УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, 2022, том 53, № 4, с. 27–39

УДК 612.821

ПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ СПИННОГО МОЗГА

© 2022 г. Ю. К. Столбков[a], *, Ю. П. Герасименко[a], **

[a]*ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия*

**e-mail: stolbkovyk@infran.ru*

***e-mail: gerasimenko@infran.ru*

Поступила в редакцию 23.06.2022 г.
После доработки 28.06.2022 г.
Принята к публикации 01.07.2022 г.

Пластические изменения в центральной нервной системе, возникающие под влиянием двигательной активности, считаются ключом к успешному восстановлению двигательных функций после травматического поражения спинного мозга. Поэтому идентификация таких изменений, а также выяснение их механизмов, имеют важное значение для разработки и оптимизации методов лечения, направленных на максимизацию посттравматического функционального восстановления и минимизацию возможных дезадаптивных состояний. Целью настоящей статьи является обзор данных, касающихся пластических изменений в центральной нервной системе, вызываемых различными видами двигательной активности после травматического поражения спинного мозга у человека и животных.

Ключевые слова: центральная нервная система, спинной мозг, травма, двигательная активность, пластичность, восстановление движений

DOI: 10.31857/S0301179822040063

Травматическое поражение спинного мозга связано с высоким уровнем инвалидности, с огромным социально-экономическим воздействием на пострадавшего, на его семью, общество и систему здравоохранения [1, 9, 11, 36, 111]. Клиническая картина травматического поражения спинного мозга характеризуется дефицитом двигательной активности, нарушениями сенсорных и вегетативных функций, нейропатическими болями [4]. Помимо повреждения, вызванного непосредственно травмой и известного как первичная травма/первичное повреждение, имеются вторичные механизмы поражения спинного мозга. Первоначальное механическое воздействие приводит к появлению токсичных клеточных остатков и разрушает местную сосудистую сеть, вызывая такие нежелательные последствия, как гипоксия, отек и воспаление, которые усугубляют повреждение спинного мозга и препятствуют его восстановлению [112]. Воспаление, гибель нервных и глиальных клеток, неадекватные иммунные реакции способствуют вторичному поражению, которое приводит к распространению начального повреждения на более дистальные сегменты спинного мозга [85]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире регистрируют от 200 до 500 тысяч новых случаев травм спинного мозга (ТСМ) [111]. Однако современные методы терапии спинальных травм обладают крайне ограниченной эффективностью и не позволяют в достаточной степени восстановить утраченные функции центральной нервной системы (ЦНС) [10, 11, 75]. Поэтому поиск методов терапии, позволяющих эффективно уменьшить последствия ТСМ, является одним из приоритетных направлений неврологии. На сегодняшний день позвоночно-спинномозговая травма продолжает оставаться одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире, и в частности в Российской Федерации [6].

Различные виды физической (двигательной) активности – наиболее признанный метод терапии большинства последствий ТСМ [21]. Хотя механизмы, с помощью которых физическая активность влияет на состояние пациента, нуждаются в дальнейшем выяснении, в последние годы достигнуты большие успехи в понимании основ этого вида терапии. Физическая активность вызывает анатомические и функциональные изменения в ЦНС, она влияет на дендритный спраутинг, синаптические связи, выработку и регуляцию нейротрансмиттеров, на ионный гомеостаз [21]. Область исследований пластических изменений, инициированных физической активностью

после ТСМ, характеризуется огромной сложностью, и по мере накопления данных, идентификация этих изменений и выяснение их механизмов будут способствовать оптимизации стратегий терапевтических вмешательств и улучшению качества жизни людей, пострадавших от ТСМ. В настоящем обзоре описаны посттравматические пластические изменения в ЦНС, инициированные физической активностью, как эта активность влияет на ЦНС, чтобы повысить выживаемость и регенерацию нейронов, восстановить нормальную нервную возбудимость, создать новые функциональные связи и, в конечном итоге, улучшить двигательную функцию после ТСМ.

Для оптимизации стратегий посттравматического восстановления важно установить, какие пластические изменения на разных уровнях ЦНС вызывает физическая активность, как разные виды двигательной активности влияют на них, определить оптимальную программу и интенсивность двигательных тренировок. В то время как на базе клинических исследований ответы на эти вопросы трудно получить, посттравматическое восстановление у животных с использованием локомоции на бегущей дорожке, плавания, обогащенной среды или бега во вращающихся колесах, имитирующее клиническую реабилитацию, может быть полезным для выявления пластических изменений и их механизмов, лежащих в основе двигательного восстановления у людей [75]. Поэтому в настоящем обзоре большое внимание уделено данным о пластических изменениях в ЦНС у различных животных, которые инициируются после ТСМ с помощью двигательных тренировок.

ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ТРЕНИРОВКИ

Терапия, основанная на активности, представляет собой нейротерапевтическое вмешательство, направленное на активацию нервно-мышечной системы ниже и выше уровня поражения, которая способствует пластичности нервной системы [19]. Эта терапия обеспечивает активацию нервно-мышечной системы посредством повторяющихся тренировок, направленных на восстановление конкретных двигательных задач [14]. Согласно мета-анализу Прудниковой и соавт. [9], на сегодняшний день наибольшая доказательная база представлена именно для физических методов реабилитации последствий ТСМ. Влияния и механизмы двигательных тренировок на функциональное восстановление после ТСМ интенсивно изучают как на животных, так и на людях.

Различные виды двигательной активности (например, ходьба по ровной поверхности или по лестнице, движения передних конечностей, использование велотренажера, плавание, локомоторная тренировка на бегущей дорожке), уменьшают воспалительные ответы, повышают уровни нейротрофинов, могут улучшить функции, сохранившиеся после травмы, и стимулировать спинальную реорганизацию [32]. Показано, что анатомические и физиологические изменения, которым способствует физическая активность, происходят как внутри [90], так и вне локомоторных сетей [30, 100]. Например, физические упражнения снижают экспрессию воспалительных маркеров после ТСМ у животных [38] и у людей [12], способствуют аксональному спраутингу и синаптогенезу [50, 76], способствуют реорганизации коры головного мозга, индуцированной спинальной травмой [79].

Локомоторная тренировка – это неинвазивная терапия, основанная на физической активности, которую используют после ТСМ для восстановления локомоторной функции [55]. Ее результаты сильно зависят от тяжести травмы. В целом, люди с неполной моторной ТСМ обычно получают больше пользы от локомоторной тренировки. При клинически полной моторной ТСМ, в дополнение к локомоторной тренировке могут быть использованы другие вмешательства, такие как, например, эпидуральная стимуляция [13], чтобы повысить шансы на восстановление ходьбы. Хотя у людей с хронической или полной моторной ТСМ гораздо меньше шансов восстановить ходьбу с помощью локомоторной тренировки, у них может произойти улучшение других функций [59]. Кроме того, у лиц с клинически полной двигательной ТСМ было отмечено улучшение локомоторных электромиографических (ЭМГ) паттернов, которое указывало на то, что локомоторная сеть (даже если не было улучшения ходьбы), отвечающая за фазовый переход от опоры к переносу и наоборот, функционировала и могла быть активирована афферентными сигналами, вызываемыми повторяющимися активациями мышц ног [32].

Существуют различные виды локомоторной тренировки. Наиболее часто используют ходьбу по неподвижной поверхности и ходьбу по бегущей дорожке с поддержкой веса тела. Чтобы обеспечить длительную тренировку и облегчить физическую нагрузку на терапевтов, в последние годы применяли роботизированные ортезы и экзоскелеты для ходьбы [2, 41]. Клинические исследования свидетельствуют об эффективности локомоторных тренировок в улучшении функционального восстановления после ТСМ, хотя результаты их применения во многом зависели от тяжести травмы [111]. Кроме того, на неврологические результаты влияют и значительные различия в тренировочных протоколах. Исследователи полагают, что более интенсивная и долговременная программа тренировок может привести к лучшим функциональным результатам. На это, в частности, указывают разные уровни содержания BDNF

(нейротрофического фактора головного мозга, играющего важную роль в нейропластичности, вызванной физическими упражнениями [81]) в крови лиц, тренировавшихся с разной интенсивностью. Согласно литературным данным, после локомоторной тренировки лиц с неполной двигательной ТСМ, уровень BDNF был значимо выше у людей, тренировавшихся с высокой интенсивностью, по сравнению с людьми, тренировавшихся со средней или низкой интенсивностью [111]. Недостаточна и информация о физиологических адаптациях к различным "дозам" воздействия (интенсивность, объем, продолжительность) и времени начала тренировок после ТСМ, что отражается в их ограниченном успехе [32]. В целом, эксперименты, как на животных, так и на людях предполагают, что мышечная атрофия после спинальной травмы не является основной причиной неудачи применения тренировок для восстановления двигательной активности. Ее неудача у людей, по-видимому, больше связана с недостаточностью спинальных центров, которые либо более подавлены, и/или более зависимы от влияния нисходящих систем [32]. Сбой "работы системы" может происходить в ряде мест, включая мотонейроны, интернейроны и рефлекторные пути от мышц конечностей.

ПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Важнейшей особенностью ЦНС является ее способность изменяться на протяжении всей жизни и эта приспособляемость, или пластичность, лежит в основе таких процессов, как обучение и память, адаптация к морфологическим изменениям в процессе развития и старения, а также в процессе функционального восстановления после травмы [88]. Слово "пластичность" является универсальным термином, охватывающим все разнообразие механизмов, наделяющих ЦНС адаптивными свойствами, начиная от макроскопического уровня, такого как перестройка корковых представительств [67], до субклеточных аспектов, таких как изменение синтеза клеточных факторов транскрипции белков [73]. В литературе есть множество определений феномена нейропластичности. Общим для всех формулировок является то, что нейропластичность определяют как способность нервной ткани изменять свою структуру и функции в ответ на воздействие экзогенных и эндогенных факторов, включая реакции на альтерацию или гибель нервных и глиальных клеток, вследствие органических поражений ЦНС, травм, инсультов или нейродегенеративных заболеваний [8]. Зависимую от физической активности пластичность нейронных связей и сетей считают ключом к успешному восстановлению двигательных функций [57]. Сенсорная информация, генерируемая мышечной активностью и движением, лежит в основе пластических изменений в ЦНС, дающих возможность человеку обучаться новым движениям и осваивать новые навыки [14].

Головной мозг

Спинальная травма влияет не только на спинной мозг, она немедленно инициирует изменение состояния головного мозга и запускает кортикальную реорганизацию, степень которой сильно варьирует, и зависит от вида, возраста, времени после травмы, а также поведенческой активности и возможных режимов терапии после травмы [79]. В принципе, эта корковая реорганизация не является ни "хорошей", ни "плохой": ее "хорошая" сторона может способствовать функциональному восстановлению, а ее "плохая" сторона может быть неадекватной и приводить к фантомным ощущениям и невропатической боли. Поэтому крайне важно понять феноменологию и механизмы посттравматической реорганизации нервной системы, чтобы разрабатывать и оптимизировать клинические стратегии для управления ею [40].

У людей интенсивная роботизированная локомоторная тренировка после неполной двигательной ТСМ способствовала супраспинальной пластичности в двигательных центрах, которые вовлечены в локомоцию [107]. Обследование пациентов с травмой шейного отдела спинного мозга показало, что функциональное улучшение после двигательной терапии было связано со степенью активации моторной коры [62]. Graziano и соавт. [53] показали, что пассивные движения задних конечностей на велотренажере у крыс после полной торакальной транссекции спинного мозга привели к увеличению содержания в соматосенсорной коре белков, связанных с пластичностью, и распространению соматосенсорных ответов от передних лап на корковые представительства деафферентированных задних конечностей.

В литературе представлены данные, согласно которым пластичность коры головного мозга вовлечена в восстановлении локомоции после ТСМ. Например, спонтанное локомоторное восстановление задних конечностей после односторонней торакальной ТСМ у крыс, было связано с реорганизацией моторных представительств этих конечностей в ипсилезиональной моторной коре [25], причем остаточная (посттравматическая) активность предтавительств задних конечностей в контралезиональной моторной коре также способствовала спонтанному восстановлению локомоции и пластичности коры [26]. По данным [23], нейростимуляция моторной коры у крыс с неполной ТСМ, проводимая в соответствие с фазой ло-

комоции, немедленно устаняла такой постоперационный дефицит, как волочение ноги, а длительные тренировки с нейростимуляцией надолго улучшали кортикальный контроль локомоции, в то время как кратковременные тренировки приводили к временным улучшениям.

Согласно литературным данным, в долгосрочной перспективе влияние спинальной травмы (с сопутствующей терапией или без нее) на головной мозг представляет собой сложный баланс между супраспинальной реорганизацией и спинальным восстановлением [79].

Спинной мозг

Спинальные травмы считаются клинически полными, когда у пациента отсутствует сенсорная или двигательная функция ниже уровня поражения, а также отсутствуют сомато-сенсорные вызванные потенциалы при стимуляции нервов нижних конечностей, и ответы в мышцах ног, при транскраниальной стимуляции [54]. Однако, большинство травм спинного мозга, в том числе и те, которые классифицированны как *клинически* полные, является *анатомически* неполными [36, 63] и, следовательно, не полностью отделяют спинной мозг, расположенный ниже травмы, от головного. Однако волокна, сохранившиеся после ТСМ, по какой-то причине, не обеспечивают связь головного мозга с этим участком спинного мозга. Несмотря на это, локомоторные сети, лежащие ниже уровня травмы, остаются интактными и способны обрабатывать информацию [35]. Кроме того, после травмы могут остаться неповрежденными и некоторые проприоспинальные цепи, соединяющие различные спинальные сегменты и имеющие важное значение для моторного восстановления после неполной ТСМ [82, 99].

Сохраненные после ТСМ нисходящие нервные волокна, проприоспинальные волокна, локальные сети интернейронов и мотонейронов – основа для зависимого от использования восстановления моторных функций после неполного повреждения спинного мозга [33]. Хотя сами по себе они недостаточны для функционально-релевантного восстановления, они могут быть возвращены в функциональное состояние, например, посредством повторных выполнений конкретных двигательных задач [48, 78]. Современная концепция реабилитации предполагает, что повторное использование приводит к укреплению сохраненных после травмы проекций, а также к стабилизации и укреплению вновь образованных (в результате аксонального спраутинга) нервных связей [56]. Сохраненные и вновь образованные волокна и связи интегрируются в функциональные сети с помощью интенсивной реабилитационной тренировки, восстанавливая определенную степень как структурной связности, так и двигательной функции [57].

Стратегия двигательной тренировки основана на принципах моторного обучения и нейронной пластичности [111]. Растущее число исследований предполагает, что спинной мозг демонстрирует потенциал моторного обучения и после ТСМ подвергается зависимым от физической активности пластическим изменениям, которые могут быть увеличены путем интенсивного, повторяющегося двигательного тренинга [21, 97]. Например, в исследованиях на кошках с полностью перерезанным спинным мозгом было показано, что восстановление шагательных движений было связано с реорганизацией нейронных локомоторных сетей в поясничном отделе спинного мозга в результате локомоторной тренировки [111]. Недавние исследования привели также к значительным успехам в раскрытии сетевых, клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе положительной роли двигательных тренировок в функциональном восстановлении после ТСМ [21].

Пластические изменения нейронов

Мотонейроны. ТСМ приводит к немедленному и резкому снижению возбудимости мотонейронов, но после периода спинального шока, в течение которого никакая синаптическая активность не может вызвать разряд мотонейронов, возбудимость мотонейронов постепенно увеличивается [7, 71]. Однако изменения в свойствах мотонейронов в хронической фазе ТСМ остаются дискуссионными [32]: большинство сообщений не предполагают никаких изменений в этот период, а если что-либо и имеет место – это пониженная возбудимость мотонейронов, хотя сообщалось и об увеличении их возбудимости. Кроме того, следует иметь в виду, что повышенная возбудимость мотонейронов и интернейронов характерны для спастичности, которая затрагивает 70% людей в хронической фазе ТСМ [58]. Неоднородность результатов может быть следствием различных факторов, включая используемую модель (крыса/кошка), тип мышц, иннервируемых мотонейрональным пулом (быстрые или медленные мышцы), время после травмы и межиндивидуальная вариабельность (спастические или неспастические нарушения). Yokota и соавт. [110] сообщили, что у мышей после полной спинальной транссекции на торакальном уровне уменьшилось количество пресинаптических бутонов на поясничных мотонейронах каудальнее поражения. Тогда как Khalki и соавт. [64] после такой же транссекции спинного мозга у крыс наблюдали незначительные изменения (по сравнению с интактными крысами) в плотности и величине тормозных и возбуждающих входов, воздействующих на клеточные тела мотонейронов больше-

берцовых и икроножных мышц, в то время как имела место выраженная тенденция к снижению количества премоторных интернейронов, связанных с мотонейронами, проецирующимися на икроножные мышцы. Высокая степень вариабельности результатов затрудняет интерпретацию данных об изменениях мотонейрональных свойств после ТСМ и об их потенциальном влиянии на двигательные способности [32].

Локомоторный тренинг изменял возбудимость мотонейронов в ответ на весовую нагрузку конечности и кожную стимуляцию у спинализированных кошек [30, 31]. Исследования на крысах с полной спинальной транссекцией в неонатальном периоде показали, что локомоторная тренировка не изменяла реобазу, а скорее снижала амплитуду постгиперполяризации и увеличивала моносинаптические возбуждающие постсинаптические потенциалы [87]. Эффективность локомоторного тренинга коррелировала с изменениями амплитуды синаптических входов в мотонейроны, в частности от аксонов, спускающихся по ипсилатеральному вентролатеральному канатику [18, 87].

Мотонейроны поясничного отдела спинного мозга проецируют аксоны на скелетные мышцы, контролирующие движения ног. Когда повреждение спинного мозга происходит выше поясничного уровня, эти мотонейроны остаются анатомически неповрежденными, но их возбудимость снижается и они подвергаются дендритной атрофии, связанной с изоляцией от супраспинальных нисходящих сигналов [111]. Локомоторная тренировка может повысить возбудимость мотонейронов и уменьшить атрофию мышц после ТСМ, поддерживая или индуцируя реорганизацию синаптических входов на спинальных мотонейронах и предотвращая их дендритную атрофию [111]. В частности, тренировка на бегущей дорожке мышей после низкой торакальной гемисекции значимо улучшала локомоторную функцию задних конечностей и ослабляла атрофию мышц, что коррелировало с содержанием синаптических маркеров на мотонейронах [50]. Тренировки на бегущей дорожке способствовали пластичности дендритов, увеличению синаптической плотности на поясничных мотонейронах и функциональному восстановлению у крыс с умеренной контузионной ТСМ [105]. У мышей со спинальной контузией на торакальном уровне двигательные тренировки повышали мотонейрональную активность и приводили к восстановлению локомоции [92]. Двигательные тренировки крыс с ТСМ на шейном уровне значимо повышали уровень синапсина I вокруг мотонейронов вентральных рогов каудальнее поражения, способствовали прорастанию аксонов и синаптической пластичности, а также улучшали двигательные функции передней конечности, подтверждая терапевтический потенциал реабилитации, ориентированной на конкретные задачи, для функционального восстановления после хронической ТСМ [46]. Однако, в целом, остается неясным, участвует ли прямая модуляция мотонейрональных свойств в моторном восстановлении [32].

Есть несколько механизмов, с помощью которых физическая активность, может способствовать пластичности. Например, физические упражнения увеличивали синтез клеточного фактора транскрипции – CREB – и его фосфорилированной формы (pCREB) в спинном мозге каудальнее травмы, что было связано с улучшением функционального восстановления [73]. Кроме того, физические упражнения обращали вспять вызванное ТСМ подавление перинейрональных сетей вокруг поясничных мотонейронов ниже уровня поражения [92]. Эти сети участвуют в тонкой настройке функций, регулируя нейропротекцию и синаптическую стабилизацию, а также ограничивая аберрантную пластичность [42]. Согласно [92], восстановление состояния перинейрональных сетей вокруг поясничных мотонейронов коррелировало со снижением гиперрефлексии и лучшим восстановлением локомоторной активности.

Рецепторы серотонина (в частности, 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторы) принимают прямое участие в регуляции возбудимости мотонейронов и функционального восстановления после ТСМ [96]. Хотя спинальная травма повышает их экспрессию, физические упражнения не снижали ее до интактных уровней [47] в ходе восстановления двигательной функции, как это происходит с маркерами торможения и BDNF. Вместо этого упражнения еще больше усиливали экспрессию 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2A}-рецепторов [47]. Наличие сенсорной обратной связи от конечностей имеет решающее значение для активизации 5-HT_{1A}-рецепторов, поскольку она не возникала у деафферентированных животных после ТСМ [84]. Это дополнительно подкрепляет значимость афферентов конечностей в двигательном восстановлении в ответ на физическую нагрузку.

После ТСМ происходят изменения тормозной синаптической трансмиссии, чему способствует, согласно [21], ряд факторов, в том числе увеличение в сегментах ниже уровня травмы: размера и плотности пресинаптических тормозных входов; постсинаптической экспрессии глицинергических и $ГАМК_A$-ергических рецепторов (GlyR и $GABA_AR$ соответственно); экспрессии гефирина, пептида, тесно связанного с GlyR; содержания GAD_{65} и GAD_{67} – ферментов синтеза гамма-аминомаслянной кислоты (ГАМК). Локомоторная тренировка после спинальной травмы снижает экспрессию GAD_{67}, GlyR и $GABA_AR$ в пояснично м отделе спинного мозга до интактных уровней [21]. Этот тезис отражает традиционный взгляд на

изменения в тормозной трансмиссии после ТСМ. Однако недавние исследования показали, что пластичность тормозной трансмиссии более сложна. Например, согласно [73], через месяц после контузионной ТСМ экспрессия как GAD_{65}, так и GAD_{67} у крыс, снижалась в задних рогах спинного мозга, а не увеличивалась, а тренировка на бегущей дорожке обращала этот эффект вспять. Кроме того, у крыс экспрессия GAD_{65} увеличивалась в терминалях аксонов на сомах мотонейронов, но снижалась в пресинаптических бутонах, контактирующих с первичными афферентами [64, 91]. Хотя влияния повреждения спинного мозга на экспрессию $GAD_{67/65}$ в работах разных авторов могли быть диаметрально противоположными, во всех случаях физические упражнения противодействовали этим изменениям, подразумевая, что упражнения могут иметь гомеостатический эффект [21].

Интернейроны. Большое значение в процессах нейропластичности принадлежит интернейронам. Интернейроны регулируют метаболизм, активность нейронов (на которые они проецируются), модулируют активность синаптической передачи в нейрональных сетях и участвуют в формировании самих сетей [5]. У здоровых людей спинальные интернейроны передают сенсомоторные сигналы, преобразуют сенсомоторную информацию, посылаемую из спинного мозга в супраспинальные центры, модулируют активность мотонейронов, передают информацию между сегментами спинного мозга, обеспечивают связь между его левой и правой сторонами [115]. Они играют критически важную роль в таких жизненно важных функциях, как дыхание и локомоция [114]. Они являются важнейшим элементом нейропластичности как в здоровом, так и в поврежденном спинном мозге [112, 114]. Спинальные интернейроны играют критически важную роль в передаче моторных команд от нисходящих путей к пулам мотонейронов. Их синаптические влияния и связи также претерпевают пластические изменения после двигательных тренировок. Пластичность, зависящая от двигательной активности, имеет место в сетях спинальных интернейронов, образующих генераторы центральных паттернов [16, 52], в спинальных рефлекторных путях [32, 65], а также в путях проприоцептивной обратной связи [100]. Локомоторная тренировка избирательно увеличивает эффективность синаптических связей волокон нисходящих путей, оставшихся неповрежденными, с интернейронами, расположенным поблизости от места поражения [45].

Методы генной терапии, а также фармакологические вмешательства дают новые возможности влияния на нейропластические изменения в интернейронах спинного мозга [104]. Эти методы особенно важны для восстановления дыхания после повреждения диафрагмальной нейронной сети. Например, фармакогенетическая стимуляция среднецервикальных возбудительных интернейронов вызывала улучшение дыхания у мышей после цервикальной гемисекции [93]. Другой подход заключается в восстановлении баланса между возбуждением и торможением в интернейронах для смягчения неадекватных синаптических изменений после травмы [112]. В частности, индуцированная вирусом экспрессия котранспортера ионов калия и хлора типа 2 (KCC2) в тормозных интернейронах в области поражения спинного мозга значимо увеличивала активность проприоспинальных интернейронов, обеспечивающих передачу сигналов от головного мозга к поясничному отделу спинного мозга и улучшала функциональное восстановление задних конечностей после ТСМ [27]. Вместе эти данные показывают, что как активация возбуждающих, так и модуляция тормозных интернейронов могут иметь критическое значение для функционального восстановления [112].

Проприоспинальные интернейроны имеют решающее значение для межконечностной координации и играют важную роль в создании новых нейронных связей после ТСМ [34, 68]. Проприоспинальные цепи могут обходить место повреждения [44] и опосредовать умеренное функциональное восстановление [103] даже при полном нарушении длинных нисходящих супраспинальных путей [34]. Проприоспинальные интернейроны обладают большим пластическим потенциалом и могут быть использованы для улучшения функциональных восстановлений с помощью терапии, основанной на физической активности [32].

Согласно литературным данным, сети проприоспинальных нейронов могут подвергаться спонтанным перестройкам после травмы спинного мозга [44]. Исследователи предполагают, что формирование обходных путей с помощью проприоспинальных нейронов, которые перенаправляют супраспинальные сигналы к пулам интернейронов и/или мотонейронов, расположенных ниже уровня поражения, способствуют спонтанному восстановлению после ТСМ [34, 44]. Усиление этих механизмов двигательной тренировкой может привести к улучшению функционального восстановления [111]. Формированию обходных путей и спонтанному восстановлению способствуют также аксональный и коллатеральный спраутинги.

Аксональный спраутинг, вызванный спинальной травмой, усиливался при стимуляции нисходящих путей у крыс [17], а также за счет физической активности у мышей [50, 76]. Спонтанный спраутинг кортикоспинальных аксонов, ретикулоспинальных аксонов и руброспинальных аксонов идентифицирован после неполной спиналь-

ной травмы у грызунов и приматов [86, 89, 94]. Мыши, тренировавшиеся на бегущей дорожке, демонстрировали аксональный и колатеральный спраутинг проксимальнее места поражения и снижение мышечной атрофии после низкой грудной гемисекции [50]. После контузионной ТСМ у мышей на уровне Т9, бег в колесе стимулировал спраутинг серотонинэргических волокон в непосредственной близости от очага поражения, число которых коррелировало с локомоторным улучшением, вызванным локомоторной тренировкой [39]. О том, что наличие серотонинэргических волокон и терминалей в спинном мозге и восстановление двигательной функции после ТСМ коррелируют, сообщали и другие [72, 116] авторы. У генетически модифицированных мышей с отсутствием кортикоспинального тракта, бег в колесе значимо индуцировал коллатеральный спраутинг нисходящих моноаминергических и руброспинальных аксонов и способствовал образованию их связей с моторнейронами [113].

Формирование обходных путей, которые передают сигналы от головного мозга к мишеням в спинном мозге каудальнее поражения, является одним из механизмов функционального восстановления после ТСМ. В литературе есть данные, свидетельствующие о том, что добавление физической тренировки к нейромодуляционной терапии необходимо для формирования эффективных обходных цепей [103]. Эти новые цепи возникали, когда коллатерали от нисходящих перерезанных волокон проникали в серое вещество спинного мозга и образовывали контакты с длинными проприоспинальными нейронами [76, 103] или с волокнами ретикулоспинального тракта [15]. Впоследствии они обходили место поражения, контактируя с поясничными мотонейронами и формируя корково-контролируемые обходные пути [76]. Показано, что, даже без добавления нейромодулирующей терапии, тренировки, проводимые с помощью беговых колес с иррегулярно расположенными перекладинами, вызывали образование этих связей [76]. Перестройка связей сохранялась в течение нескольких недель и сопровождалась улучшением выполнения двигательных задач, которые зависят от корково-спинномозговой активности. Интересно, что у нетравмированных животных, прошедших ту же реабилитационную программу, не было обнаружено аналогичных изменений, что позволяет предположить, что это влияние физических упражнений на пластичность нейронных сетей специфично для поврежденных путей [76].

Согласно [43], хотя аксональный спраутинг может привести к функциональному восстановлению, он также может привести к аберрантным связям с потенциально пагубными последствиями: боль, вегетативная дисрефлексия и спастичность распространены у людей с ТСМ и они, вероятно, усиливаются при образовании аберрантных связей.

Спинальные рефлексы

Тренировки на бегущей дорожке вызывают сходную реорганизацию рефлекторных связей у людей и животных [32]. У лиц с ТСМ локомоторная тренировка способствовала восстановлению фазозависимой модуляции Н-рефлекса камбаловидной мышцы с его депрессией во время фазы переноса [65]. Модуляция сохранялась некоторое время после завершения тренировочных сессий и была связана с уменьшением требуемой поддержки веса тела и увеличением скорости ходьбы, хотя реорганизация рефлексов не коррелировала с улучшением способности ходить, оцененной с помощью клинических показателей [65]. Локомоторная тренировка также нормализовала сгибательные рефлексы у лиц с травмой спинного мозга [98]. Кроме того, она нормализовала реципрокный и нереципрокный тормозный контроль мотонейронов камбаловидной мышцы после ТСМ [66].

Cote и соавт. [29] показали, что физические тренировки (принудительные движения задних конечностей на велотренажере) у крыс с полной спинальной транссекцией возвращали параметры частотно зависимой депрессии Н-рефлекса, измененные в результате транссекции, к дооперационным значениям. Причем это восстановление сопровождалось возвращением уровней котранспортеров ионов калия, натрия и хлора типа 1 и 2 (KCC2 и NKCC1) в поясничном отделе спинного мозга к нормальным значениям. Кроме того, изменение экструзии ионов хлора в результате блокирования KCC2 устраняло влияние тренировок на частотно зависимую депресию, а блокирование NKCC1 буметанидом возвращало ее к интактным уровням. В результате использования той же экспериментальной модели Beverungen и соавт. [20] обнаружили, что зависимое от двигательной активности повышение содержания KCC2 обеспечивает восстановление свойств Н-рефлекса и оно критически зависит от активности BDNF. В экспериментах Bilchak и соавт. [22] крысам полностью перерезали спинной мозг на уровне Т12 и либо тренировали их на велотренажере, либо оставляли малоподвижными в течение 5 недель. Авторы сообщили, что повышение активности KCC2 (с помощью специально разработанного препарата – CLP257) в поясничном утолщении, улучшало частотно-зависимую депрессию Н-рефлекса и снижало как фазические, так и тонические ЭМГ-ответы на растяжение мышц у нетринерованных животных после хронической ТСМ. Причем улучшения, связанные с этой фармакологической терапией, были зеркальным от-

ражением улучшений, вызванных двигательной активностью.

Молекулярные механизмы

Зависимые от тренировок пластические изменения в конечном итоге трансформируются на клеточном и молекулярном уровнях в функциональное восстановление, однако специфические клеточные механизмы, ответственные за такую трансформацию, остаются в значительной степени неизвестными [32].

Локомоторный тренинг запускает реорганизацию синаптических входов в спинальные мотонейроны ниже уровня поражения с уменьшением тормозного влияния на них, связанным с успешным локомоторным восстановлением [61]. Сообщалось также об общем увеличении синаптических входов в мотонейроны [77], об избирательном увеличении холинергических входов в мотонейроны, контролирующие мышцы-разгибатели и сгибатели голеностопного сустава [95]. Опубликованы данные, указывающие на образование новых синапсов под влиянием двигательной активности: она увеличивала уровень связанного с ростом белка 43 (GAP43) после ТСМ [108]. Как тренировка на бегущей дорожке [105], так и тренировка на велотренажере [47] увеличивали дендритную плотность и общую длину аксонов у крыс со спинальными травмами. Однако сообщалось, что размер, плотность и общее количество различных синапсов на поясничных мотонейронах у тренированных животных с ТСМ существенно отличались от таковых у интактных животных [64], несмотря на значимое восстановление локомоторной способности. Это свидетельствует о том, что восстановление после повреждения ЦНС не обязательно является восстановлением дотравматических характеристик, а является функциональной адаптацией к “новой норме” [21].

Нейротрофины

Нейротрофины и, в частности, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF – brain-derived neurotrophic factor), играют критическую роль в адаптивной пластичности нервной системы и способствуют восстановлению функций после ТСМ [32]. Важным путем трансляции эффекта локомоторной тренировки является синтез BDNF. Экспрессия BDNF в спинном мозге грызунов значимо увеличивалась в ответ на локомоторную тренировку, с уровнями белка и информационной РНК, коррелирующими с интенсивностью и объемом тренировки, а также со степенью функционального восстановления [28, 51, 60]. Даже короткие периоды упражнений повышали уровень BDNF в сыворотке крови как у здоровых людей, так и у людей с ТСМ [49, 69]. Это увеличение экспрессии BDNF не только способствовало пластичности, но и усиливало эффект нисходящих влияний на мотонейроны, а также помогало нормализовать свойства мотонейронов [18, 80, 87]. Поэтому увеличение экспрессии BDNF, связанное с физической активностью, сопровождается различными формами функционального восстановления, включая улучшение локомоторной активности, снижение спастичности и аллодинии [73, 80, 101].

Ряд исследований подтвердили критичность роли BDNF и его тирозинкиназного рецептора B (TrkB) в процессах восстановления. Когда BDNF блокировали у животных, проходящих реабилитацию, вызываемые физической активностью снижения аллодинии [101], локомоторных нарушений [74] и спастичности [20] устранялись. Блокирование TrkB после ТСМ предотвращало функциональное восстановление, зависящее от физической активности [73, 109]. Вместе эти исследования однозначно идентифицируют BDNF/TrkB как важнейшие элементы трансформации двигательной активности в функциональне восстановление.

Хотя физические упражнения после ТСМ повышают экспрессию различных нейротрофинов и способствуют выздоровлению, увеличение количества нейротрофинов, особенно BDNF, после ТСМ вряд ли является идеальным средством для пациентов с ТСМ, так как экзогенная доставка BDNF может сопровождаться нежелательными побочными эффектами, такими как невропатическая боль и гиперрефлексия [24, 106]. Хотя интенсивность, продолжительность и тип упражнений связаны с различными увеличениями экспресии BDNF в спинном мозге животных с ТСМ и в сыворотке крови у людей, упражнения не продуцировали BDNF в пагубном избытке, что предполагает, что физические упражнения обладают гомеостатическим эффектом, и на сегодняшний день считаются самым безопасным методом повышения экспрессии нейротрофинов [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Травма спинного мозга – это событие, в результате которого большинство пациентов остаются инвалидами на протяжении всей жизни из-за ограниченной способности ЦНС к восстановлению и ограниченных терапевтических возможностей на сегодняшний день [75]. На сегодняшний день известно, что некоторые из последствий ТСМ можно облегчить с помощью терапии, основанной на двигательной активности: эта терапия оказывает благотворное влияние на различные функциональные системы, включая, дыхательную [70], сердечно-сосудистую [83], локомоторную [55, 102], а также на выделительную и на сексуальную функции [59]. Однако, несмотря на успехи в обла-

сти нейрореабилитации, терапия нарушений, вызванных ТСМ, по-прежнему является сложной задачей как для ученых, так и для клиницистов [57]. Хотя существует множество данных, подтверждающих положительное влияние терапии, основанной на двигательной активности, на посттравматическое функциональное восстановление, количество рандомизированных контролируемых исследований по этой теме остается ограниченным и эти исследования свидетельствуют о значительной вариабельности ее результатов [9, 37].

Исследования на животных позволили лучше понять, какие нейронные структуры являются целью реабилитационных воздействий, они же дали первое представление о том, как нейропластичность может быть повышена с помощью физических (двигательных) тренировок, однако многие важные вопросы, касающиеся сроков, интенсивности и основных механизмов функционального восстановления, до сих пор остаются без ответа, что вызывает необходимость дальнейших исследований влияний двигательных тренировок после спинальной травмы [75]. Пластические изменения нейронных сетей под влиянием физической активности, считаются ключом к успешному восстановлению двигательных функций [57]. Они являются тем строительным материалом, с помощью которого исследователи формулируют гипотезы о механизмах посттравмтического функционального восстановления.

Реакция ЦНС на травму спинного мозга состоит из многоступенчатого каскада событий на общем, клеточном и молекулярном уровнях, каждое из которых имеет свои временные вариации и хотя общее развитие патофизиологических изменений при ТСМ сходно у разных видов животных, существуют различия во времени и нейропластических возможностях, следствием чего являются и различные возможности функционального восстановления [43].

Посттравматическая терапия, основанная на двигательной активности, связана с различными формами пластичности, включая образование новых нейрональных цепей, предотвращение апоптоза, прорастание аксонов, изменение в гомеостазе хлоридов и многие другие изменения, которые, вероятно, способствуют функциональному восстановлению [21]. Поэтому, область исследований пластических изменений, инициированных физической активностью после травмы спинного мозга, характеризуется огромной сложностью, и по мере накопления данных, идентификация этих изменений и их механизмов будет способствовать оптимизации стратегий терапевтических вмешательств и улучшению качества жизни людей, пострадавших от спинальной травмы.

Исследование выполнено в рамках реализации Программы НЦМУ Павловский центр “Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойцивости” и при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11 2020).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Виссарионов С.В., Солохина И.Ю., Икоева Г.А. и др.* Двигательная реабилитация пациента с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы методом неинвазивной электростимуляции спинного мозга в сочетании с механотерапией // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. № 1. С. 8–12.
2. *Карева Н.П., Шелякина О.В., Павлова Е.В.* Перспективы антропоморфной робототехники в восстановлении пациентов после травмы спинного мозга (обзор литературы) // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. С. 134–145.
3. *Ланская О.В., Андриянова Е.Ю.* Выявление признаков пластичности спинально-мотонейронных пулов мышц верхних и нижних конечностей у представителей различных видов спорта // Ульяновский медико-биологический журнал. 2014. № 3. С. 106–113.
4. *Минаков А.Н., Чернов А.С., Асютин Д.С. и др.* Экспериментальное моделирование травмы спинного мозга у лабораторных крыс // Acta Naturae. 2018. Т. 10. № 3 (38). С. 4–10.
5. *Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Егоров А.Ю.* Управляемая нейропластичность // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 2. С. 112–120.
6. *Новосёлова И.Н.* Этиология и клиническая эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы (литературный обзор) // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2019. Т. 11. № 4. С. 84–92.
7. *Нуреева Л.М., Яфарова Г.Г., Балтина Т.В.* Возбудимость спинальных мотонейронов после травмы позвоночника и спинного мозга // Неврологический вестник. 2009. Т. 41. № 2. С. 38–43.
8. *Павлов К.И., Мухин В.Н.* Физиологические механизмы нейропластичности как основа психических процессов и социально-профессиональной адаптации (часть 1) // Психология. Психофизиология. 2021. Т. 14. № 3. С. 119–136.
9. *Прудникова О.Г., Качесова А.А., Рябых С.О.* Реабилитация пациентов в отдаленном периоде травмы спинного мозга: метаанализ литературных данных // Хирургия позвоночника. 2019. Т. 16. № 3. С. 8–16.
10. *Смирнов В.А., Гринь А.А.* Регенеративные методы лечения травмы спинного мозга. Обзор литературы. Часть 4 // Нейрохирургия. 2020. Т. 22. № 1. С. 83–92.
11. *Хохлова О.И.* Патогенетические аспекты травматического повреждения спинного мозга и терапевтические перспективы (обзор литературы) // Политравма/Polytrauma. 2020. № 1. С. 95–104.
12. *Alves E.D.S., Dos Santos R.V.T., de Lira F.S. et al.* Effects of intensity-matched exercise at different intensities on inflammatory responses in able-bodied and

spinal cord injured individuals // J. Spinal Cord Med. 2020. V. 44. № 6. P. 1–11.

13. *Angeli C.A., Boakye M., Morton R.A. et al.* Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury // New Engl. J. Med. 2018. V. 379. № 13. P. 1244–1250.
14. *Argetsinger L.C., Singh G., Bickel S.G. et al.* Spinal cord injury in infancy: activity-based therapy impact on health, function, and quality of life in chronic injury // Spinal Cord Ser. Cases. 2020. V. 6. № 13. P. 1–9.
15. *Asboth L., Friedli L., Beauparlant J. et al.* Cortico-reticulo-spinal circuit reorganization enables functional recovery after severe spinal cord contusion // Nat. Neurosci. 2018. V. 21. P. 576–588.
16. *Barriere G., Leblond H., Provencher J., Rossignol S.* Prominent role of the spinal central pattern generator in the recovery of locomotion after partial spinal cord injuries // J. Neurosci. 2008. V. 28. № 15. P. 3976–3987.
17. *Batty N.J., Torres-Espín A., Vavrek R. et al.* Single-session cortical electrical stimulation enhances the efficacy of rehabilitative motor training after spinal cord injury in rats //Exp. Neurol. 2020. V. 324. Article 113136.
18. *Beaumont E., Kaloustian S., Rousseau G., Cormery B.* Training improves the electrophysiological properties of lumbar neurons and locomotion after thoracic spinal cord injury in rats // Neurosci. Res. V. 2008. № 62. P. 147–154.
19. *Behrman A.L., Argetsinger L.C., Roberts M.T. et al.* Activity-based therapy targeting neuromuscular capacity after pediatric-onset spinal cord injury //Top. Spinal Cord Inj. Rehabil. 2019. V. 25. №. 2. P. 132-149.
20. *Beverungen H., Klaszky S.C., Klaszky M., Côté M.P.* Rehabilitation decreases spasticity by restoring chloride homeostasis through the brain-derived neurotrophic factor-KCC2 pathway after spinal cord injury // J. Neurotrauma. 2020. V. 37. P. 846–859.
21. *Bilchak J.N., Caron G., Côté M.P.* Exercise-induced plasticity in signaling pathways involved in motor recovery after spinal cord injury // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 9. Article 4858.
22. *Bilchak J.N., Yeakle K., Caron G. et al.* Enhancing KCC2 activity decreases hyperreflexia and spasticity after chronic spinal cord injury // Exp. Neurol. 2021. V. 338. Article 113605.
23. *Bonizzato M., Martinez M.* An intracortical neuroprosthesis immediately alleviates walking deficits and improves recovery of leg control after spinal cord injury // Science Translational Medicine. 2021. V. 13. № 586. Article eabb4422.
24. *Boyce V.S., Park J., Gage F.H., Mendell L.M.* Differential effects of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on hindlimb function in paraplegic rats // Eur. J. Neurosci. 2012. V. 35. P. 221–232.
25. *Brown A.R., Martinez M.* Ipsilesional motor cortex plasticity participates in spontaneous hindlimb recovery after lateral hemisection of the thoracic spinal cord in the rat // J. Neurosci. 2018. V. 38. P. 9977–9988.
26. *Brown A.R., Martinez M.* Chronic inactivation of the contralesional hindlimb motor cortex after thoracic spinal cord hemisection impedes locomotor recovery in the rat //Exp. Neurol. 2021. V. 343. Article 113775.
27. *Chen B., Li Y., Yu B. et al.* Reactivation of dormant relay pathways in injured spinal cord by KCC2 manipulations // Cell. 2018. V.174. Issue 3. P. 521–535.e13.
28. *Côté M.P., Azzam G.A., Lemay M.A. et al.* Activity-dependent increase in neurotrophic factors is associated with an enhanced modulation of spinal reflexes after spinal cord injury // J. Neurotrauma. 2011. V.28. P. 299–309.
29. *Côté M.P., Gandhi S., Zambrotta M., Houle J.D.* Exercise modulates chloride homeostasis after spinal cord injury // J. Neurosci. 2014. V. 34. № 27. P. 8976–8987.
30. *Côté M.P., Gossard J.P.* Step training-dependent plasticity in spinal cutaneous pathways // J. Neurosci. 2004. V. 24. P. 11317–11327.
31. *Côté M.P., Ménard A., Gossard J.P.* Spinal cats on the treadmill: changes in load pathways // J. Neurosci. 2003. V. 23. P. 2789–2796.
32. *Côté M.P., Murray M., Lemay M.A.* Rehabilitation strategies after spinal cord injury: inquiry into the mechanisms of success and failure // J. Neurotrauma. 2017 V. 34. № 10. P.1841–1857.
33. *Courtine G., Sofroniew M.V.* Spinal cord repair: advances in biology and technology // Nat. Med. 2019. V. 25. P. 898–908.
34. *Courtine G., Song B., Roy R.R. et al.* Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury // Nat. Med. 2008. V.14. № 1. P. 69–74.
35. *Diaz-Rıos M., Guertin P.A., Rivera-Oliver M.* Neuromodulation of spinal locomotor networks in rodents // Curr. Pharm. Des. 2017. V. 23. P. 1741–1752.
36. *Dimitrijevic M.R., Kakulas B.A.* Spinal cord injuries, human neuropathology and neurophysiology // Acta Myol. 2020. V. 39. №. 4. P. 353–358.
37. *Duan R., Qu M., Yuan Y. et al.* Clinical benefit of rehabilitation training in spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis // Spine. 2021. V. 46. E398–E410.
38. *Dugan E.A., Jergova S., Sagen J.* Mutually beneficial effects of intensive exercise and GABAergic neural. progenitor cell transplants in reducing neuropathic pain and spinal pathology in rats with spinal cord injury // Exp. Neurol. 2020. V. 327. Article 113208
39. *Engesser-Cesar C., Ichiyama R.M., Nefas A.L. et al.* Wheel running following spinal cord injury improves locomotor recovery and stimulates serotonergic fiber growth // Europ. J. Neurosci. 2007. V. 25. № 7. P. 1931–1939.
40. *Engineer N.D., Riley J.R., Seale J.D. et al.* Reversing pathological neural activity using targeted plasticity // Nature. 2011. V. 470. P. 101–104.
41. *Fang C.Y., Tsai J.L., Li G.S. et al.* Effects of robot-assisted gait training in individuals with spinal cord injury: a meta-analysis // BioMed Res. Int. 2020. V. 2020. Article ID 2102785.
42. *Fawcet J.W., Oohashi T., Pizzorusso T.* The roles of perineuronal nets and the perinodal extracellular ma-

trix in neuronal function // Nat. Rev. Neurosci. 2019. V. 20. P. 451–465.

43. *Filipp M.E., Travis B.J., Henry S.S. et al.* Differences in neuroplasticity after spinal cord injury in varying animal models and humans // Neural. Regen. Res. 2019. V. 14. P. 7–19.
44. *Filli L., Engmann A.K., Zorner B. et al.* Bridging the gap: a reticulo-propriospinal detour bypassing an incomplete spinal cord injury // J. Neurosci. 2014. V. 34. № 40. P. 13399–13410.
45. *Flynn J.R., Dunn L.R., Galea M.P. et al.* Exercise training after spinal cord injury selectively alters synaptic properties in neurons in adult mouse spinal cord // J. Neurotrauma. 2013. V. 30. № 10. P. 891–896.
46. *Gallegos C., Carey M., Zheng Y. et al.* Reaching and grasping training improves functional recovery after chronic cervical spinal cord injury // Front. Cell Neurosci. 2020. V. 14. Article 110.
47. *Ganzer P.D., Beringer C.R., Shumsky J.S. et al.* Serotonin receptor and dendritic plasticity in the spinal cord mediated by chronic serotonergic pharmacotherapy combined with exercise following complete SCI in the adult rat // Exp. Neurol. 2018. V. 304. P. 132–142.
48. *Gill M.L., Grahn P.J., Calvert J.S. et al.* Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia // Nat. Med. 2018. V. 24. P. 1677–1682.
49. *Goldhardt M.G., Andreia A., Dorneles G.P. et al.* Does a single bout of exercise impacts BDNF, oxidative stress and epigenetic markers in spinal cord injury patients? // Funct. Neurol. 2019. V. 34. P. 158–166.
50. *Goldshmit Y., Lythgo N., Galea M.P., Turnley A.M.* Treadmill training after spinal cord hemisection in mice promotes axonal sprouting and synapse formation and improves motor recovery // J. Neurotrauma. 2008. V. 25. № 5. P. 449–465.
51. *Gomez-Pinilla F., Ying Z., Roy R.R. et al.* Afferent input modulates neurotrophins and synaptic plasticity in the spinal cord // J. Neurophysiol. 2004. V. 92. P. 3423–3432.
52. *Gossard J.P., Delivet-Mongrain H., Martinez M. et al.* Plastic changes in lumbar locomotor networks after a partial spinal cord injury in cats // J. Neurosci. 2015. V. 35. P. 9446–9455.
53. *Graziano A., Foffani G., Knudsen E.B. et al.* Passive exercise of the hind limbs after complete thoracic transection of the spinal cord promotes cortical reorganization // PLoS One. 2013. V. 8. Issue 1. Article e54350.
54. *Harkema S.J.* Plasticity of interneuronal networks of the functionally isolated human spinal cord // Brain Res. Rev. 2008. V. 57. № 1. P. 255–264.
55. *Harkema S.J., Hillyer J., Schmidt-Read M. et al.* Locomotor training: as a treatment of spinal cord injury and in the progression of neurologic rehabilitation // Arc. Phys. Med. Rehabil. 2012. V. 93. № 9. P. 1588–1597.
56. *Hilton B.J., Tetzlaff W.* A brainstem bypass for spinal cord injury // Nat. Neurosci. 2018. V. 21. P. 457–458.
57. *Hofer A.S., Schwab M.E.* Enhancing rehabilitation and functional recovery after brain and spinal cord trauma with electrical neuromodulation // Curr. Opin. Neurol. 2019. V. 32. № 6. P. 828–835.
58. *Hofstoetter U.S., Freundl B., Danner S.M. et al.* Transcutaneous spinal cord stimulation induces temporary attenuation of spasticity in individuals with spinal cord injury // J. Neurotrauma. 2020. V. 37. № 3. P. 481–493.
59. *Hubscher C.H., Herrity A.N., Williams C.S. et al.* Improvements in bladder, bowel and sexual outcomes following task-specific locomotor training in human spinal cord injury // PLoS One. 2018. V. 13. № 1. Article e0190998.
60. *Hutchinson K.J., Gomez-Pinilla F., Crowe M.J. et al.* Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats // Brain. 2004. V. 127. P. 1403–1414.
61. *Ichiyama R.M., Broman J., Roy R.R. et al.* Locomotor training maintains normal inhibitory influence on both alpha- and gamma-motoneurons after neonatal spinal cord transection // J. Neurosci. 2011. V. 31. P. 26–33.
62. *Jurkiewicz M.T., Mikulis D.J., McIlroy W.E. et al.* Sensorimotor cortical plasticity during recovery following spinal cord injury: a longitudinal fMRI study // Neurorehabil. Neural. Repair. 2007. V. 21. P. 527–538.
63. *Kakulas B.A., Kaelan C.* The neuropathological foundations for the restorative neurology of spinal cord injury // Clin. Neurol. Neurosurg. 2015. V. 129. Suppl. 1. P. S1–S7.
64. *Khalki L., Sadlaoud K., Lerond J. et al.* Changes in innervation of lumbar motoneurons and organization of premotor network following training of transected adult rats // Exp. Neurol. 2018. V. 299. P. 1–14.
65. *Knikou M.* Functional reorganization of soleus H-reflex modulation during stepping after robotic-assisted step training in people with complete and incomplete spinal cord injury // Exp. Brain Res. 2013. V. 228. P. 279–296.
66. *Knikou M., Smith A.C., Mummidisetty C.K.* Locomotor training improves reciprocal and nonreciprocal inhibitory control of soleus motoneurons in human spinal cord injury // J. Neurophysiol. 2015. V. 113. P. 2447–2460.
67. *Kole K., Scheenen W., Tiesinga P., Celikel T.* Cellular diversity of the somatosensory cortical map plasticity // Neurosci. Biobehav. Rev. 2018. V. 84. P.100–115.
68. *Laliberte A.M., Goltash S., Lalonde N.R., Bui T.V.* Propriospinal neurons: essential elements of locomotor control in the intact and possibly the injured spinal cord. Front // Cell. Neurosci. 2019. V. 13. Article 512.
69. *Leech K.A., Hornby T.G.* High-intensity locomotor exercise increases brain-derived neurotrophic factor in individuals with incomplete spinal cord injury // J. Neurotrauma. 2017. V. 34. P. 1240–1248.
70. *Legg Ditterline B.E., Aslan S.C., Randall D.C. et al.* Effects of respiratory training on heart rate variability and baroreflex sensitivity in individualswith chronic spinal cord injury // Arch. Phys. Med. Rehabil. V. 2018. № 99. P. 423–432.
71. *Leis A.A., Kronenberg M.F., Stetkarova I. et al.* Spinal motoneuron excitability after acute spinal cord injury in humans // Neurology. 1996. V. 47. № 1. P. 231–237.
72. *Leszczynska A.N., Majczynski H., Wilczynski G.M. et al.* Thoracic hemisection in rats results in initial recovery

followed by a late decrement in locomotor movements, with changes in coordination correlated with serotonergic innervation of the ventral horn // PLoS One. 2015. V.10. Article e0143602.

73. *Li X., Wang Q., Ding J. et al.* Exercise training modulates glutamic acid decarboxylase-65/67 expression through TrkB signaling to ameliorate neuropathic pain in rats with spinal cord injury // Mol. Pain. 2020. V. 16. P. 1–12.
74. *Li X., Wu Q., Xie C. et al.* Blocking of BDNF-TrkB signaling inhibits the promotion effect of neurological function recovery after treadmill training in rats with spinal cord injury // Spinal Cord. 2019. V. 57. P. 65–74.
75. *Loy K., Bareyre F.M.* Rehabilitation following spinal cord injury: how animal models can help our understanding of exercise-induced neuroplasticity // Neural. Regen. Res. 2019. V. 14. P. 405–412.
76. *Loy K., Schmalz A., Hoche T. et al.* Enhanced voluntary exercise improves functional recovery following spinal cord injury by impacting the local neuroglial injury response and supporting the rewiring of supraspinal circuits // J. Neurotrauma. 2018. V. 35. P. 2904–2915.
77. *Macias M., Nowicka D., Czupryn A. et al.* Exercise-induced motor improvement after complete spinal cord transection and its relation to expression of brain-derived neurotrophic factor and presynaptic markers // BMC Neurosci. 2009. V. 10. Article 144.
78. *Marques M.R., Nicola F.C., Sanches E.F. et al.* Locomotor training promotes time-dependent functional recovery after experimental spinal cord contusion // Neuroscience. 2018. V. 392. P. 258–269.
79. *Moxon K.A., Oliviero A., Aguilar J., Foffani G.* Cortical reorganization after spinal cord injury: always for good? // Neuroscience. 2014. V. 283. P. 78–94.
80. *Mrówczyński W.* Health Benefits of Endurance Training: Implications of the Brain-Derived Neurotrophic Factor—A Systematic Review // Neural Plasticity. Volume 2019, Article ID 5413067.
81. *Müller P., Duderstadt Y., Lessmann V. Müller N.G.* Lactate and BDNF: key mediators of exercise induced neuroplasticity? // J. Clin. Med. 2020. V. 9. Issue 4. Articrle 1136.
82. *Nakanishi T., Fujita Y., Yamashita T.* Neuropilin-1-mediated pruning of corticospinal tract fibers is required for motor recovery after spinal cord injury // Cell Death. Dis. 2019. V. 10. Articrle 67.
83. *Onushko T., Mahtani G.B., Brazg G. et al.* Exercise-induced alterations in sympathetic-somatomotor coupling in incomplete spinal cord injury // J. Neurotrauma. 2019. V. 36. P. 2688–2697.
84. *Otoshi C.K., Walwyn W.M., Tillakaratne N.J. et al.* Distribution and localization of 5-HT_{1A} receptors in the rat lumbar spinal cord after transection and deafferentation // J. Neurotrauma. 2009. V. 26. P. 575–584.
85. *Oyinbo C.A.* Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: A nugget of this multiply cascade // Acta Neurobiol. Exp. 2011. V. 71. P. 281–299.
86. *Perrin F.E., Noristani H.N.* Serotonergic mechanisms in spinal cord injury // Exp. Neurol. 2019. V. 318. P. 174–191.
87. *Petruska J.C., Ichiyama R.M., Jindrich D.L. et al.* Changes in motoneuron properties and synaptic inputs related to step training after spinal cord transection in rats // J. Neurosci. 2007. V. 27. P. 4460–4471.
88. *Quilgars C., Bertrand S.* Activity-dependent synaptic dynamics in motor circuits of the spinal cord // Current Opinion Physiology. 2019. V 8. P. 44–49.
89. *Rosenzweig E.S., Courtine G., Jindrich D.L. et al.* Extensive spontaneous plasticity of corticospinal projections after primate spinal cord injury // Nature Neurosci. 2010. V. 13. № 12. P. 1505–1510.
90. *Rossignol S., Martinez M., Escalona M. et al.* The "beneficial" effects of locomotor training after various types of spinal lesions in cats and rats // Prog. Brain Res. 2015. V. 218. P. 173–198.
91. *Sadlaoud K., Khalki L., Brocard F. et al.* Alteration of glycinergic receptor expression in lumbar spinal motoneurons is involved in the mechanisms underlying spasticity after spinal cord injury // J. Chem. Neuroanat. 2020. V. 106. Article 101787.
92. *Sanchez-Ventura J., Gimenez-Llort L., Penas C., Udina E.* Voluntary wheel running preserves lumbar perineuronal nets, enhances motor functions and prevents hyperreflexia after spinal cord injury // Exp. Neurol. 2021. V. 336. Article 113533.
93. *Satkunendrarajah K., Karadimas S.K., Laliberte A.M. et al.* Cervical excitatory neurons sustain breathing after spinal cord injury // Nature. 2018. V. 562. P. 419–422.
94. *Siegel C.S., Fink K.L., Strittmatter S.M., Cafferty W.B.* Plasticity of intact rubral projections mediates spontaneous recovery of function after corticospinal tract injury // J. Neurosci. 2015. V. 35. № 4. P. 1443–1457.
95. *Skup M., Gajewska-Wozniak O., Grygielewicz P. et al.* Different effects of spinalization and locomotor training of spinal animals on cholinergic innervation of the soleus and tibialis anterior motoneurons // Eur. J. Neurosci. 2012. V. 36. P. 2679–2688.
96. *Slawinska U., Jordan L.M.* Serotonergic influences on locomotor circuits // Curr. Opin. Physiol. 2019 V. 8. P. 63–69.
97. *Smith A. C., Knikou M.* A review on locomotor training after spinal cord injury: Reorganization of spinal neuronal circuits and recovery of motor function // Neural. Plasticity. 2016. V. 2016. Article ID1216258.
98. *Smith A.C., Mummidisetty C.K., Rymer W.Z., Knikou M.* Locomotor training alters the behavior of flexor reflexes during walking in human spinal cord injury // J. Neurophysiol. 2014. V. 112. P. 2164–2175.
99. *Swieck K., Conta-Steencken A., Middleton F.A. et al.* Effect of lesion proximity on the regenerative response of long descending propriospinal neurons after spinal transection injury // BMC Neurosci. 2019. V 20. Article 10.
100. *Takeoka A., Arber S.* Functional local proprioceptive feedback circuits initiate and maintain locomotor recovery after spinal cord injury // Cell Reports. 2019. V. 27. Issue 1. P. 71–85.e3.
101. *Tashiro S., Shinozaki M., Mukaino M. et al.* BDNF induced by treadmill training contributes to the suppression of spasticity and allodynia after spinal cord injury

via upregulation of KCC2 // Neurorehabil. Neural. Repair. 2015. V. 29. P. 677–689.

102. *Tse C.M., Chisholm A.E., Lam T. et al.* A systematic review of the effectiveness of task-specific rehabilitation interventions for improving independent sitting and standing function in spinal cord injury // J. Spinal Cord Med. 2018. V. 41. P. 254–266.
103. *van den Brand R., Heutschi J., Barraud Q. et al.* Restoring voluntary control of locomotion after paralyzing spinal cord injury // Science. 2012. V. 336. P. 1182–118.
104. *Wang D., Tai P.W.L., Gao G.* Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery // Nat. Rev. Drug Discov. 2019. V.18. P. 358–378.
105. *Wang H., Liu N.K., Zhang Y.P. et al.* Treadmill training induced lumbar motoneuron dendritic plasticity and behavior recovery in adult rats after a thoracic contusive spinal cord injury // Exp. Neurol. 2015. V. 271. P. 368–378.
106. *Weishaupt N., Blesch A., Fouad K.* BDNF: The career of a multifaceted neurotrophin in spinal cord injury // Exp. Neurol. 2012. V. 238. P. 254–264.
107. *Winchester P., McColl R., Querry R. et al.* Changes in supraspinal activation patterns following robotic locomotor therapy in motor-incomplete spinal cord injury // Neurorehabil. Neural Repair. 2005. V. 19. P. 313–324.
108. *Ying Z., Roy R.R., Edgerton V.R., Gomez-Pinilla F.* Exercise restores levels of neurotrophins and synaptic plasticity following spinal cord injury // Exp. Neurol. 2005. V. 193. P. 411–41.
109. *Ying X., Xie Q., Yu X. et al.* Water treadmill training protects the integrity of the blood-spinal cord barrier following SCI via the BDNF/TrkB-CREB signalling pathway // Neurochem. Int. 2021. V. 143. Article 104945.
110. *Yokota K., Kubota K., Kobayakawa K. et al.* Pathological changes of distal motor neurons after complete spinal cord injury // Mol. Brain. 2019. V. 12. Article 4.
111. *Yu P., Zhang W., Liu Y. et al.* The effects and potential mechanisms of locomotor training on improvements of functional recovery after spinal cord injury // Int. Rev. Neurobiol. 2019. V. 147. P. 199–217.
112. *Zavvarian M.M., Hong J.M.G.* The functional role of spinal interneurons following traumatic spinal cord injury // Front. Cell. Neurosci. 2020. V. 14. Article 127.
113. *Zhang W., Yang B., Weng H. et al.* Wheel running improves motor function and spinal cord plasticity in mice with genetic absence of the corticospinal tract // Front. Cell. Neurosci. 2019. V. 13. Article 106.
114. *Zholudeva L.V., Abraira V.E., Satkunendrarajah K. et al.* Spinal interneurons as gatekeepers to neuroplasticity after injury or disease // J. Neurosci. 2021. V. 41. № 5. P. 845–854.
115. *Zholudeva L.V., Qiang L., Marchenko V. et al.* The neuroplastic and therapeutic potentialof spinal interneurons in the injured spinal cord // Trends Neurosci. 2018. V. 41. P. 625–639.
116. *Zuchner M., Kondratskaya E., Sylte C.B. et al.* Rapid recovery and altered neurochemical dependence of locomotor central pattern generation following lumbar neonatal spinal cord injury // J. Physiol. 2018. V. 596. P. 281–303.

Plasticity Caused by Physical Activity in Injured Spinal Cord

Yu. K. Stolbkov[1, *] and Yu. P. Gerasimenko[1, **]

[1]*Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg, 199034 Russia*

**e-mail: stolbkovyk@infran.ru*

***e-mail: gerasimenko@infran.ru*

Abstract—Plastic changes in the central nervous system that occur under the influence of physical activity are considered as the key to the successful restoration of motor functions after a traumatic injury of the spinal cord. Therefore, the identification of such changes, as well as the elucidation of their mechanisms, are important for the development and optimization of treatment methods aimed at maximizing post-traumatic functional recovery and minimizing possible maladaptive conditions. The purpose of this article is to review data on plastic changes in the central nervous system caused by various types of motor activity after traumatic injury of the spinal cord in humans and animals.

Keywords: central nervous system, spinal cord, injury, motor activity, plasticity, movement recovery