

С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов,
И.Н. Самарцев, Е.В. Яковлев

Современные представления о регенерации нервных волокон при травмах периферической нервной системы

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

Резюме. Установлено, что неудовлетворительные результаты лечения травматических невропатий и плексопатий и отсутствие точных знаний о закономерностях восстановления функции нервов после их повреждения определяют теоретическую и практическую актуальность проблемы механизмов восстановления нервного контроля за денервированными мышечными волокнами. Несмотря на то, что периферическая нервная система, в отличие от центральной, обладает большим регенераторным потенциалом, восстановление функций после повреждения нерва (особенно сплетения) может быть незначительным. Показано, что восстановление утраченных функций происходит за счет регенерации прерванных аксонов и их последующей ремиелинизации. Рост аксонов происходит по градиенту концентрации специфических химических факторов, вырабатываемых в органах-мишенях. Кроме того, установлена возможность модуляции регенераторного потенциала нервной системы. Выявлено, что травма периферических нервов стимулирует убиквитарные нейропластические изменения в нервной системе. У человека выделяют пять стадий развития денервационно-реиннервационного процесса. Выявление фактора (или факторов), вызывающего регенерацию, может открыть перспективу медикаментозного влияния на восстановление функций после денервации.

Ключевые слова: травматические невропатии и плексопатии, денервация, спрутинг, регенерация, нейропластичность.

Изучение закономерностей восстановления нервного контроля над денервированными мышцами имеет огромное теоретическое и практическое значение, поскольку позволяет расширить научные представления о нейропластичности и определить наиболее значимые факторы, необходимые для моделирования и успешного управления денервационно-реиннервационным процессом. Установлено, что восстановление утраченных функций при травматических невропатиях и плексопатиях происходит за счет регенерации (спрутинг) и ремиелинизации прерванных аксонов, завершающихся синаптогенезом с мышечными волокнами. Несмотря на то, что периферическая нервная система (ПНС), в отличие от центральной нервной системы (ЦНС), обладает большим регенераторным потенциалом, восстановление функций после повреждения нерва (особенно сплетения) может быть незначительным. Причем компрессионные невропатии и плексопатии при сохранности целостности невралных оболочек имеют более лучший прогноз, в то время как повреждения по типу невротмезиса – могут характеризоваться постоянным дефицитом функций [1–3].

При частичном повреждении ПНС на любом уровне восстановление исходного паттерна иннервации происходит за счет сохранившихся аксонов, причем последние начинают активно разрастаться и ветвиться («спрутинг»), давая многочисленные волокна, направляющиеся к денервированным мышечным волокнам или участкам кожи; таким образом при благоприятных

условиях происходит восстановление «собственной или первичной» иннервации [19–22].

Регенерация нервных волокон впервые была продемонстрирована Ехпег [1, 12, 13] на кроликах. Автор предположил, что часть денервированных мышечных волокон может получить нервный контроль от соседних интактных аксонов. Это сообщение долгое время оставалось незамеченным, пока факт развития компенсаторной иннервации при частичной хирургической денервации мышцы не был подтвержден van Harreveld, Edds и Small [28], Weiss и Edds [32, 33]. Они обнаружили, что восстановление силы частично денервированной мышцы наступает задолго до регенерации пересеченных аксонов потому, что мышечные волокна получают нервные окончания от соседних интактных аксонов. Причем регенерация нервных волокон включает закономерно разворачивающуюся сложную последовательность процессов, в ходе которых отросток нейрона активно взаимодействует с глиальными клетками на фоне реактивных изменений, обусловленных повреждением [9, 10, 22]. Спрутинг был описан также в центральной нервной системе [6–14, 23], симпатических ганглиях [15–17] и нервах кожи [18].

В связи с этим различают два вида спрутинга – коллатеральный и терминальный (регенераторный). Коллатеральный спрутинг (КС) – это ветвление аксонов в области перехватов Ранвье, в нескольких сотнях микрометров от немиелинизированного участка, а терминальный – ветвление или удлинение конечного

участка аксона [3, 23, 24]. Включение определенного паттерна спрутинга определяется патогенезом денервации: при ботулинической денервации ветвление наступает исключительно в зоне терминалей [24, 27], а при хирургической – выявлен как терминальный, так и коллатеральный спрутинг (на примере *m. peroneus* мышцы в 60 и 40% случаев соответственно).

Регенераторный спрутинг (РС) начинается только после ликвидации ретроградных изменений, вызванных аксонотомией, в «родительских» нейронах потому, что нуждается в продуктах деятельности протеин-производящего аппарата ядра. При этом даже в случаях отсрочки регенерации в течение одного года, поясничные мотонейроны переживают аксонотомию и отсутствие трофической поддержки от органов-мишеней, что связано 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 аксонотомизированные мотонейроны. Поэтому регенераторный потенциал родительских мотонейронов находится в активном состоянии от 2 до 15 дней при резаных повреждениях нервов и до нескольких месяцев (при тракционных и огнестрельных повреждениях) [24, 27, 29, 36, 39].

РС реализуется конусами роста – специализированными структурами, которые представляют собой груше- и булавовидные расширения терминалей нервных волокон (10 мкм на 5–8 мкм). Ультраструктура конуса роста отличается от аксона очень высокой концентрацией ряда органелл (микротрубочек, микрофиламентов, митохондрий, агранулярного ретикулула, лизосом и рибосом) и вакуолей, что является показателем активного пиноцитоза экзогенных белков. В основе навигации роста аксонов лежит процесс узнавания, который реализуется посредством избирательного адгезивного взаимодействия между конусами роста и окружающим их субстратом. Узнавание обеспечивают молекулы адгезии, которые встроены в плазмолемму ламеллоподий и филоподий и взаимодействуют с комплементарными молекулами (ламинин, фибронектин, коллаген, тенасцин и др.) во внеклеточном матриксе [8, 9, 11, 12, 18, 38]. Рост аксонов происходит по градиенту концентрации специфических химических факторов, вырабатываемых в органах-мишенях (например, ацетилхолина). Общепризнанной является концепция «меченых путей», которые образованы молекулярными метками (знаки навигации), закономерно распределёнными в потенциальном пространстве роста аксонов. По мере роста регенерирующий аксон последовательно считывает одну за другой метки, расположенные в межклеточном пространстве или на поверхности клеток и растёт в определенном направлении. За ним следуют отростки других аксонов, совокупность которых формирует нервные пучки. Примером клеток, направляющих рост аксонов, могут служить временно живущие нейроны Кахала – Ретциуса. Это обеспечивает фиксацию ко-

нуса роста на поверхности мишени в нужном месте и в нужное время. За первым аксоном, вступающим в связь с органом-мишенью (аксоном-пионером), устремляются другие, формируя в дальнейшем нервные пучки [4, 6, 7, 11, 27].

Основной материал, необходимый для РС, синтезируется в телах нервных клеток и транспортируется нейротрубочками и элементами гладкого эндоплазматического ретикулула. Активный пиноцитоз и быстрый аксональный транспорт информируют клетку о периферическом континууме. В результате родительский нейрон может модулировать процессы обмена и ускорять или прекращать рост поврежденного аксона, а также выделять вещества, необходимые для синаптогенеза. Целенаправленный и строго упорядоченный рост аксонов к местам их исходного расположения определяется генетической программой (гены, ответственные за спрутинг, пока не описаны), хотя некоторые авторы считают регенераторный спрутинг случайным процессом. Параллельно РС происходит ремиелинизация осевых цилиндров леммоцитами. Так, новый миелин обнаружен в зоне регенерации на 6–7-й день после компрессионных повреждений аксонов. Однако миелинизация аксонов продолжается вплоть до восстановления функциональных контактов с органами-мишенями [24, 26, 27, 30].

Вторым из наиболее изученных механизмов восстановления функций при травматических невропатиях и плексопатиях является КС – иннервация денервированных тканей из близлежащих интактных нервов или аксонов. Ветвление нервов – менее изученное явление, чем РС. Оно происходит и с двигательными, и с чувствительными нервными волокнами в ответ на денервацию соседних с ними участков тканей. В ряде работ показано, что при перерезке чувствительного нерва его территорию очень скоро занимают нервные волокна, растущие из прилежащих зон. Аналогичные процессы обнаружены при частичной денервации мышц: мышечные волокна иннервируются ответвлениями расположенных поблизости двигательных нервов причем ветвление двигательных нервов стимулируется продуктом, выделяемым дегенерирующими нервными волокнами (нейроклейтин). Оказалось, что радиус действия факторов ветвления, по крайней мере, в скелетных мышцах ограничен. Максимальное расстояние, достигаемое при разветвлении двигательных нервов, обычно составляет лишь несколько сот микрометров. Несмотря на значительное количество экспериментальных работ исследователи до сих пор не могут окончательно решить вопрос о том, как интактные нервные волокна «чувствуют», что рядом лежащие ткани денервируются [1, 24, 25, 27].

Ряд клинических и экспериментальных исследований подтверждают активное участие КС в восстановлении утраченных функции. КС начинается через 1–2 недели после повреждения нервов конечностей и продолжается в течение 6 недель, причем его можно интенсифицировать раздражением тканей ниже уровня повреждения (кожи, мышц, суставно-

связочного аппарата). Остаются неясными механизмы регуляции КС, хотя обнаружена перестройка спинального паттерна иннервации, который может быть ответственен за компенсаторные механизмы, в том числе за КС. После перерезки нерва независимо от вида шва (эпинеурального или фасцикулярного) обнаружено аномальное распространение тел клеток мотонейронов на травмированной стороне: многочисленные «маркированные» нейроны выявляются вне зоны нормального мотонейронного пула. Поэтому компенсаторные механизмы, приводящие к восстановлению неполностью реиннервированных мышц, могут маскировать наличие неполноценной мотонейронной активности, но они не могут одни быть основой достаточного восстановления. Однако соотношение роли регенераторного и коллатерального спрутинга в ликвидации травматического денервационного дефицита (восстановление «нейромоторного гомеостаза») невозможно установить на современном уровне медицинских технологий [1, 24, 25, 27, 36].

После частичной денервации мышцы спрутинг выявляется в очень ранние сроки: первые гистологические признаки обнаруживаются уже к 4–5-му дню после хирургической денервации [23, 25, 26], хотя сам спрутинг начинается, скорее всего, на субмикроскопическом уровне уже в 1-е сутки после денервации. Полнота компенсаторной реиннервации зависит от размеров мышцы и числа мышечных волокон, входящих на 1 аксон (двигательная единица). Так, после денервации передней большеберцовой мышцы кролика при развитии спрутинга на 1 аксон приходилось 30 мышечных волокон, в камбаловидной мышце – 60. В более крупных мышцах число мышечных волокон, входящих в состав двигательной единицы, значительно больше, что делает спрутинг менее эффективным [28, 29]. В патологических условиях на 1 аксон может приходиться в 5 раз больше волокон, чем в норме [23, 30].

У человека мониторировать паттерн и сроки развития компенсаторной реиннервации при различных патологических процессах позволяют электронейромиографические исследования [2, 32–35]. Установлено, что укрупнение двигательной единицы наблюдается через 7–10 дней после дебюта воспалительных невропатий и полиневропатий. При этом даже при благоприятных условиях полного восстановления функции мышцы не происходит, если число сохранившихся аксонов недостаточно [1, 13–15, 24, 25, 27]. Причем в норме мышца не воспринимает дополнительной иннервации. После имплантации в здоровую мышцу рядом лежащего нервного ствола растущие нервные волокна распространяются вдоль мышечных волокон, не образуя новых концевых пластинок [36]. Непосредственно после денервации эти «чужеродные» волокна немедленно формируют новый синапс. Новые нервно-мышечные контакты не могут образовываться в любой части мышечного волокна: терминали, возникшие в результате компенсаторной иннервации, устремляются в зоны расположения старых концевых

пластинок [20, 21, 24]. Восстанавливающиеся «собственные» волокна также имеют тропность к старым концевым пластинкам. Предпочтение зоны концевой пластинки любому другому месту на поверхности мышечного волокна для осуществления компенсаторной реиннервации определяется мышечной клеткой [4, 14, 24, 36]. Облучение денервированных миоцитов рентгеновскими лучами показало, что спрутинг происходит даже при разрушении саркоплазмы клеток [15, 17, 34], а электростимуляция мышц, в которых выявлялся КС, не приводит к его подавлению или предотвращению [24, 36].

Спрутинг может стимулироваться продуктами распада дегенерирующего аксона (жирные кислоты) или денервированного мышечного волокна, а также продуктами обмена пролиферирующего леммоцита, которые воздействуют на терминали и мембрану в области перехватов Ранвье [27, 28, 34, 36]. Наиболее вероятно, что для запуска спрутинга необходимо взаимодействие всех трех названных выше факторов. При частичной денервации мышц введением ботулинического токсина обнаружено, что интенсивность сигнала от денервированных мышечных волокон пропорциональна степени денервации, определяемой по величине снижения силы, развиваемой мышцей при прямой и непрямой стимуляции. Наибольшее число ветвящихся терминалей отмечено в области тех мышечных волокон, которые подверглись денервационной атрофии, однако реакция терминалей на денервацию обнаружена по всему поперечнику мышцы, что свидетельствует о генерализованной реакции сегментарного аппарата спинного мозга на поступающий из зоны денервации сигнал [1, 27, 42]. Причем увеличение количества холинорецепторов является маркером интенсивного спрутинга [24, 37]. Однако длительная электрическая стимуляция денервированной мышцы, обработанной ботулиническим токсином, приводит к уменьшению числа внесинаптических рецепторов и выраженности спрутинга. Это указывает на важную роль холинорецепторов в формировании спрутинга, но нельзя исключить другие факторы [1, 24, 25, 27]. Отсутствие КС в фармакологически парализованных мышцах может быть обусловлено различными причинами: 1) перинеуральные оболочки являются барьером для нейротрофических факторов, высвобождаемых мышцей (при невротмезисе этот барьер отсутствует); 2) быстро развивающийся РС подавляют развитие коллатерального спрутинга [24, 29].

Обнаружение спрутинга в интактных мышцах на контралатеральной денервации стороне предполагает существование центрального (спинального) механизма запуска спрутинга, что было показано на мышцах лягушки [23–25]. Формирование новых синапсов в интактной мышце происходит между 4-й и 8-й неделями после невротмезиса на противоположной стороне. Сокращение времени развития спрутинга на противоположной стороне зависит от уровня повреждения аксонов – при аксонотмезисе на расстоянии 5 мм от спинного мозга новые синапсы появляются

уже на 9-й день после денервации. Очевидно, запуск спрутинга на контралатеральной стороне осуществляется аксонотомированными мотонейронами, располагающимися в спинном мозге, за счет активации одноименных клеток противоположной стороны [40, 42], а при увеличении длины поврежденного аксона увеличивается время изменений, происходящих в аксонотомированных нейронах [17, 28].

Удаление денервированной мышцы и дегенерирующего аксона не только не угнетало спрутинг на противоположной стороне, но даже привело к его интенсивному увеличению [16, 22, 24, 25, 37]. Данное обстоятельство не отрицает роли денервированной мышцы и дегенерирующего аксона в модуляции контралатерального спрутинга, но в то же время отводит им второстепенную роль. Аппликация колхицина на один из двух нервов, иннервирующих одну мышцу крысы, привела к расширению зоны иннервации интактного нерва, что свидетельствовало о КС. Двойная иннервация мышечных волокон была подтверждена морфологически, что указывает на определенную независимость спрутинга от продуктов распада денервированных мышечных волокон и дегенерирующих аксонов [26].

Исследование спрутинга при травматических невротиях у людей выявило совпадение сроков и эффективности развития компенсации с экспериментальными данными [23, 27]. Для хронических поражений мотонейронов спинного мозга и аксонов ПНС (боковой амиотрофический склероз, спинальная амиотрофия) характерна определенная последовательность развития компенсаторных изменений в мышцах [11–16]. На самых ранних этапах денервации в мышечных биоптатах мозаично выявляются отдельные денервированные мышечные волокна, относящиеся преимущественно к быстрым волокнам. При прогрессировании процесса наблюдается увеличение количества атрофированных мышечных волокон, а также их группировка вплоть до пучковой атрофии вследствие гибели группы волокон, иннервированных ранее одним мотонейроном [22, 33]. Изучение периферических нервов при хронических заболеваниях мотонейронов у человека выявило изменение внутримышечных и субтерминальных нервных волокон на самых ранних стадиях заболевания; они постепенно теряли контакт с мышечным волокном и погибали. В более позднем периоде, наоборот, выявлялось огромное число ветвящихся нервных волокон, образующих тонкие окончания на денервированных мышечных волокнах [21, 34].

Нервно-мышечное соединение – это зона, в которой на сегодняшний день наиболее точно выявлены некоторые из компенсаторно-восстановительных механизмов. Ключевой структурой в восстановлении целостности нервных связей с мышечным аппаратом является базальная мембрана, расположенная между нервным окончанием и постсинаптической областью мышечного волокна. Базальная мембрана моторной бляшки обладает способностью регулиро-

вать специализированную дифференцировку постсинаптических участков мышечного волокна, а также определять точку окончания роста регенерирующих аксонов. В опытах на лягушках и крысах показано, что денервированные мышечные волокна образуют постсинаптические складки под теми участками базальной мембраны, которые соответствуют моторным бляшкам; а образование ацетилхолиновых рецепторов наблюдается в естественных местах их расположения. Следовательно, базальная мембрана моторной бляшки содержит всю необходимую информацию для навигации синаптогенеза регенерирующих нервных волокон [14, 16, 18, 25, 36].

Выявлено, что у лягушек для прекращения роста регенерирующих нервных окончаний и начала их цитологической дифференцировки наличия самого мышечного волокна не требуется. В результате облучения и последующего травмирования фрагментов мышц лягушки оставалась только пустая оболочка из базальной мембраны. Регенерация аксонов продолжалась до тех пор, пока они не достигали места расположения исходного нервно-мышечного соединения на базальной мембране мышечного волокна. Далее аксоны переставали расти, но образовывали скопления синаптических пузырьков в зонах, где нервные окончания контактировали с соответствующими участками синаптической базальной мембраны. Итак, синаптическая мембрана имеет определенные уникальные свойства, которые моделируют как прекращение роста регенерирующих нервных волокон, так и дифференцировку пре- и постсинаптических структур [5, 8, 9, 14, 18, 25].

Исследования на млекопитающих показали, что присутствие исходных моторных бляшек не является совершенно необходимым для образования нервно-мышечных соединений при регенерации, так как моторные бляшки могут образовываться заново в эктопических местах. Тем не менее, регенерирующие нервные волокна проявляют «предпочтение» к исходным моторным бляшкам при их наличии [13, 15, 21].

Исследование действия нейротоксинов у больных и в эксперименте на животных позволило установить, что спрутинг может заканчиваться формированием неполноценного нервно-мышечного контакта. Бескладочные синапсы обнаружены при ботулизме, столбняке, некоторых формах миастенических синдромов [18]. Однако в наиболее яркой форме неэффективность спрутинга проявляется при наследственном заболевании двигательных концевых пластинок у мышей [19].

Таким образом, спрутинг является основным компенсаторно-восстановительным механизмом при развитии денервационного синдрома в тканях. Но восстановление функции денервированной мышцы за счет спрутинга не является окончательным. Если пораженный нерв способен регенерировать, его прорастающие аксоны могут реиннервировать мышечные волокна, несмотря на то, что они уже на-

ходятся под нервным контролем соседних аксонов. После перерезки одного из двух корешков, иннервирующих малоберцовую мышцу мыши, через 2–3 недели наблюдается прорастание перерезанных аксонов с параллельным уменьшением размеров двигательных единиц, ранее увеличенных за счет КС. При этом даже после полного восстановления функции мышцы уже за счет регенерированных аксонов увеличенные двигательные единицы сохраняются длительное время. Возможность существования двойной иннервации мышечных волокон отмечена рядом авторов [20, 22].

Brown et al. [13], S. Raimondo et al. [30] обнаружили двойную иннервацию в 10% случаев после восстановления функции травмированного нерва. Взаимоотношения между регенерирующими из различных источников аксонами достаточно сложные. H. Milesi [25] выявил первые изменения, связанные с подавлением КС, на пресинаптическом уровне: медленное уменьшение количества высвобождаемого медиатора при отсутствии нарушения его синтеза и упаковки в везикулы; сморщивание терминалей; уменьшение каналов для выхода медиатора. Конкурентное взаимодействие синапсов возможно на расстоянии не более 1 мм в зависимости от площади, занимаемой в области концевой пластинки каждым из синапсов. Синапсы, возникшие в результате КС, занимают далеко не всю концевую пластинку, что, возможно, и не препятствует реиннервации.

В настоящее время, несмотря на интенсивное изучение этой проблемы, механизм подавления КС регенерирующими «родительскими» аксонами остается неясным. Клинические наблюдения за динамикой патологического процесса при доброкачественно протекающих заболеваниях свидетельствуют о возможности восстановления нормальных размеров ДЕ после их увеличения в период компенсаторной реиннервации. Так, нормализация потенциалов действия ДЕ наблюдалась на фоне нормализации функции мышцы при компрессионно-ишемических невропатиях, что предполагает наличие фазы множественной иннервации мышечных волокон [36, 37].

Однако прежде, чем поврежденный аксон начинает регенерировать, его отрезок, непосредственно прилежащий к месту повреждения, проходит короткий период дегенерации. Источником большей части новой аксоплазмы в регенерирующих нервных волокнах является, вероятно, аксоплазматический ток. В исследованиях на млекопитающих убедительно показано, что средняя скорость удлинения регенерирующих аксонов равна 1–2 мм в день [1, 4, 11, 25].

В течение первой недели после аксонотомии развивается восходящая дегенерация проксимальной части аксона, на конце которой формируется ретроакционная колба. Миелиновая оболочка в области повреждения распадается, тело нейрона набухает, ядро смещается к периферии, хроматофильная субстанция растворяется (тигролиз). В дистальной части волокна после его перерезки отмечается нисходящая

дегенерация с полным разрушением аксона, распадом миелина и последующим фагоцитозом детрита макрофагами и глией [10, 17, 23].

Ретроградные изменения более интенсивны в случае разрыва аксонов, нежели перерезки или сдавления. Также установлено, что ретроградные нейрональные изменения тем больше, чем ближе к телу клетки произошла травма нервных волокон, что связано с количеством аксоплазмы, «ампутированной» от клетки. Количественная оценка числа нейронов, погибающих в результате невротомии, показала, что в спинальных ганглиях гибнет около 50% нейронов, в передних рогах от 6 до 83%. По данным D.A. Tonge, J.P. Golding [38], 75% нейронов погибают после невротомии и 85% выживают после компрессионного повреждения лицевого и подъязычного нервов. Отмечено, что ретроградные изменения наиболее быстро и сильно протекают в чувствительных нейронах, нежели в двигательных, особенно в малых клетках спинномозговых ганглиев. При этом не указывается вид гибели нейронов: программированная (апоптоз) или патологическая клеточная смерть (некроз), хотя прекращение жизнедеятельности при апоптозе и некрозе имеет морфологические различия. Современный уровень знаний о молекулярных механизмах гибели нейрона явно недостаточен для понимания всех аспектов патогенеза травматических невропатий и плексопатий. Однако весьма вероятно, что в повреждении нейронов при травмах нервов и сплетений принимают участие два стандартных механизма – окислительный стресс и эксайтотоксичность, запускающие развитие некроза или апоптоза. Существенное влияние на течение реактивных изменений в нервной системе при травматических невропатиях и плексопатиях оказывают ряд белков и пептидов, которые модулируют ретроградные изменения, обеспечивают их взаимодействие и интеграцию. 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 [41]. ФРН осуществляет трофическую поддержку зрелых нейронов и модулирует процессы биосинтеза различных пептидов. Ретроградные изменения могут распространяться выше «родительского» нейрона даже на контралатеральную сторону вследствие транссинаптических эффектов в связанных с ним нейронах [10, 17, 23, 25, 33, 37].

M. Tohill, G. Terenghi [39] считают, что центральный эффект невротомии включает также появление реактивных нейроглиальных клеток в соответствующих сегментах спинного мозга и формирование новых рецептивных полей за счет синаптической реорганизации нейронных «ансамблей». Кроме этого, трансганглионарная дегенерация наблюдается на значительном протяжении ЦНС, но наиболее в медиальной части I–IV пластинок ипсилатерально на уровне заднего рога L2–L6, а также в пучках Голля и Бурдаха как на стороне травмы, так и на противоположной. Гибель чувствительных нейронов и трансганглио-

нарная дегенерация может быть общим феноменом, отражающим существенную перестройку афферентного звена локомоторной системы. Электрофизиологически центральные эффекты перерезки нерва проявляются в снижении вызванных потенциалов соответствующих задних корешков на поврежденной и интактной стороне, а также в уменьшении амплитуды вызванных потенциалов спинного мозга и вызванных потенциалов головного мозга в ответ на стимуляцию проксимального отрезка нервного ствола [10, 32, 33, 34].

При разных степенях поражений ПНС ретроградные изменения имеют свои особенности. Так, компрессия нерва приводит к ярко выраженным расстройствам в чувствительных нейронах межпозвоночных 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. Морфологические изменения чувствительных нейронов 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 года и более.

Через 4–6 недель структура и функции аксонотомированного нейрона частично восстанавливаются, от ретракционной колбы дистально начинают отрастать тонкие веточки (конусы роста). Жизнеспособность нейрона после перерезки его аксона или дендритов зависит от уровня травмы: если повреждены дистальные отделы отростка, то нейрон способен «пережить» травму и восстановить аксон или дендриты и их терминальные чувствительные окончания; если повреждение происходит вблизи перикариона, нейрон обычно погибает (по типу апоптоза) [10, 32, 33, 34, 36].

В случае повреждении аксона центральный отрезок (связанный с перикарионом) и периферический отрезок (дистальнее места повреждения) претерпевают разные изменения. Нервные волокна дегенерируют на небольшом протяжении центрального отрезка (восходящая аксонопатия). На всем протяжении периферического отрезка развивается Валлеровская дегенерация, которая проявляется разрушением осевых цилиндров, их фрагментацией и распадом миелина. Фрагменты осевых цилиндров и миелина фагоцитируются преимущественно макрофагами и частично леммоцитами, формирующими бунгнеровские ленты – цепочки леммоцитов, которые служат направляющими путями для регенерирующих аксонов из центрального отрезка [10, 22].

В период после травмы аксона функции перикариона соответствующего нейрона существенно угнетены, возникающий тигролиз отражает прекращение синтеза белка. Аксональный транспорт, обеспечивающий регенерацию аксонов, возобновляется в центральном отрезке поврежденного нерва к 3-м суткам

и полностью восстанавливается через две недели после травмы. Начальная скорость роста регенерирующих аксонов составляет примерно 0,25 мм в сутки, а после прохождения зоны травмы увеличивается до 3–4 мм в сутки. В промежутке между центральным и периферическим отрезками прерванного нерва неизбежно образуется соединительнотканый рубец, вследствие чего беспорядочно разрастающиеся регенерирующие аксоны образуют ампутированную неврому, которая препятствует дальнейшей регенерации [1, 10, 30, 31].

Конус роста перемещается по поверхности леммоцитов бунгнеровских лент, отслаивая покрывающую их базальную мембрану. Выделяемые леммоцитами нейротрофические факторы поглощаются аксоном и ретроградно транспортируются в перикарион. Здесь эти факторы стимулируют синтез белка и поддерживают его на высоком уровне. Итак, ключевая роль в процессе регенерации аксонов периферического нерва принадлежит леммоцитам. Их участие в регенерации нервных волокон реализуется по нескольким направлениям: 1) синтез, по крайней мере, трех нейротрофических факторов – ФРН, мозгового нейротрофического фактора (МНФ) и цилиарного нейротрофического фактора (ЦНФ); 2) реэкспрессия рецепторов к определенным нейротрофинам; 3) синтез молекул адгезии клеток; 4) синтез компонентов базальной мембраны. Вещества, синтезируемые леммоцитами, захватываются аксоном, ретроградно транспортируются в перикарион, где стимулируют метаболизм нейрона и поддерживают его выживание. В целом инициирующими факторами регенерации являются ростовые факторы, в частности ФРН, мозговой ростовой фактор (МРФ), нейротрофины – 3–5, выделяющиеся как поврежденными нейронами, так и клетками макроглии, в особенности астроцитами в ЦНС и леммоцитами в ПНС. В определении направления роста отростков большое значение имеют МКА, связанные с плазмолеммой клеток, и растворимые факторы семейства нетринов (нетрин-1 и 2) и семейства коллапсинов/семафорина. Эти модуляторы позволяют отросткам нейронов (особенно аксонам) расти в необходимом направлении и восстанавливать утраченные связи [10, 32–34, 36, 38, 43].

В то же время чувствительные нейроны спинальных ганглиев вырабатывают митоген (трансформирующий фактор роста В1 – TGFB1) для леммоцитов, модулирующий их ответ на повреждение нерва и стимулирующий регенерацию аксонов в ПНС. TGFB1 является мощным аутокринным стимулятором пролиферации леммоцитов и ингибитором миелинизации. Этот фактор усиливает стимулирующее влияние леммоцитов на рост аксона, а также стимулирует экспрессию митохондриальной рибонуклеиновой кислоты коллагена IV типа – компонента внеклеточной матрикса, который активизирует рост аксонов и связан с процессом миелинизации. Наконец, TGFB1 за счет активации макрофагов и увеличения секреции ими цитокинов, например интерлейкина-1 (IL-1), не только

интенсифицирует фагоцитоз фрагментов миелина, но и оказывает стимулирующее влияние на пролиферацию леммоцитов. Секретируемый макрофагами и IL-1 повышает синтез и секрецию леммоцитами ФРН [8, 29, 35, 38].

Несмотря на длительное отсутствие контакта с аксоном леммоциты сохраняют способность реагировать пролиферацией на митогенный сигнал из аксона. Однако интенсивность пролиферативного ответа леммоцитов со временем убывает, что может объяснить снижение эффективности операций на периферическом нерве по мере увеличения срока между травмой и операцией. При Валлеровской дегенерации в леммоцитах уменьшается экспрессия генов, ответственных за синтез белков миелина, например белка периферического миелина Po, и усиливается экспрессия генов, кодирующих синтез низкоаффинного рецептора ФРН (белок p75), глиального фибриллярного кислого белка LNGFR и молекулы адгезии нейронов (NCAM). Экспериментально установлено, что причиной начала синтеза LNGFR в леммоцитах при повреждении нерва служат факторы, связанные с процессом острой демиелинизации, но не сам факт дезинтеграции аксона [16, 18, 29, 33, 34].

Также, в леммоцитах поврежденного нерва увеличивается экспрессия низкоаффинного рецептора ФРН (белок p75, LNGFR), NCAM, рецепторов трийодтиронина и других молекул. Уровень экспрессии LNGFR в леммоцитах дистальной части поврежденного нерва возрастает в два раза к 7-м суткам после травмы. Выделяемый леммоцитами NGF связывается со своими низкоаффинными рецепторами в мембране тех же клеток, а затем «подается» аксону, взаимодействуя с высокоаффинными рецепторами (trkA), встроенными в аксолему. Воздействие NGF на леммоциты через LNGFR активирует в них экспрессию молекул адгезии L1. Белок, связанный с ростом (GAP-43), активирует G-белок, важный компонент мембраны конуса роста. При перерезке нерва GAP-43 в аксонах исчезает и появляется в леммоцитах. Существует предположение о том, что экспрессия GAP-43 в леммоцитах контролируется контактом с аксоном [13, 17, 27, 31].

Трансплантационные вставки, содержащие жизнеспособные леммоциты, являются перспективными для ускорения регенерации аксонов периферического нерва, особенно при наличии диастаза. Главной проблемой, возникающей в результате манипуляций *in vitro*, является утрата леммоцитами способности к миелинизации. Однако ауто трансплантат нерва оказывается наиболее эффективным по сравнению с любым из вариантов искусственного нервного трансплантата, содержащего клетки ЦНС поскольку отростки нейронов ЦНС практически не регенерируют (на ранних стадиях развития млекопитающих центральные нейроны утрачивают способность к регенерации). Это связано со следующими факторами: 1) отсутствие нейрогенеза во взрослом организме; 2) наличие ингибирующих медиаторов, примером может служить миелин-ассоциированный глико-

протеин, тормозящий рост аксонов; 3) отсутствие нейротрофических факторов в микроокружении нейронов и их отростков. Тем не менее, нейроны ЦНС могут регенерировать при обеспечении необходимого микроокружения (леммоциты, нейротрофические факторы). Эффективная регенерация нейронов в ЦНС включает те же компоненты, что и в ПНС: выживание нейронов после аксотомии, рост и ветвление аксонов, восстановление синаптических связей (реиннервация клеток-мишеней) [11, 14, 23, 33, 35, 38].

Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о важности микроокружения для управления ростом нервных волокон. Показано, что удлинение нервных волокон в условиях тканевой культуры ориентировано по линиям напряжений или направляется другими, физическими влияниями. В клинической медицине общеизвестно, что лучше всего нервы регенерируют вдоль опустевших оболочек дегенерировавших нервных волокон. Также хорошо известно, что регенерирующие нервные волокна могут врастать в неверно выбранные оболочки из леммоцитов и устанавливать связи с несоответствующими им органами-мишенями (например чувствительные нервные окончания проникают в мышцу) [6, 12, 16, 25, 32, 34].

Микроокружение, в котором регенерируют нервные волокна, в основном представляет собой межклеточный матрикс. Из исследований роста эмбриональных нервов очевидно, что существует специфическое сродство между конусом роста нервного отростка и определенными компонентами межклеточного матрикса. Сходные взаимоотношения происходят также между регенерирующими аксонами и окружающей их средой. Пока не установлено, одинаковы ли субстраты, предпочтительные для роста эмбриональных и регенерирующих нервных волокон. Растущие аксоны реагируют также на различия в электрических параметрах окружающей их среды: они растут преимущественно в сторону катода [2, 11, 19, 23, 30, 37].

С появлением новых методик, в особенности моноклональных антител, открыто много новых фактов о взаимодействии нервной системы и ее органов-мишеней. В частности, между определенными нервными волокнами (или телами соответствующих нейронов) и компонентами иннервируемых ими структур существует антигенное сходство. Поэтому определенные черты, содействующие восстановлению иннервации после травмы во взрослом организме, могут на самом деле закладываться в период эмбрионального развития, а восстановление целостности нервных связей, без сомнения, один из самых эффективных процессов адаптации. Тем более, что способность нейронов к арборизации (ветвлению) своих отростков (дендритов и терминальных ветвлений аксонов) очень высока. Это позволяет компенсировать гибель погибающих нервных клеток и длительное время поддерживать выполнение многих, даже высших, функций нервной системы [1, 6, 14, 21, 31, 36].

Анализ приведенных результатов показывает боль-

шое практическое и теоретическое значение изучения механизмов восстановления утраченной функции за счет компенсаторной реиннервации (спрутинга). Выявление фактора (или факторов), вызывающего спрутинг, может открыть возможность медикаментозного влияния на восстановление функции после денервации. Электромиографическим признаком компенсаторной реиннервации является увеличение длительности потенциалов действия двигательных единиц при исследовании мышц иглольчатыми электродами. Обследование больных в динамике позволило выделить пять стадий развития денервационно-реиннервационного процесса у человека [28]. Это также свидетельствует о перспективности данного направления исследований и о возможности изучения тонких процессов восстановления нервного контроля патофизиологическими методами. Также установлено, что регенераторный потенциал нервной системы поддается модуляции, например, увеличивается после патогенетического лечения [1–3].

Тем не менее, на сегодняшний день многие аспекты развития денервационно-реиннервационного процесса при травматических невропатиях и плексопатиях остаются дискуссионными. Так, не определена иерархия центральных механизмов контроля восстановительных и компенсаторных реакций организма. Кроме этого, очевидна необходимость поиска методов модуляции регенераторных возможностей нервной системы.

Литература

- Акимов, Г.А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении травматических поражений нервных стволов конечностей (Обзор) / Г.А. Акимов [и др.] // Журн. невропат. и псих. им. С.С. Корсакова. – 1989. – Т. 89, вып. 5. – С. 126–132.
- Бахарев, В.Д. Восстановительное лечение больных с травматическими поражениями периферической нервной системы и некоторые пути его совершенствования / В.Д. Бахарев [и др.] // Тез. докл. науч. конф. «Реабилитация больных нервно-психическими заболеваниями и алкоголизмом» – Л., 1986. – С. 163–165.
- Гехт, Б.М. Механизмы компенсаторной реиннервации при повреждении аксонов периферических нервов (обзор) / Б.М. Гехт, С.С. Никитина // Журн. невропат. и псих. им. С.С. Корсакова. – 1986. – Т. 86, № 2. – С. 294–300.
- Григорович, К.А. Хирургическое лечение повреждений нервов / К.А. Григорович – Л.: Медицина, 1981. – 304 с.
- Джиллиатт, Р.У., Харрисон М.Дж. Сдавление и ущемление нерва / Р.У. Джиллиатт, М.Дж. Харрисон // Заболевания периферической нервной системы: пер. с англ. – М., 1987. – С. 297–347.
- Дойников, Б.С. Регенерация нервных стволов после огнестрельных ранений / Б.С. Дойников // Опыт Советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. – М., 1952. – Т. 20. – С. 68–82.
- Живолупов, С.А. Травматические невропатии и плексопатии / С.А. Живолупов // Боевая травма нервной системы в условиях современных войн: Тез. докл. и матер. науч.-практ. конф. – М.: ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко, 2002. – С. 25–57.
- Жулев, Н.М. Клинико-патогенетическая диагностика и лечение компрессионных невропатий / Н.М. Жулев // Избранные вопросы клинической неврологии. – СПб., 1999. – С. 94–95.
- Крыжановский, Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. Руководство / Г.Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 1997. – 352 с.
- Лобзин, В.С. Травмы нервов. / В.С. Лобзин, В.Б. Ласков, Н.М. Жулев. – Воронеж: изд. Воронежского университета, 1989. – 190 с.
- Bampton, E.T. Effects of Schwann cell secreted factors on PC 12 cell neuritogenesis and survival / E.T. Bampton, J.S. Taylor // J. neurobiol. – 2005. – № 63. – P. 29–48.
- Beazley, W.C. Results of nerve grafting in severe soft tissue injuries / W.C. Beazley, M.A. Milek, B.H. Reiss // Clin orthop relat res. – 1984. – № 188. – P. 208–212.
- Brown, R.E. The use of cultured Schwann cells in nerve repair in a rabbit hind-limb model / R.E. Brown [et al.] // J. reconstr. microsurg. – 1996. – № 12. – P. 149–152.
- Bryan, D.J. Enhanced peripheral nerve regeneration through a poled bioresorbable poly (lactic-coglycolic acid) guidance channel / D.J. Bryan [et al.] // J. neural. Eng. – 2004. – № 1. – P. 91–98.
- Ciardelli, G. Materials for peripheral nerve regeneration / G. Ciardelli, V. Chiono // Macromol. biosci. – 2006. – № 6. – P. 13–26.
- Evans, G.R. Peripheral nerve injury: a review and approach to tissue engineered constructs / G.R. Evans // Anat. rec. – 2001. – № 263. – P. 396–404.
- Evans, G.R. Bioactive poly (L-lactic acid) conduits seeded with Schwann cells for peripheral nerve regeneration / G.R. Evans // Biomaterials. – 2002. – № 23. – P. 841–848.
- Fu, S.Y. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration / S.Y. Fu, T. Gordon // Mol. neurobiol. – 1997. – № 14. – P. 67–116.
- Heine, W. Transplanted neural stem cells promote axonal regeneration through chronically denervated peripheral nerves / W. Heine [et al.] // Exp. neurol. – 2004. – № 189. – P. 231–240.
- Knight, M. Tissue engineering: progress and challenges / M. Knight, G.R. Evans // Plast. reconstr. surg. – 2004. – № 114. – P. 26–37.
- Lee, A.C. Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration / A.C. Lee [et al.] // Exp. neurol. – 2003. – № 184. – P. 295–303.
- Levi, A.D. The functional characteristics of Schwann cells cultured from human peripheral nerve after transplantation into a gap within the rat sciatic nerve / A.D. Levi [et al.] // J. neurosci. – 1994. – № 14. – P. 1309–1319.
- Madison, R.D. Increased rate of peripheral nerve regeneration using bioresorbable nerve guides and a laminin-containing gel / R.D., Madison, C.F. Da Silva, P. Dikkes // Exp. neurol. – 1985. – № 88. – P. 767–772.
- Martini, R. Expression and functional roles of neural cell surface molecules and extracellular matrix components during development and regeneration of peripheral nerve / R. Martini // J. neurocytol. – 1994. – № 23. – P. 11–28.
- Millesi, H. Peripheral nerve surgery today: turning point or continuous development? / H. Millesi // J. hand surg. [Br]. – 1990. – № 15 – P. 28.
- Millesi, H. Progress in peripheral nerve reconstruction / H. Millesi // World j. surg. – 1990. – № 14. – P. 733–747.
- Murakami, T. Transplanted neuronal progenitor cells in a peripheral nerve gap promote nerve repair / T. Murakami [et al.] // Brain res. – 2003. – № 974. – P. 17–24.
- Myckatyn, T. Stem cell transplantation and other novel techniques for promoting recovery from spinal cord injury / T. Myckatyn, S.E. MacKinnon, J.W. McDonald // Transpl. immunol. – 2004. – № 12. – P. 343–358.
- Otto, D. Pharmacological effects of nerve growth factor and fibroblast growth factor applied to the transected sciatic nerve on neuron death in adult dorsal root ganglia / D. Otto, K. Unsicker, C. Grothe // Neurosci. lett. – 1987. – № 83. – P. 156–160.
- Raimondo, S. Schwann cell behavior after nerve repair by means of tissue-engineered muscle-vein combined guides /

- S. Raimondo [et al.] // J. comp. neurol. – 2005. – № 489. – P. 249–259.
31. Rath, E.M. Impaired peripheral nerve regeneration in a mutant strain of mice with a Schwann cell defect / E.M. Rath [et al.] // J. neurosci. – 1995. – № 15. – P. 7228–7237.
32. Rich, K.M. Nerve growth factor protects adult sensory neurons from cell death and atrophy caused by nerve injury / K.M. Rich [et al.] // J. neurocytol. – 1987. – № 16. – P. 261–268.
33. Stoll, G. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: From Augustun Waller's observations to neuroinflammation / G. Stoll, S. Jander, R.R. Myers // JPNS. – 2002. – № 7. – P. 13–18.
34. Sobol, J.B. Effects of delaying FK506 administration on neuroregeneration in a rodent model / J.B. Sobol [et al.] // J. reconstr. microsurg. – 2003. – № 19. – P. 113–118.
35. Sterne, G.D. Neurotrophin-3 delivered locally via fibronectin mats enhances peripheral nerve regeneration / G.D. Sterne // Eur. j. neurosci. – 1997. – № 9. – P. 1388–1396.
36. Sjoberg, J. Insulin-like growth factor (IGF-I) as a stimulator of regeneration in the freeze-injured rat sciatic nerve / J. Sjoberg, M. Kanje // Brain res. – 1989. – № 485. – P. 102–108.
37. Terenghi, G. Peripheral nerve injury and regeneration / G. Terenghi // Histol. Hlstopathol. – 1995. – № 10. – P. 709–718.
38. Tonge, D.A., Golding J.P. Regeneration and repair of the peripheral nervous system / D.A. Tonge, J.P. Golding // Semin. neurosci. – 1993. – № 5. – P. 385–390.
39. Tohill, M. Stem cell plasticity and therapy for injuries of the peripheral nervous system / M. Tohill, G. Terenghi // Biotechnol. appl. biochem. – 2004. – № 40. – P. 17–24.
40. De Vries, G.H. Schwann cell proliferation / G.H. De Vries // Peripheral neuropathy. – Philadelphia: W.B. Saunders. – 1993. – P. 290–298.
41. Williams, L.R. Spatial-temporal progress of peripheral nerve regeneration within a silicone chamber: parameters for a bioassay / L.R. Williams, F.M. Longo H.C. Powell // J. comp. neurol. – 1983. – № 218. – P. 460–470.
42. Williams, L.R. Modification of fibrin matrix formation in situ enhances nerve regeneration in silicone chambers / L.R. Williams, S. Varon // J. comp. neurol. – 1985. – № 231. – P. 209–220.
43. Zhang, Y. Molecular basis of interactions between regenerating adult rat thalamic axons and Schwann cells in peripheral nerve grafts I: neural cell adhesion molecules / Y. Zhang [et al.] // J. comp. neurol. – 1995. – № 361. – P. 193–209.

S.A. Zhivolupov, N.A. Rashidov, I.N. Samartsev, E.V. Yakovlev

Peculiarities of development of denervation-reinervation process in traumatic neuropathies and plexopathies

Abstract. *Unsatisfactory results of treatment of traumatic neuropathies and plexopathies and absence of exact knowledge about regularities of restoration of nerve functions after injury determine theoretical and practical actuality of study of restoration of nerve control of denervated muscle fibres. Despite the fact that peripheral nervous system has a wider regeneration potential than central nervous system the restoration of the lost functions after nerve lesion could be insignificant. Restoration of the lost functions occurs due to regeneration of interrupted axons and its further remyelination. The growth of axons occurs according to the gradient of specific chemical agents that are produced in target organs. Besides, peripheral nerves' lesions stimulate ubiquitous neuroplastic changes in nervous system. There are five periods of development of denervation-reinervation process in humans, besides it is established the possibility of modulation of regeneration potential of nervous system. Revelation of factor (or factors) that stimulates sprouting can open the prospects of medication influence on restoration of function after denervation.*

Key words: *traumatic neuropathies and plexopathies, denervation, sprouting, regeneration, neuroplasticity.*

Контактный телефон: 8-921-892-06-72; e-mail: alpinaigor@mail.ru