

DOI:10.26104/NNTIK.2023.46.51.032

Халилов И.З.

ЖАРАКАТ АЛУУДАН КИЙИНКИ ПЕРИФЕРИЯЛЫК НЕРВДИН РЕГЕНЕРАЦИЯСЫНЫН ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ

Халилов И.З.

ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА ПОСЛЕ ТРАВМЫ

I. Khalilov

FEATURES OF PERIPHERAL NERVE REGENERATION AFTER INJURY

УДК: 616.833-003.93

Перифериялык нервдердин жабыркашы, анын ичинде травматикалык, майыптыкка алып келүү мүмкүнчүлүгүнөн улам медициналык жана социалдык олуттуу көйгөй болуп саналат. Макалада калыбына келтирүүчү (Бюнгнер тилкелеринин түзүлүшү, өсүү конусунун узартылышы, миелин кабыгынын пайда болушу) жана реактивдүү (булалардын бузулушу, нейрондордун денелериндеги хроматоз) процесстерин белгиленип азыркы нерв регенерациясынын механизми жөнүндө баяндалат. Нервди калыбына келтирүүнү стимулдаштыруунун келечектүү ыкмаларынын арасында гендик жана клеткалык терапияга көңүл бурулган. Алардын терапиялык таасири регенерацияны жөнгө салуучу молекулалардын балансын жасалма өзгөртүүгө негизделген. Жабыркаган нервдин калыбына келишин тездетүүчү молекулаларга нейротрофиялык факторлор, өсүү факторлору, протеазалар жана матрицалык белоктор кирет. Вирустук жана плазмиддик түзүлүштөрдү, ошондой эле өзөктүү клеткаларды жаныбарларга колдонуу менен изилдөөлөрдүн натыйжалары келтирилген.

**Негизги сөздөр:** регенерация, нерв, нейрон, шванн клеткалары, өсүү факторлору, ген терапиясы, клетка терапиясы.

Повреждение периферических нервов, включая травматическое, представляет серьезную медико-социальную проблему в связи с возможностью инвалидизации. В данной статье кратко и содержательно раскрывается механизм регенерации нерва, в котором выделяют реактивные (дегенерация волокна, хроматоз в телах нейронов) и восстановительные (формирование лент Бюнгнера, удлинение конуса роста, образование миелиновой оболочки) процессы. Среди перспективных методов стимуляции восстановления нерва уделено внимание генной и клеточной терапии. В основе их лечебного действия лежит искусственное изменение баланса молекул, регулирующих регенерацию. К молекулам, ускоряющим восстановление поврежденного нерва, относят нейротрофические факторы, факторы роста, протеазы и матриксные белки. Приводятся обнадеживающие результаты исследований применения на животных вирусных и плазмидных конструкций, а также стволовых клеток.

**Ключевые слова:** регенерация, нерв, нейрон, шванновские клетки, факторы роста, генная терапия, клеточная терапия.

Damage to peripheral nerves, including traumatic, is a serious medical and social problem due to the possibility of disability. In the article, at the present level of knowledge, the mechanism of nerve regeneration is revealed, in which reactive (fiber degeneration, chromatolysis in the bodies of neurons) and restorative (formation of Bungner bands, lengthening of the growth cone, formation of myelin sheath) processes are distinguished. Among the promising methods for stimulating nerve recovery, attention is paid to gene and cell therapy. Their therapeutic effect is based on an artificial change in the balance of molecules that regulate regeneration. Molecules that accelerate the recovery of an injured nerve include neurotrophic factors, growth factors, proteases, and matrix proteins. Encou-

raging results of studies on the use of viral and plasmid constructs, as well as stem cells, in animals are presented.

**Key words:** regeneration, nerve, neuron, schwann cells, growth factors, gene therapy, cell therapy.

Повреждение периферических нервов встречается с частотой 1 случай на 1000 пациентов трудоспособного возраста и сопровождается значительным риском инвалидизации [1]. Методы лечения, направленные на восстановление нервных стволов, эффективны при легкой травме периферического нерва, однако терапия тяжелых, застарелых или комбинированных повреждений во многих случаях демонстрирует неудовлетворительные результаты. Именно поэтому исследовательскими группами из разных стран активно ведется поиск новых более совершенных методов стимуляции регенерации нервов.

Процесс регенерации нервных волокон в периферической нервной системе (ПНС) представляет собой сложную последовательность событий [2], [3]. Вследствие прекращения аксонального транспорта дистальный участок поврежденного нервного волокна подвергается дегенерации. Уже через 8-24 ч после повреждения обнаруживают аксональный отек. В дальнейшем компоненты цитоскелета (микротрубочки, нейрофиламенты и др.) распадаются на части и аксон фрагментируется. Потеря контакта с аксоном вызывает дедифференцировку шванновских клеток и распад миелиновой оболочки, которая окружала его. Леммоциты снижают экспрессию белков миелина и одновременно повышают экспрессию и секрецию ряда глиальных факторов роста, под влиянием которых они делятся и выстраиваются в линию вдоль своих базальных пластинок. После удаления фрагментов аксона путем фагоцитоза линейно расположенные базальные пластинки шванновских клеток напоминают длинную трубку с пустым просветом.

Важным условием для регенерации является быстрое удаление остатков миелина, так как в них содержатся молекулы, ингибирующие рост аксонов. В этом процессе принимают участие шванновские клетки и макрофаги, как местные, так и образующиеся из моноцитов крови. Так как проницаемость гематоневрального барьера повышается не только в месте повреждения, но и вдоль всего дистального отрезка волокна, происходит массивная инфильтрация эндонев-



кондуиты, бесшовные методы соединения нерва. Для усиления аксонального спраунтинга эффективны физиотерапия (электрическим током, лазерным излучением, высокоэнергетической акустической волной низкой частоты), противовоспалительная (НПВС) и противовоспаечная (например, гелем на основе гиалуроновой кислоты) терапия. Соединение концов пересеченных аксонов полиэтиленгликолем может препятствовать аксональной дегенерации. И наконец, чтобы сократить время денервации мышц, применяют электростимуляцию мышцы, ЛФК, массаж, внутримышечную инъекцию факторов роста и стволовых клеток, тканевую инженерию новых мышц, проводят транспозицию мышц и сухожилий (подшивание сухожилия денервированной мышцы к сухожилию рядом расположенной мышцы). Это деление условно, поскольку многие из этих методов оказывают свое влияние на ход регенерации на разных уровнях (тело нейрона, аксон, орган-мишень). Далее речь пойдет о перспективах применения генной и клеточной терапии [4].

Использование экзогенных нейротрофических факторов в клинической практике с целью стимуляции регенерации поврежденного нерва ограничивается высокой стоимостью производства и очистки, необходимостью частого введения в больших дозах, побочными эффектами (например, формирование невром). В качестве альтернативы предлагается генная терапия вирусными или плазмидными конструкциями, несущими гены трофических факторов. Эффект достигается за счет пролонгированной экспрессии терапевтического фактора в клетках-мишенях (нейронах или шванновских клетках). В экспериментах показано, что благодаря применению рекомбинантных вирусов выживает большее число нейронов, увеличивается скорость восстановления и миелинизации нервных волокон, в мышцах атрофия выражена меньше и ангиогенез в них идет активнее. Не менее эффективной, но более безопасной считается доставка генов в клетки с помощью плазмид. Было продемонстрировано, что нанесение раствора плазмиды pcDNA3 с геном GDNF на поперечный срез трансплантата, соединяющего концы зрительного нерва крысы, в сочетании с ее введением в стекловидное тело увеличивает скорость восстановления. Данные, полученные на мышах, говорят о большей эффективности комбинированного использования плазмид, несущих гены разных факторов роста. Вероятно, это связано с неодинаковой чувствительностью отдельных компонентов нерва к одному и тому же фактору роста и необходимостью в смене наборов регуляторных молекул в ходе процесса регенерации.

Применение первичных культур клеток представляется одним из наиболее перспективных подходов в регенеративной медицине вообще и при травме периферического нерва в частности. Так, в доклини-

ческих исследованиях было продемонстрировано положительное влияние эмбриональных, гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток, а также стволовых клеток нервной ткани, кожи и волосных фолликулов на процесс восстановления нерва. Объясняется это продукцией стволовыми и прогениторными клетками широкого набора факторов роста. Получены результаты исследований, в которых локальная трансплантация генетически модифицированных клеток, гиперэкспрессирующих факторы роста (NGF, NT-3, GDNF, CNTF, FGF-2), стимулировала регенерацию нерва значительно лучше по сравнению с такими же клетками без модификации.

Трансплантация клеток в виде графтов из различных естественных или искусственных матрицсов улучшает их выживаемость и, соответственно, пролонгирует терапевтический эффект. Графты, сформированные по методике «клеточных пластов» представляют собой многослойные структуры из жизнеспособных клеток в окружении образованного ими в соответствующих условиях внеклеточного матрикса. Такие конструкции, создавая противовоспалительное микроокружение и продуцируя факторы роста, эффективно стимулируют регенерацию нерва.

Таким образом, регенерация нерва является сложным процессом, в регуляции которого важную роль играют факторы роста. Генная и клеточная терапия позволяют повысить активность этих молекул и стимулировать процесс восстановления, что продемонстрировано в целом ряде экспериментов на животных. Однако требуется больше данных для оценки их безопасности и перевода исследований на следующий этап – клинический. Если эффективность генных и клеточных препаратов будет доказана, то они могли бы применяться в комплексной терапии тяжелых повреждений нервов.

#### Литература:

1. Пятин В.Ф., Колсанов А.В., Широлапов И.В. Современные медицинские технологии восстановления повреждений периферических нервных волокон: клинико-физиологические преимущества метода искусственных нервных туннелей. *Успехи геронтологии*. – 2016. № 5. С. 742-750.
2. Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н. *Гистология, цитология и эмбриология*. – М.: МИА, 2016. – 640 с.
3. Michael H. Ross, Wojciech Pawlina. *Histology*. – Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2016. – 1000 p.
4. Карагяур М.Н., Макаревич П.И., Шевченко Е.К., Стамбольский Д.В., Калинина Н.И., Парфёнова Е.В. Современные подходы к регенерации периферических нервов после травмы: перспективы генной и клеточной терапии. *Гены и клетки*. 2017. № 1. С.6-14
5. Щаницын И.Н., Иванов А.Н., Бажанов С.П., Нинель В.Г., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Стимуляция регенерации периферического нерва: современное состояние, проблемы и перспективы. *Успехи физиологических наук*. 2017. № 3. С. 92-112.