

С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов,  
Л.С. Онищенко, Е.В. Яковлев

## Ретроградные изменения в спинном мозге крыс после острой компрессионно-ишемической невропатии седалищного нерва

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Травматическая аксонотомия вызывает комплексную реакцию нервной системы на повреждение. Нейрогистологическое изучение биоматериала из поясничного отдела спинного мозга крыс после экспериментального компрессионно-ишемического повреждения седалищного нерва выявило наличие четких ретроградных изменений, которые развивались закономерно и взаимосвязано с периферическими дегенеративными процессами и являлись компонентом посттравматических убиквитарных нейропластических преобразований. Трактовка значимости ретроградных изменений является краеугольным камнем современной доктрины посттравматической регенерации. Очевидна зависимость интенсивности посттравматических компенсаторно-восстановительных процессов от скорости разрешения ретроградных изменений нервной системы. Доказана эффективность холина альфосцерата и альфа-липоевой кислоты в модуляции ретроградных спинномозговых изменений, что можно расценивать как нейропротекторное действие. Причем терапевтическая эффективность была достоверно выше у холина альфосцерата. Установлена возможность интенсифицировать компенсаторно-восстановительные процессы при травматических невропатиях и тем самым ускорить выздоровление пострадавших.

**Ключевые слова:** компрессионно-ишемическая невропатия, нейропластичность, холин альфосцерат, альфа-липоевая кислота, регенерация, спинной мозг, мотонейрон, леммоцит, апоптоз.

**Введение.** Современная неврология располагает огромным фактическим материалом, подтверждающим факт широкого участия нервной системы в реакции на аксонотомию. В рамках реакции выделяются ретроградные изменения (трансанглионарная дегенерация), приспособительное значение которых до сих пор обсуждается, особенно в связи с их участием в инициации апоптоза спинальных моторных и сенсорных нейронов. По мнению Б.М. Гехта, С.С. Никитина [2], С.А. Живолупова [4], регенераторный спрутинг начинается только после ликвидации ретроградных изменений, вызванных аксонотомией в «родительских» мотонейронах, потому что нуждается в продуктах деятельности протеин-производящего аппарата ядра. По мнению других авторов [8, 9], хроматолитизис, являющийся кардинальным признаком ретроградных нейрональных изменений, служит клеточным маркером ранней регенерации. В связи с этим исследование ретроградных изменений при различных повреждениях периферической нервной системы (ПНС) имеет первостепенное значение для раскрытия основных закономерностей, лежащих в основе нейропластичности, – ключевого звена компенсаторно-восстановительных процессов при заболеваниях и травмах нервной системы. При этом наиболее информативным методом для изучения ретроградных изменений проводящих путей нервной системы и соответствующего сегмента спинного мозга (СМ) при экспериментальной аксонотомии являются нейрогистологические исследования.

**Материалы и методы.** Экспериментальную аксонотомию вызывали с помощью компрессионно-ишемического повреждения седалищного нерва у 30 крыс по методике Н.А. Рашидова [6]. Все животные были разделены на 3 группы по 10 крыс в каждой (контрольная группа – крысы без лечения, 1-я экспериментальная – крысы, по отношению к которым применяли альфа-липоевую кислоту, 2-я экспериментальная – крысы, по отношению к которым применяли холиналь-фосцерат). Нарушение движений в травмированной конечности наступало сразу после сдавления нерва у животных всех групп. После повреждения седалищного нерва наступал выраженный парез конечностей. С течением времени степень пареза в экспериментальных группах уменьшалась, в контрольной группе восстановление было выражено в меньшей степени, а у 2 крыс даже отмечалось ухудшение. Наряду с моторным дефицитом (по данным миотонометрии) ниже уровня повреждения наблюдалось снижение тонуса денервированных мышц, а по данным реакции болевого избегания – чувствительные выпадения. Трофические расстройства в тканях травмированной конечности у животных находились в прямой взаимосвязи с чувствительными и двигательными нарушениями и проявлялись очаговым выпадением волос, отеком тканей, поверхностными эрозиями или трофическими язвами на задней поверхности лапки пораженной стороны. Вышеуказанные трофические расстройства у экспериментальных животных достигали максимума в поздние сроки наблюдения (через 2 недели после

травмы). У крыс контрольной группы эти изменения были более грубыми.

Для электронно-микроскопического исследования (ЭМИ) особенностей спинальных нейропластических изменений при аксонотомии биоматериал брали из поясничного отдела спинного мозга, который обрабатывали по стандартным методикам [3, 5] и фотографировали, полученные электронограммы сканировали и детально описывали.

**Результаты и их обсуждение.** Светооптически через месяц после компрессионно-ишемического повреждения седалищного нерва в СМ животных контрольной группы выявлялся умеренно выраженный клеточный глиоз и небольшое разрыхление нейропиля. Встречались единичные гиперхромные нейроны с плохо контурированным ядром. У животных, получавших холинальфосцерат и альфа-липоевую кислоту на светооптическом уровне изменения в ткани спинного мозга по сравнению с интактными животными на этом же сроке не определялись.

Через месяц после повреждения нерва у крыс контрольной группы в СМ при ЭМИ часто обнаруживали гиперхромные нейроны, цитоплазма которых была перегружена крупными плотными осмиофильными тельцами (лизосомами), липидами и измененными полисомами, собиравшимися в нетипичные скопления. Митохондрии встречались редко. Канальцы эндоплазматической сети (ЭПС) были либо расширены, либо разрушены. Ядра имели нетипичный рисунок хроматина, который образовывал в кариоплазме неравномерные скопления на некотором расстоянии от кариолеммы. Иногда был виден венчик из этих скоплений вокруг умеренно крупного, плотного ядрышка (рис. 1). Пространства между клетками, а также в нейропиле между волокнами были расширены, содержали обрывки органоидов, вероятно, из разрушенных безмиелиновых волокон.

В глиальных клетках при ЭМИ нередко находили значительные изменения в строении ядра и цитоплазмы. У астроцитов кариоплазма была иногда так уплотнена, что

по структуре напоминала кариоплазму олигодендроцитов. В других случаях их ядра были почти прозрачными, набухшими. В олигодендроцитах (ОДЦ) ядра, как правило, были уплотнены, резко и неравномерно осмиофильны, в цитоплазме, напротив, часто почти не было органоидов, а иногда она была совсем прозрачной (рис. 2). В некоторых ОДЦ встречались ядра с просветленной кариоплазмой, в которой хроматин образовывал очень грубые скопления вдоль кариолеммы, придавая ядру вид нитки бус. В их цитоплазме находились скопления полисом неправильной формы, слабо осмиофильные, набухшие канальцы ЭПС агранулярного вида и митохондрии с деформированными кристами. В единичных случаях ОДЦ подвергались некрозу.

Миелиновые волокна имели разнообразную структуру. В резко измененных волокнах отмечалось набухание миелиновых ламелл с потерей четкости их организации и их расслоением как периаксонально, так и по всей толще миелина. Встречались истончения и разрывы ламелл. Осевые цилиндры деструктурированы либо с уплотнением содержимого вследствие

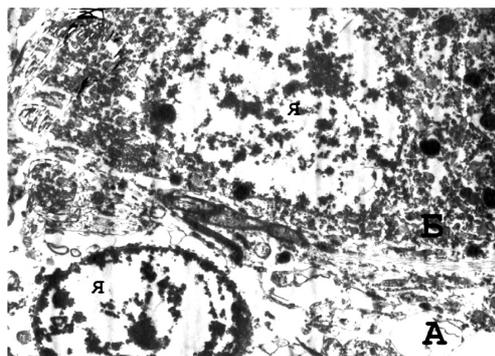


Рис. 1. Участок спинного мозга крысы из контрольной группы через месяц после аксонотомии. Нейроны с дистрофией цитоплазмы по «светлому» (А) и «темному» (Б) типу. В ядрах (Я) – глыбки гетерохроматина различных размеров и локализации. Ув. ×3000

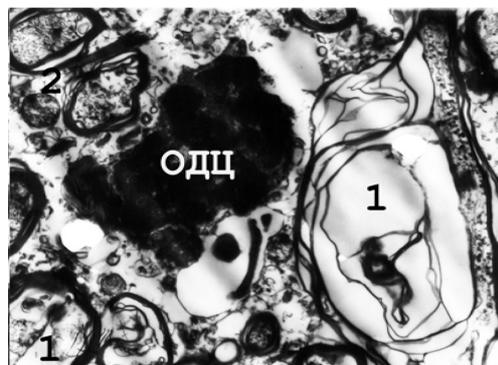
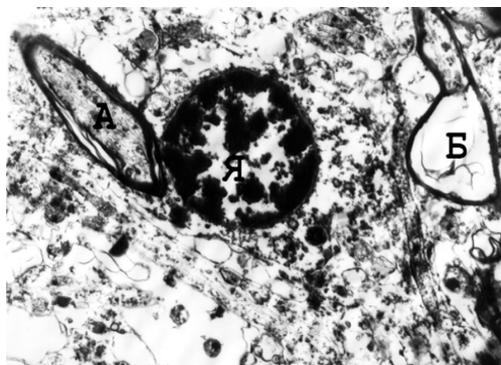


Рис. 2. Участки спинного мозга крысы из контрольной группы через месяц после аксонотомии. Слева: олигодендроцит с грубыми скоплениями гетерохроматина в ядре (Я) и умеренной дистрофией цитоплазмы. В миелиновых волокнах – умеренное расслоение миелина (А) и выраженная аксонопатия (Б). Справа: миелиновые волокна с выраженной аксонопатией и дегенерацией миелина (1), а также умеренно измененные (2). В центре снимка – погибший некротизированный олигодендроцит. Электронограммы. Ув. ×7000

его сжатия, либо с потерей содержимого в случае истончения и разрывов ламелл окружающего миелина. «Толстые» миелиновые волокна имели выраженные признаки аксонопатии, а иногда их осевые цилиндры состояли из двух частей: резко уплотненной и почти прозрачной, содержащей в себе измененные органоиды (митохондрии) и обрывки миелина (рис. 3). Осевые цилиндры безмиелиновых волокон почти всегда частично или целиком были обеднены органоидами и прозрачны.

Сосуды СМ нередко имели набухший эндотелий с многочисленными выростами на люминальной поверхности. Цитоплазма эндотелиоцитов содержала вакуолизированные митохондрии, потерявшие кристы, и расширенные канальцы ЭПС, а их кариоплазма имела типичную структуру. Базальная пластинка части сосудов имела размытое строение, но ненарушенные границы. В прилегающих к сосуду астроцитах ядра по рисунку хроматина были похожи на ядра ОДЦ, а цитоплазма содержала лишь слегка измененные канальцы гранулярной ЭПС.

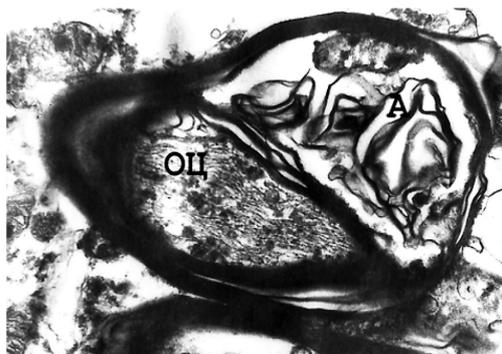


Рис. 3. Миелиновое волокно спинного мозга крысы из контрольной группы через месяц после аксонотомии с грубыми изменениями миелина в виде разволокнения ламелл (А) и плотным осевым цилиндром (ОЦ) с многочисленными мелкими осмиофильными включениями (лизосомами). Ув.  $\times 20000$

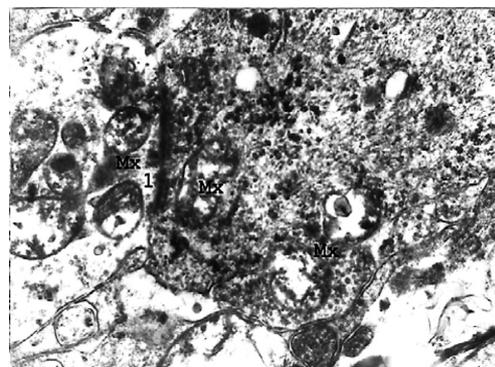
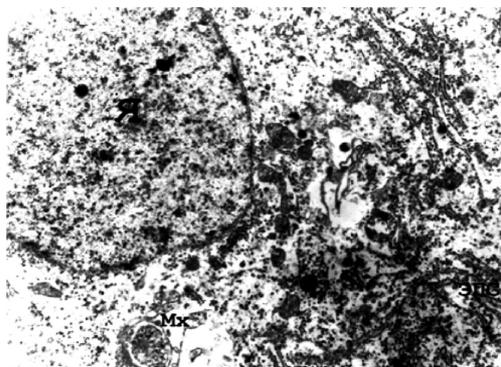


Рис. 4. Участок спинного мозга крысы из 1-й экспериментальной группы через месяц после аксонотомии. Слева: сегмент активного нейрона с большим количеством свободных рибосом и полисом в цитоплазме. Я – ядро, Мх – митохондрии. Ув.  $\times 5000$ . Справа: на теле нейрона – двухполюсный аксосоматический синапс (1) с типично организованным синаптокомплексом. Ув.  $\times 15000$ .

Через месяц после лечения альфа-липоевой кислотой в СМ экспериментальных животных редко встречались нормохромные нейроны с ядром типичного строения и небольшими изменениями в распределении хроматина. Органоиды цитоплазмы, в основном, имели типичную ультраструктуру, но в ней встречались и разреженные участки с низкой электронной плотностью (рис. 4).

Довольно часто встречались гиперхромные нейроны с ядрами почти правильной овальной формы и умеренно плотным хроматином, диффузно распределенным в кариоплазме, либо образующим небольшое количество гиперосмиофильных полиморфных скоплений гетерохроматина. Ядрышко было очень плотным, крупным, центрально расположенным, а цитоплазма неравномерно и высоко осмиофильна. Повышенная осмиофилия цитоплазмы обусловлена большим количеством рибосом и полисом, и, кроме того, большинство канальцев ЭПС было сплющено, а некоторые из них, напротив, сильно расширены, имели неправильную форму и довольно крупные размеры. Внутри расширенных канальцев ЭПС обнаруживались нитевидные образования, вероятно, фрагменты мембран. Комплекс Гольджи был развит слабо и иногда вакуолизирован. Митохондрии были мелкими, плотными с неразличимыми кристами. Встречалось умеренное количество лизосом неправильной формы. У некоторых нейронов цитоплазма была вакуолизированной вследствие наличия митохондрий с разрушенными кристами. Аксосоматические синапсы были значительно деформированы: синаптическая щель была уплотнена и гиперосмиофильна, а везикулы в пресинаптических терминалях агглютинированы.

Прилежащие к нейрону ОДЦ имели ядра типичного строения и вакуолизированную цитоплазму, обедненную органоидами. У части «трофических» ОДЦ, контактировавших с нейронами, обнаруживались признаки апоптоза. В кариоплазме ядер светлых ОДЦ видны крупные, полиморфные, резко осмиофильные скопления гетерохроматина, а цитоплазма нередко обеднена

органоидами и вакуолизирована. Встречалась пролиферация ОДЦ. Миелиновые волокна имели в целом сохраненные осевые цилиндры, содержавшие митохондрии крупных размеров с прозрачным матриксом и сильно расширенные каналцы ЭПС. Наблюдалась умеренно выраженная периаксональная дегенерация миелина с разволокнением ламелл и изменения миелина по типу набухания с повышением его осмиофильности и слипанием ламелл. Перехваты Ранвье имели неравномерную плотность: ближе к перехвату осевые цилиндры были почти прозрачными, а на некотором удалении от него содержали крупные осмиофильные включения. Насечки миелина также были изменены (рис. 5).

Сосуды СМ мозга имели либо прозрачный просвет, либо их просвет целиком был заполнен эритроцитами (капилляростаз). Эндотелиоциты не образовывали люминальных выростов, их цитоплазма содержала обычный набор органоедов и вакуолизированные митохондрии. Базальная пластинка была мало изменена. Ядра перикитов имели очень плотный рисунок хроматина, но структура их цитоплазмы не была нарушена и содержала полный набор органоедов.

В СМ экспериментальных животных 2-й группы через месяц после лечения холин-альфосцератом нейроны в целом почти не отличались от таковых у интактных животных. Среди них еще встречались гиперхромные нейроны в состоянии морфофункционального напряжения с ядрами, имевшими нечеткие границы и нетипичный рисунок хроматина и иногда содержащими крупные ядрышки, а само ядро часто сливалось с цитоплазмой (рис. 6). В светлых нейронах границы ядра имели изрезанный вид, что говорит об их высокой морфофункциональной активности. Хроматин обычного рисунка был распределен вдоль кариолеммы, а немногочисленные рыхлые скопления гетерохроматина – разбросаны в кариоплазме. В цитоплазме содержалось небольшое количество рибосом, вблизи ядра – полисом, а также органоеды с незначительно измененной структурой, в частности, митохондрии теряли часть своих крист. Канальцы ЭПС были сужены и окантованы рибосомами, или расширены и обеднены рибосомами, комплекс Гольджи был развит умеренно (рис. 6).

Олигодендроциты отличались полиморфизмом, но их структура соответствовала физиологической норме. Они имели типичное строение ядра и цитоплазмы, а миелиновые волокна – нормальное строение осевых цилиндров и миелина. В отдельных ОДЦ наблюдалась выраженная вакуолизация («блеббинг») цитоплазмы, а единичные клетки находились в состоянии апоптоза. Иногда ОДЦ располагались нетипично, в тесной близости с капиллярами. Миелиновые волокна имели сохраненные осевые цилиндры, содержавшие митохондрии и нейротрубочки обычного вида. В миелине иногда обнаруживали картины истончения либо уплотнения с потерей ламеллярного рисунка, а также картины незначительного разволокнения ламелл.

В области перехватов Ранвье осевые цилиндры были не изменены, насечки миелина сохранены. Однако и вблизи сохраненных осевых цилиндров в участках миелина встречались картины периаксональной дегенерации с истончением ламелл и образованием прозрачных петель либо щелей. В осевых цилиндрах безмиелиновых волокон наблюдался типичный набор органоедов, но среди нормальных каналцев ЭПС обнаруживались и резко вакуолизированные, либо заполненные рыхлым содержимым волокна. Синаптокомплексы встречались

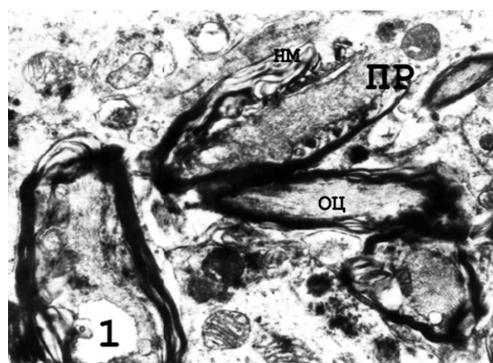


Рис. 5. Участок спинного мозга крысы из 1-й экспериментальной группы через месяц после аксонотомии. Некоторые из МВ (1) имеют отчетливые изменения осевых цилиндров и миелина. ПР – продольный срез перехвата Ранвье. Насечки миелина (НМ) просветлены. Ув. ×10000

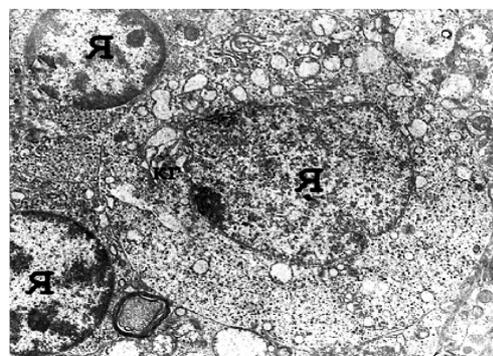
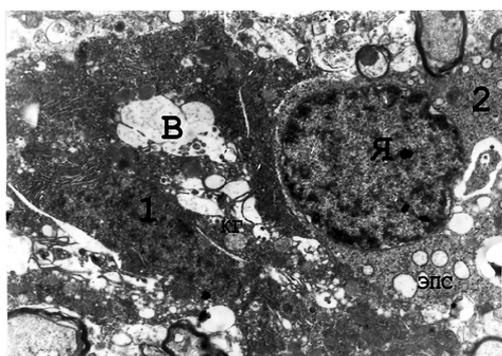


Рис. 6. Участки спинного мозга крысы из второй экспериментальной группы через месяц после аксонотомии. Слева: нейрон (Н) в состоянии высокой морфофункциональной активности с хорошо развитыми комплексом Гольджи (КГ) и гранулярной ЭПС. Справа: в контакте с нейроном два активных олигодендроцита (1). Я – ядра. Ув. ×4000

в активном и умеренно активном состоянии. В первом случае синаптические щели были оформлены типичным образом, содержали митохондрии и везикулы вблизи пресинаптической мембраны (рис. 7).

В просвете сосудов почти всегда обнаруживались эритроциты в тесном контакте с эндотелием (капилляростаз). Контакты между эндотелиоцитами – плотные (по типу замка) как у интактных животных. Базальная пластинка имела типичную умеренно плотную структуру. Астроциты, окружавшие сосуды, были обеднены органоидами либо умеренно осмиофильны и тогда их цитоплазма была заполнена бесструктурной массой из измененных органоидов.

В целом, состояние всех элементов СМ через месяц после повреждения нерва у животных, получавших лечение, более отчетливо улучшалось по морфологическим критериям после лечения холинальфосцератом по сравнению с альфа-липоевой кислотой. Это улучшение в наибольшей степени затрагивало морфологию нейронов, глиальных элементов, синапсов и нервных волокон. Почти в равной степени через месяц после лечения состояние миелиновых волокон и особенно их осевых цилиндров соответствовало физиологической норме. При этом структура миелина при лечении холинальфосцератом в большей степени схожа с таковой у интактных, чем у животных, леченных альфа-липоевой кислотой, у которых миелин и через месяц был умеренно изменен.

Структура сосудов и других составляющих гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в спинном мозге экспериментальных животных были ближе к таковым у интактных крыс после лечения альфа-липоевой кислотой в отличие от лечения холинальфосцератом. По своей структуре эндотелиоциты сосудов и прилежащие к ним астроциты почти не отличались от таковых у интактных животных. В отличие от альфа-липоевой кислоты после лечения холинальфосцератом даже через 1 месяц в состоянии ГЭБ наблюдались остаточные явления дистрофии как в клетках эндотелия сосудов, так и в окружающих их астроцитах. Они проявлялись, главным образом, в обеднении органоидами цитоплазмы эндотелиоцитов и астроцитов.

Полученные результаты подтверждают факт активного участия СМ в каскаде нейропластических реакций на травму нерва. Однако оценка значимости ретроградных изменений в формировании и развитии травматических невропатий до сих пор является камнем преткновения данной проблемы, поскольку нет единого толкования направленности этих процессов: являются ли нейропластические реакции результатом аксонального повреждения и разрыва взаимосвязей с органами-мишенями или индикатором активации функциональных систем ЦНС, направленным на восстановление поврежденного нейромоторного аппарата.

Очевидно, что в развитие ретроградных реактивных изменений нервной системы при травматической аксонотомии прослеживается определенная закономерность: повреждение нервных волокон вызывает изменения, возникающие одновременно в проксимальном отрезке аксона, в родительском нейроне и в других нейронах, находящихся с ним в синаптической связи [1, 3]. Причем ретроградные изменения могут распространяться выше «родительского» нейрона даже на контралатеральную сторону вследствие транссинаптических эффектов в связанных с ним нейронах.

Аксонотомия приводит к изменению структуры и функции чувствительной или двигательной «родительской» клетки (возникает изменение размера тела клетки, ядра и ядрышка, распыление нисслевских глыбок). Ассоциативные изменения включают отек клетки, фрагментацию аппарата Гольджи, вакуолизацию протоплазмы и смещение ядра к периферии клетки. Отек клетки наблюдается в течение первой недели после травмы и частично объясняется увеличением количества органических веществ в клетке. Впоследствии атрофические процессы в клетке уменьшают ее объем до 40% через 10 дней после аксонотомии [4, 9].

Конечным результатом внутриклеточных дегенеративных изменений может быть некроз нейрона, полное восстановление или резидуальный дефект, ограничивающий регенераторный потенциал данной

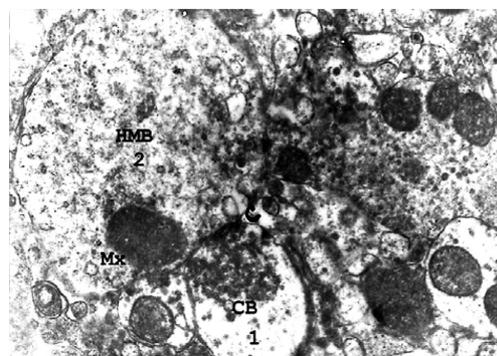
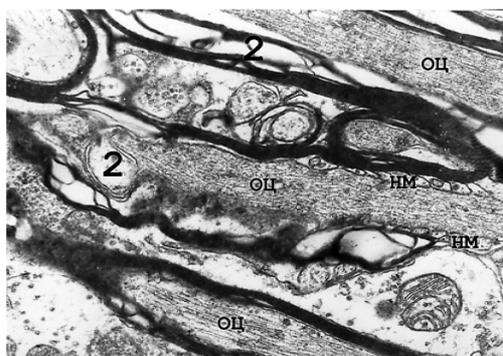


Рис. 7. Участки спинного мозга крысы из 2-й экспериментальной группы через месяц после аксонотомии. Слева: в центре – МВ с перехватом Ранвье (1). Аксоплазма и насечки миелина имеют типичную ультраструктуру. Периаксональная дегенерация миелина (2). Справа: аксондендритический синапс (С) в активном состоянии. 1 – аксон, 2 – дендрит, СВ – синаптические везикулы, Мх – митохондрии. Электронограммы. Ув. ×12000

структурной единицы нервной системы. Гистологический паттерн реактивных изменений «родительского» нейрона отражает нейрональные биохимические сдвиги, главной особенностью которых является хроматолизис, как наиболее чувствительный морфологический индикатор регрессивных изменений, наступающих в течение 24 ч после аксонотомии и достигающих максимума к 18 дню после травмы. Выравнивание уровня нуклеопротеинов наблюдается между 18 и 30 сутками после повреждения, при этом восстановительный процесс продолжается от 3 до 6 месяцев – в зависимости от степени выраженности ретроградных изменений [4, 8, 10].

Наряду с хроматолизисом обнаружено прогрессивное увеличение числа митохондрий, активности кислой фосфатазы, увеличение обмена креатинфосфата, уменьшение активности щелочной фосфатазы в течение первых нескольких дней после аксонотомии [8]. При этом хроматолизис развивается по-разному в различных нейронных ансамблях, а скорость хроматолизиса и восстановления нейронов подвержена модуляции. В частности, установлено, что нейроны дегенерируют более быстро и полно у молодых, чем у взрослых особей [8, 9]. Кроме того, обнаружено, что чем большая сила травмирующего воздействия приложена к аксону, тем более интенсивны ретроградные изменения, поэтому нами в качестве модели было избрано компрессионно-ишемическое повреждение нерва для более точного изучения возможностей фармакологической модуляции нейропластичности [2, 5]. Также установлено, что ретроградные нейрональные изменения тем больше, чем ближе к телу клетки произошло травма нервных волокон, что связано с количеством аксоплазмы, «ампутированной» от клетки и поэтому травму наносили на уровне нижней трети бедра животных для предупреждения возможности первичного посттравматического нейронального некроза [4, 11].

Количественная оценка числа нейронов, погибающих в результате невротомии, показала, что в спинальных ганглиях гибнет около 50% нейронов, в передних рогах от 6 до 83%, в то время как после компрессионного повреждения 85% выживают. Причем ретроградные изменения наиболее быстро и ярко протекают в чувствительных нейронах (особенно в малых клетках спинномозговых ганглиев), нежели в двигательных [4, 8]. Центральный эффект аксонотомии включает также появление реактивных нейроглиальных клеток в соответствующих сегментах СМ и формирование новых рецептивных полей за счет синаптической реорганизации нейрональных «ансамблей». Кроме этого, по данным других исследователей [6, 7], на значительном протяжении ЦНС наблюдается трансганглионарная дегенерация, причем наибольшие её проявления выявлены ипсилатерально в медиальной части I–IV пластинок на уровне заднего рога  $L_2$ – $L_6$ , а также в пучках Голля и Бурдаха как на стороне травмы, так и на противоположной. По данным аналогичного с нашим исследования L.B. Dahlin et al.

[9], компрессия нерва приводит к ярко выраженным расстройствам в чувствительных нейронах межпозвоноковых ганглиев в виде: а) изменений конфигурации тел нейронов; б) эксцентрического расположения и уменьшения объема ядра; в) дисперсии нисслевского вещества. Кроме того, локальная компрессия нерва повышает уязвимость ганглионарных нейронов к последующим сдавлениям в других участках нервного ствола. Отличительной особенностью морфологических изменений чувствительных нейронов является то, что они регрессируют в течение нескольких месяцев после компрессионной или компрессионно-ишемической травмы нерва, в то время как при перерезке нервного ствола реактивные изменения нейронов сохраняются на протяжении 1 года и более [8, 11]. При этом даже в случаях отсрочки регенерации в течение года, поясничные мотонейроны переживают аксонотомии и отсутствие трофической поддержки от органов-мишеней. Длительная выживаемость аксонотомизированных мотонейронов связана с реорганизацией источников трофической поддержки. Один источник – это цилиарный нейротрофический фактор, имеющийся в миелиновых оболочках проксимального отрезка аксона. Другой – нейротрофины в микроглиальных клетках, заполняющих и окружающих сому аксонотомизированных мотонейронов. Поэтому регенераторный потенциал «родительских» мотонейронов находится в состоянии готовности в срок от 2 до 15 дней при резаных повреждениях нервов и до нескольких месяцев – при тракционных и огнестрельных повреждениях [2, 10, 11].

Однако современный уровень знаний о молекулярных механизмах гибели нейронов явно недостаточен для понимания всех аспектов патогенеза травматических невропатий. Существенное влияние на развитие реактивных изменений нервной системы при травматических невропатиях оказывает ряд белков и пептидов, которые модулируют ретроградные изменения, обеспечивают их взаимодействие и интеграцию [2, 4]. Наиболее изученный из них – фактор роста нерва (ФРН) синтезируется в тканях-мишенях (мышцы, кожа и другие), леммоцитах, астроцитах, пирамидальных нейронах гиппокампа, нейронах коры и стриатума. ФРН осуществляет трофическую поддержку зрелых нейронов и модулирует процессы биосинтеза различных пептидов.

Более того основной материал, необходимый для регенерации нервных волокон, синтезируется в телах нервных клеток (в аксонах нет ни рибосом, ни эндоплазматического ретикула) и транспортируется нейротрубочками и элементами гладкого эндоплазматического ретикула. Активный пиноцитоз и быстрый аксональный транспорт информируют клетку о состоянии ее периферического сегмента. В результате «родительский» нейрон может модулировать процессы обмена и ускорять или прекращать рост поврежденного аксона, а также выделять вещества, необходимые для образования синаптических контактов. Целенаправленный и строго упо-

рядоченный рост аксонов к местам их назначения определяется генетической программой развития (гены, ответственные за спрутинг, пока не описаны), хотя некоторые авторы считают регенераторный спрутинг случайным процессом [10]. Параллельно регенерации аксонов происходит ремиелинизация осевых цилиндров, осуществляемая леммоцитами. Так, новый миелин обнаружен в зоне регенерации на 6–7-й день после компрессионных повреждений аксонов. Однако созревание аксонов продолжается вплоть до восстановления функциональных контактов с органами-мишенями [2, 6, 10].

Данное обстоятельство является основополагающим элементом для исследования возможностей фармакологической модуляции компенсаторно-восстановительных процессов при аксонотомиях различного генеза. Нами получены убедительные доказательства эффективности холин-альфосцерата и альфа-липоевой кислоты в модуляции ретроградных спинно-мозговых изменений при компрессионно-ишемической аксонотомии, что можно расценивать как нейропротекторное действие. Причем терапевтическая эффективность была выше у холин-альфосцерата, что согласуется с данными других авторов о повышении выживаемости нейронов при действии холинергических лекарственных средств [3].

**Заключение.** Ретроградные изменения нервной системы при травмах нервов, во-первых, являются компонентом дегенеративно-дистрофических изменений нервной системы, во-вторых, развиваются закономерно и взаимосвязано с периферическими дегенеративными процессами (валлеровской дегенерацией), в-третьих, модулируются холин-альфосцератом и альфа-липоевой кислотой. Все это позволяет интенсифицировать компенсаторно-восстановительные процессы при травматических невропатиях и тем самым ускорить выздоровление пострадавших.

## Литература

1. Акимов, Г.А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении травматических поражений нервных стволов конечностей (обзор) / Г.А. Акимов [и др.] // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. – 1989. – Т. 89. – Вып. 5. – С. 126–132.
2. Гехт, Б.М. Механизмы компенсаторной реиннервации при повреждениях аксонов периферических нервов (обзор) / Б.М. Гехт, С.С. Никитина // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1986. – Т. 86, № 2. – С. 294–300.
3. Гомазков, О.А. Современные концепции нейроцитопротекторной терапии О.А. Гомазков [и др.] // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. – 2011. – № 12 (2). – С. 58–63.
4. Живолупов, С.А. Травматические невропатии и плексопатии (патогенез, клиника, диагностика и лечение): автореф. дис... докт. мед. наук / С.А. Живолупов – СПб., 2000. – 43 с.
5. Завалишин, И.А. Гибель нейрона - кардинальная проблема неврологии и психиатрии И.А. Завалишин, М.Н. Захарова // Вестн. Росс. акад. мед. наук. – 1999. – № 1. – С. 28–33.
6. Рашидов, Н.А. Клинико-экспериментальная оценка эффективности некоторых видов консервативной терапии травматических невропатий (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... кандидата мед. наук / Н.А. Рашидов – СПб., 2001. – 24 с.
7. Aldskogius, H. Reaction of primary sensory neurons to peripheral nerve injury with particular emphasis on transganglionic changes / H. Aldskogius, J. Arvidsson, G. Grant // Brain res. rev. – 1985. – Vol. 10, № 1. – P. 27–46.
8. Arvidsson, G., Cell loss in lumbar dorsal root ganglia and transganglionic degeneration after sciatic nerve resection in the rat / G. Arvidsson, J. Ygge, G. Grant // Brain res. – 1986. – Vol. 373, № 2. – P. 15–21.
9. Dahlin, L. B., Morphological changes in nerve cell bodies by experimental graded nerve compression / L. B. Dahlin, C. Nordborg, G. Lundborg // Exp. neurol. – 1987. – Vol. 95, № 5. – P. 611–621.
10. Koliastos, V.E., Axotomy as an experimental model of neuronal injury and cell death / V.E. Koliastos, D.L. Price // Brain pathol. – 1996. – Vol. 6, № 4. – P. 447–465.
11. O, Neill, J.H., Adaptation of the myelin sheath during axonal atrophy / J.H. O, Neill, R.W. Gilliatt // Acta neuropathol. – 1987. – Vol. 74, № 1. – P. 62–66.

S.A. Zhivolupov, N.A. Rashidov, L.S. Onischenko, E.V. Yakovlev

### Retrograde changes in spinal cord of rats after acute compression-ischemic neuropathy of sciatic nerve

**Abstract.** Traumatic axonotomy induce complex post-injury reaction of nervous system. The neurohistological study of biomaterial taken from lumbar portion of rat's spinal cord after experimental compression-ischemic injury of sciatic nerve revealed definite retrograde changes that developed naturally interconnected with peripheral degenerative processes and were a component of posttraumatic ubiquitous neuroplastic conversion. The evaluation of significance of retrograde changes is the cornerstone of contemporary posttraumatic regeneration doctrine. Evidently, there is dependence between intensity of posttraumatic compensatory regenerative processes and relief of retrograde changes in nervous system. We have proved the effectiveness of choline alfoscerate and alpha-lipoic acid in modulation of retrograde cerebrospinal changes that could be appraised as neuroprotective action. According to our data choline alfoscerate had more manifested therapeutic effect. The results of our study proved possibility of intensifying of compensatory and reparative processes during traumatic neuropathies and thereby accelerating recovery of patients.

**Key words:** compression-ischemic injury, neuroplasticity, choline alfoscerate, alpha-lipoic acid, regeneration, spinal cord, motoneuron, lemmocyte, apoptosis.

Контактный телефон: 88125427297; e-mail: peroslava@yandex.ru