang T, Che M, Wang Y, He C, Liu L, Lv Z, Xiao C, Wang H, Zhang S* (2023) Recent advances in nanomaterials for the treatment of spinal cord injury. *Mater Today Bio* 18: 100524.
<https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100524>
192. *Boyd BJ, Galle A, Daglas M, Rosenfeld J V, Medcalf R* (2015) Traumatic brain injury opens blood-brain barrier to stealth liposomes via an enhanced permeability and retention (EPR)-like effect. *J Drug Target* 23(9): 847–853.
<https://doi.org/10.3109/1061186X.2015.1034280>
193. *Wang XJ, Peng CH, Zhang S, Xu XL, Shu GF, Qi J, Zhu YF, Xu DM, Kang XQ, Lu KJ, Jin FY, Yu RS, Ying XY, You J, Du YZ, Ji JS* (2019) Polysialic-Acid-Based Micelles Promote Neural Regeneration in Spinal Cord Injury Therapy. *Nano Lett* 19(2): 829–838.
<https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b04020>
194. *Park J, Zhang Y, Saito E, Gurczynski SJ, Moore BB, Cummings BJ, Anderson AJ, Shea LD* (2019) Intravascular innate immune cells reprogrammed via intravenous nanoparticles to promote functional recovery after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116(30): 14947–14954.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1820276116>
195. *Lin S, Zhao H Sen, Xu C, Zhou ZP, Wang DH, Chen SR, Mei XF* (2022) Bioengineered Zinc Oxide Nanoparticle-Loaded Hydrogel for Combinative Treatment of Spinal Cord Transection. *Front Bioeng Biotechnol* 9: 796361.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.796361>

196. *Liu W, Luo Y, Ning C, Zhang W, Zhang Q, Zou H, Fu C* (2021) Thermo-sensitive electroactive hydrogel combined with electrical stimulation for repair of spinal cord injury. *J Nanobiotechnol* 19(1): 286.
<https://doi.org/10.1186/s12951-021-01031-y>
197. *Yang B, Wang PB, Mu N, Ma K, Wang S, Yang CY, Huang ZB, Lai Y, Feng H, Yin GF, Chen TN, Hu CS* (2021) Graphene oxide-composited chitosan scaffold contributes to functional recovery of injured spinal cord in rats. *Neural Regen Res* 16(9): 1829–1835.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.306095>
198. *Rauti R, Secomandi N, Martín C, Bosi S, Severino FPU, Scaini D, Prato M, Vázquez E, Ballerini L* (2020) Tuning Neuronal Circuit Formation in 3D Polymeric Scaffolds by Introducing Graphene at the Bio/Material Interface. *Adv Biosyst* 4(4): 1900233.
<https://doi.org/10.1002/adbi.201900233>
199. *García E, Sánchez-Noriega S, González-Pacheco G, González-Vázquez AN, Ibarra A, Rodríguez-Barrera R* (2023) Recent advances in the combination of cellular therapy with stem cells and nanoparticles after a spinal cord injury. *Front Neurol* 14: 1127878.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1127878>
200. *Zeraatpisheh Z, Mirzaei E, Nami M, Alipour H, Mahdavi pour M, Sarkoohi P, Torabi S, Azari H, Aligholi H* (2021) Local delivery of fingolimod through PLGA nanoparticles and PuraMatrix-embedded neural precursor cells promote motor function recovery and tissue repair in spinal cord injury. *Eur J Neurosci* 54(4): 5620–5637.
<https://doi.org/10.1111/ejn.15391>
201. *Wang D, Wang K, Liu Z, Wang Z, Wu H* (2021) Valproic Acid Labeled Chitosan Nanoparticles Promote the Proliferation and Differentiation of Neural Stem Cells After Spinal Cord Injury. *Neurotox Res* 39(2): 456–466.
<https://doi.org/10.1007/s12640-020-00304-y>
202. *Kim KD, Lee KS, Coric D, Chang JJ, Harrop JS, Theodore N, Toselli RM* (2021) A study of probable benefit of a bioresorbable polymer scaffold for safety and neurological recovery in patients with complete thoracic spinal cord injury: 6-month results from the INSPIRE study. *J Neurosurg Spine* 34(5): 808–817.
<https://doi.org/10.3171/2020.8.SPINE191507>
203. *Tang F, Tang J, Zhao Y, Zhang J, Xiao Z, Chen B, Han G, Yin N, Jiang X, Zhao C, Cheng S, Wang Z, Chen Y, Chen Q, Song K, Zhang Z, Niu J, Wang L, Shi Q, Chen L, Yang H, Hou S, Zhang S, Dai J* (2022) Long-term clinical observation of patients with acute and chronic complete spinal cord injury after transplantation of NeuroRegen scaffold. *Sci China Life Sci* 65(5): 909–926.
<https://doi.org/10.1007/s11427-021-1985-5>
204. *Deng WS, Ma K, Liang B, Liu XY, Xu HY, Zhang J, Shi HY, Sun HT, Chen XY, Zhang S* (2020) Collagen scaffold combined with human umbilical cord-mesenchymal stem cells transplantation for acute complete spinal cord injury. *Neural Regen Res* 15(9): 1686–1700.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.276340>
205. *Chen W, Zhang Y, Yang S, Sun J, Qiu H, Hu X, Niu X, Xiao Z, Zhao Y, Zhou Y, Dai J, Chu T* (2020) NeuroRegen Scaffolds Combined with Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells for the Repair of Acute Complete Spinal Cord Injury: A 3-Year Clinical Study. *Cell Transplant* 29: 963689720950637.
<https://doi.org/10.1177/0963689720950637>
206. *Rahmani F, Atabaki R, Behrouzi S, Mohamadpour F, Kamali H* (2023) The recent advancement in the PLGA-based thermo-sensitive hydrogel for smart drug delivery. *Int J Pharm* 631: 122484.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122484>
207. *Hu C, Yang L, Wang Y* (2022) Recent advances in smart-responsive hydrogels for tissue repairing. *MedComm – Biomater Appl* 1(2): 23.
<https://doi.org/10.1002/mba2.23>
208. *Hoque J, Sangaj N, Varghese S* (2019) Stimuli-Responsive Supramolecular Hydrogels and Their Applications in Regenerative Medicine. *Macromol Biosci* 19(1): 1800259.
<https://doi.org/10.1002/mabi.201800259>

209. Zheng XQ, Huang JF, Lin JL, Zhu YX, Wang MQ, Guo ML, Zan XJ, Wu AM (2021) Controlled release of baricitinib from a thermos-responsive hydrogel system inhibits inflammation by suppressing JAK2/STAT3 pathway in acute spinal cord injury. *Colloids Surf B Biointerfaces* 199: 11153. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111532>
210. Wang C, Wang M, Xia K, Wang J, Cheng F, Shi K, Ying L, Yu C, Xu H, Xiao S, Liang C, Li F, Lei B, Chen Q (2021) A bioactive injectable self-healing anti-inflammatory hydrogel with ultralong extracellular vesicles release synergistically enhances motor functional recovery of spinal cord injury. *Bioact Mater* 6(8): 2523–2534. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.029> 325.
211. Li Y, Wang Z, Pei S, Chen R, Li Y, Liang Y, Zhang C, Wang L, Dai J, Shi L (2024) Bisphosphonate-Based Hydrogel with pH-Responsive Minocycline Release Inhibits Microglia/Macrophages of M1 Polarization for Spinal Cord Injury Therapy. *ACS Materials Lett* 6(2): 553–565. <https://doi.org/10.1021/acsmaterialslett.3c01126>
212. Li Y, Yang L, Hu F, Xu J, Ye J, Liu S, Wang L, Zhuo M, Ran B, Zhang H, Ye J, Xiao J (2022) Novel Thermosensitive Hydrogel Promotes Spinal Cord Repair by Regulating Mitochondrial Function. *ACS Appl Mater Interfaces* 14(22): 25155–25172. <https://doi.org/10.1021/acsaami.2c04341>
213. Gu J, Gao B, Zafar H, Chu B, Feng X, Ni Y, Xu L, Bao R (2022) Thermo-sensitive hydrogel combined with SHH expressed RMSCs for rat spinal cord regeneration. *Front Bioeng Biotechnol* 10: 1001396. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1001396>
214. Li Z, Zhao T, Ding J, Gu H, Wang Q, Wang Y, Zhang D, Gao C (2023) A reactive oxygen species-responsive hydrogel encapsulated with bone marrow derived stem cells promotes repair and regeneration of spinal cord injury. *Bioact Mater* 19: 550–568. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.04.029>

Cell Therapy and Biomaterials: Modern Approaches in the Treatment of Spinal Cord Injury

**K. A. Arsentiev^a, V. S. Shtol^a, S. P. Konovalova^a, A. D. Tsareva^a, D. A. Ivanov^a,
and P. E. Musienko^{a, b, c, *}**

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

^bInstitute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

^cLife Improvement by Future Technologies Center "LIFT", Moscow, Russia

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

Spinal cord injury (SCI) is a pathology with a complex pathogenesis that currently lacks a complete treatment strategy. Among the emerging therapies, a combination approach is considered a promising option, which involves the use of biomaterial scaffolds to deliver both the cells themselves and drugs to the injured area of the spinal cord (SC). Single cell therapy is ineffective, but biomaterial-based scaffolds are able to confine transplanted cells from the aggressive microenvironment of the injury focus, as well as provide the necessary framework for adhesion and further integration of cells into the recipient's neural tissue. Modern approaches in the field of cell and organoid therapies together with smart biomaterials capable of changing their properties in response to specific stimuli offer great opportunities in the field of TCM therapy. This review aims to cover all relevant data in the field of novel therapies for TCM using cell therapies and biomaterials and their combinations. The paper describes the advantages and disadvantages of different types of cell grafts, including less common ones, presents a method of brain organoid transplantation, and highlights the most commonly used types of scaffolds, selected for their mechanical properties and 3D architecture.

Keywords: spinal cord injury, cell therapy, stem cells, brain organoids, biomaterials, 3D bioprinting, smart biomaterials, regenerative medicine