

Онищенко Л.С., Рашидов Н.А., Гайкова О.Н., Живолупов С.А

Особенности демиелинизации и ремиелинизации седалищного нерва при лечении глиатилином и эспа-липонам экспериментальной компрессионной невропатии.

Кафедра нервных болезней (начальник кафедры - д.м.н., профессор М.М.Одинак)

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург.

Терапевтическое действие глиатилина и эспа-липона изучали у крыс в эксперименте с компрессионной невропатией седалищного нерва. Для светооптического электронно-микроскопического исследования были взяты участки травмированного нерва на уровне, выше и ниже сдавления через 1, 7, 14 и 30 суток после ежедневного внутримышечного введения эспа-липона и внутрибрюшинного – глиатилина. Показано, что использование глиатилина и эспа-липона существенно улучшает качество регенераторно-восстановительного процесса в нервных стволах за счет повышения резистентности аксонов и стимуляции морфофункциональной активности миелообразующих леммоцитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: травматическая невропатия, аксон, миелин, леммоцит.

Значительная распространенность травм периферической нервной системы в мирное и особенно в военное время, длительные сроки стационарного лечения, частая инвалидизация больных в связи с ограниченными возможностями восстановления утраченных функций определяют медико-социальную значимость проблемы травматических невропатий. [1,2,3, 5].

Благодаря применению современных высокоинформативных методов нейровизуализации и нейрогистологии достигнуты определенные успехи в изучении патогенеза травматических невропатий. Тем не менее, несмотря на появление новых лекарственных средств и развитие стимуляционных методов лечения, остаются в значительной степени не разработанными обоснованные лечебные комплексы, направленные на поддержание и повышение регенераторного потенциала нервной системы при различных, особенно, боевых травмах периферической нервной системы. Прикладные задачи этой проблемы не могут быть решены без фундаментальных исследований механизмов регуляции восстановительных процессов в поврежденном нерве различными методами и способами лечения. Учитывая все вышесказанное, исследование терапевтической эффективности отдельных лекарственных препаратов и стимуляционных методов лечения при травмах нервов конечностей в **клинических и Экспе-**

риментальных наблюдениях представляется важной и актуальной научной проблемой современной неврологии.

С целью изучения терапевтического действия глиатилина и эспа-липона при травмах периферической нервной системы нами моделировалась компрессионная невропатия у животных. Для этого после предварительной анестезии у крыс препарировали задние лапы, выделяли седалищный нерв на уровне средней трети бедра и кратковременно его передавливали браншами пинцета. В представляемой работе приведены данные светооптического и электронно-микроскопического исследования участка седалищного нерва на уровне, выше и ниже места сдавления через одни, 7, 14 и 30 суток после компрессии нерва и соответствующего лечения. Всего было проведено 4 серии опытов на 50 крысах. Из них 20 экспериментальным животным ежедневно в течение одного месяца внутримышечно вводился эспа-липон в дозе 50 мг/кг массы тела. В другой группе 20 животных получали глиатилин внутривентриально в дозе 45 мг/кг массы тела также ежедневно в течение месяца. 10 животных были использованы в качестве контроля. Для световой микроскопии препараты изготавливали и окрашивали общегистологическими и нейрористологическими методами. Материал для электронно-микроскопических исследований обрабатывали по стандартным методикам.

По данным световой микроскопии в нервных волокнах седалищного нерва без лечения на всех сроках эксперимента сохранялась прерывистость и неравномерные утолщения, особенно отчетливо выявлявшиеся при серебрении нерва. По результатам электронно-микроскопических исследований у крыс без лечения на протяжении всего срока эксперимента изменения миелиновых волокон были достаточно яркими. В осевых цилиндрах нарушения были сильно выраженными на ранних сроках эксперимента и проявлялись в виде дистрофии аксоплазмы как по светлому типу, так и по темному типу. В единичных случаях яркие проявления аксонопатии встречались и через месяц после сдавления нерва. Изменения миелина на всех сроках эксперимента были более умеренными и почти одинаковыми, но в области насечек миелина их повышенная прозрачность сохранялась до конца месяца (рис. 1).

Светооптически у животных, получавших эспа-липон, восстановление нервных волокон отмечалось, начиная с двух недель, и к тридцатым суткам нерв был представлен практически неизменными волокнами (рис.2А).

По данным электронной микроскопии у крыс, леченных эспа-липоном, уже через 7 суток в аксоплазме большинства осевых цилиндров «толстых» миелиновых волокон содержался обычный набор органоидов, но в самом миелине часто не определялось четкого ламеллярного строения. Изменение структуры миелина проявлялось в его набухании и просветлении с образованием внутри него вакуолизированных участков. В ряде волокон отмечалась гиперосмиофилия отдельных участков миелина вследствие слипания ламелл и их гранулярного перерождения. Перехваты Ранвье в «толстых» миелиновых волокнах были несколько удлинены, а иногда истончены по сравнению с таковыми у интактных крыс вследствие деструкции отростков образовавших их шванновских клеток. Значительные изменения обнаруживались в строении насечек миелина, которые имели нетипичную форму и гетерогенную осмиофилию. В цитоплазме шванновской клетки, окружавшей «толстое» миелиновое волокно, обнаруживали признаки резкой дистрофии. Часто в ней наблюдали обрывки мембран разрушенных органоидов, тени канальцев эндоплазматической сети (ЭПС) и миелиноподобные структуры. Необычным на этом сроке эксперимента явилось обнаружение «розеток» из скоплений "молодых" миелиновых волокон, с тонкой незавершенной миелиновой оболочкой. Внутри таких «розеток» встречались шванновские клетки в состоянии апоптоза (рис.2Б).

Через 2 недели после травмы нерва у крыс, получавших эспа-липон, ультраструктура осевых цилиндров миелиновых волокон в большинстве своем была типичной, но при этом в миелине отмечалась небольшая дезорганизация и набухание ламелл. Умеренные дистрофические изменения наблюдались в аксоплазме области перехватов Ранвье. Отдельные миелиновые волокна подвергались значительным дистрофическим изменениям. Их осевые цилиндры становились электроннопрозрачными. В самом миелине обнаруживалось отсутствие четкой структурной организации и неравномерная осмиофилия, а также вакуоли, распола-

гавшиеся как периаksonально, так и в участках расхождения ламелл внутри миелина. Важно отметить тот факт, что на этом сроке эксперимента наблюдался отчетливый полиморфизм в ультраструктуре миелинообразующих шванновских клеток. Некоторые из них подвергались апоптозу, который прослеживался от его начальных стадий вплоть до образования апоптоидных телец. Наряду с этим встречались шванновские клетки с признаками высокой морфофункциональной активности, ультраструктура ядра и цитоплазмы которых была близка к таковой у интактных крыс. Через месяц у крыс, получавших эспа-липон, в миелиновых волокнах осевые цилиндры были несколько просветлены, но сохранены. Миелин, большей частью, находился в стадии умеренного набухания и гомогенизации, его строго упорядоченная ламеллярная структура не определялась. В конце эксперимента в нерве преобладали шванновские клетки с признаками повышенной функциональной активности не только цитоплазмы, но также ядра и ядрышка (рис.2В). Это проявлялось в том, что кариоплазма была достаточно светлой, а ядрышки крупными. Кроме того, вблизи ядерной оболочки иногда были видны начальные стадии образования канальцев ЭПС и контакты между наружным листком кариолеммы и миелиновым волокном. Такие канальцы ЭПС, вероятно, представляли собой элементы микросом, участвовавших в синтезе белков миелина. Большинство канальцев ЭПС было расширенным и содержало достаточное количество рибосом. В цитоплазме находилось также большое количество свободных рибосом и полисом.

Таким образом, в ходе лечения эспа-липоном отмечалось отчетливое восстановление ультраструктуры миелиновых волокон. При этом восстановление осевых цилиндров было более полным по сравнению с восстановлением структуры миелина, в котором и через месяц после сдавления нерва наблюдалось умеренное набухание и гомогенизация ламелл. Вместе с тем, в нерве встречались единичные тонкие волокна в стадии миелинизации как за счет наружного, так и за счет внутреннего листка мезаксона, образованного шванновской клеткой..

Полученные нами факты согласуются с рядом исследований по изучению действия эспа-липона на периферические нервы и эндоневральный кровоток, в которых было достаточ-

но отчетливо показано положительное влияние этого препарата на аксональный спрутинг при диабетической нейропатии [6].

У животных, получавших глиатилин, по данным световой микроскопии восстановление нервных волокон начиналось с ранних сроков эксперимента, а на тридцатые сутки они имели в большинстве своем типичный вид. По данным электронной микроскопии в миелиновых волокнах на ранних сроках эксперимента (через 1 и 7 суток) отмечалось резкое разрушение насечек миелина и высокая прозрачность содержимого отростков цитоплазмы шванновских клеток, в области перехватов Ранвье. Однако осевые цилиндры при этом были более сохранными по сравнению с нелечеными животными, и на протяжении всего эксперимента их ультраструктура приближалась к таковой у интактных крыс, а через месяц не отличалась от нее. Постепенно восстанавливалась ультраструктура перехватов Ранвье, насечек миелина и миелиновой оболочки в целом. Этот процесс начинался с двух недель после введения препарата, однако через месяц миелиновые волокна по своей толщине и структуре миелина несколько отличались от таковых у интактных животных. Большинство волокон имело умеренную толщину и, кроме того, встречались “тонкие” миелиновые волокна, нетипичные для периферических нервов. Вероятно, в этих миелиновых волокнах образование миелина (ремиелинизация) еще не было завершено. Перехваты Ранвье довольно часто имели типичное строение, но в отдельных случаях вблизи них наблюдалась умеренная дегенерация насечек миелина, а на некотором расстоянии – периаксональная дегенерация в виде образования вакуолей между осевым цилиндром и собственно миелиновой оболочкой. При лечении глиатилином с начала и до конца эксперимента среди шванновских клеток отмечался отчетливый полиморфизм. Так, если через одни сутки после введения глиатилина в миелинообразующих шванновских клетках нередко обнаруживались умеренные дистрофические изменения, то через семь суток они наблюдались лишь вокруг «толстых» миелиновых волокон. На этом сроке лечения появлялись лимфоциты с признаками обычной функциональной активности, а также встречались малодифференцированные шванновские клетки с высоким ядерным

цитоплазматическим соотношением и преобладанием полисом и рибосом в цитоплазме. Некоторые леммоциты имели признаки высокой морфофункциональной активности, и в их цитоплазме обнаруживалась ремиелинизация миелиновых волокон за счет наслаивания наружных листков миелина, причем это явление наблюдалось иногда вблизи ядра клетки. Как правило, шванновские клетки содержали в своей цитоплазме одно миелиновое волокно, однако иногда в них встречалось до трех и более профилей миелиновых волокон с нормальной ультраструктурой (рис.3А,Б).

Аналогичные электронно-микроскопические результаты о восстановлении структуры нерва были получены в эксперименте, проведенном на кроликах, при лечении их кельтиканом [3]. Сведений об улучшении состояния миелиновых волокон и шванновских клеток после сдавления нерва и лечения глиатилином в доступной нам литературе не обнаружено [4].

Таким образом, нами впервые было показано, что использование глиатилина и эспа-липона существенно улучшает качество регенераторно-восстановительных процессов в поврежденных нервных стволах и ускоряет восстановление их функций. В частности, глиатилин оказывает отчетливое действие на сохранность аксонов травмированных периферических нервах, а эспа-липон преимущественно стимулирует морфофункциональную активность миелинообразующих леммоцитов, их пролиферацию и процесс ремиелинизации в нерве.

1. Акимов Г.А., Одинак М.М., Живолупов С.А., Силявин С.Б., Шапков Ю.Т. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении травматических поражений нервных стволов конечностей (обзор) // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. – 1989. – Т. 89, вып. 5. - С. 126 - 132.
2. Берснев В.П., Ходейб А.И., Яковенко И.В., Кокин Г.С. Сравнительные результаты огнестрельных и неогнестрельных повреждений нервов // Вестн. хирургии. - 1995. - Т. 154. - № 4 - 6. - С. 56 - 58.

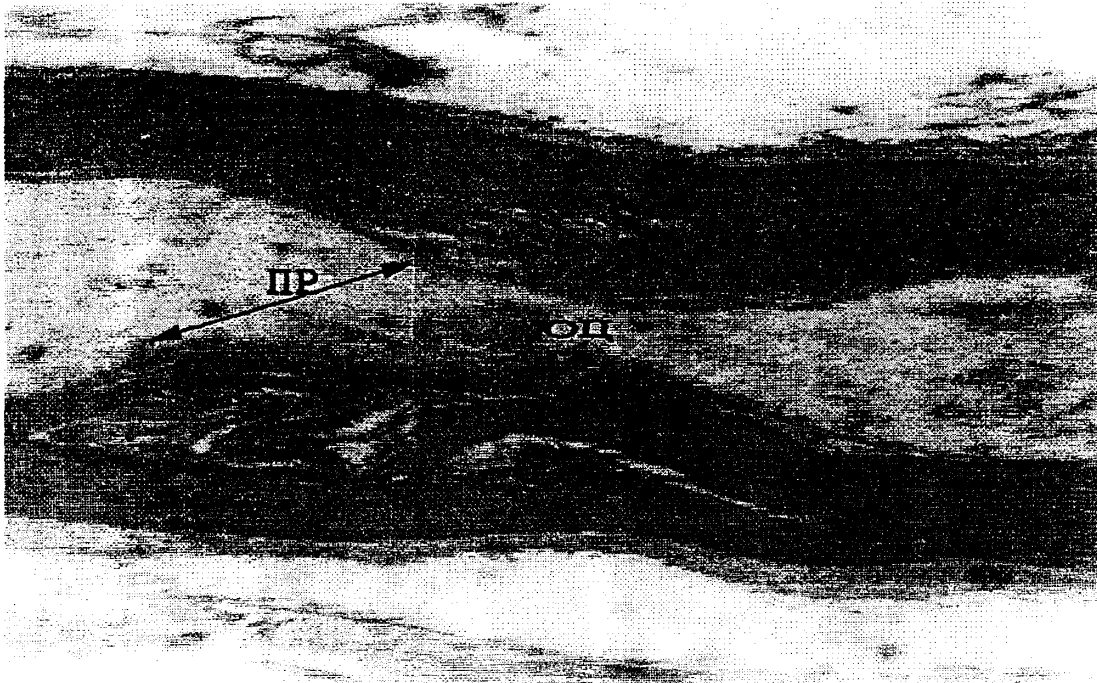


Рис.42. Седалищный нерв крысы из 1 группы через одни сутки после сдавления. Перехват Ранвье в миелиновом волокне с умеренно выраженными изменениями в виде небольшого расхождения ламелл (↑). Осевой цилиндр сохранен. Увеличение $\times 7000$.

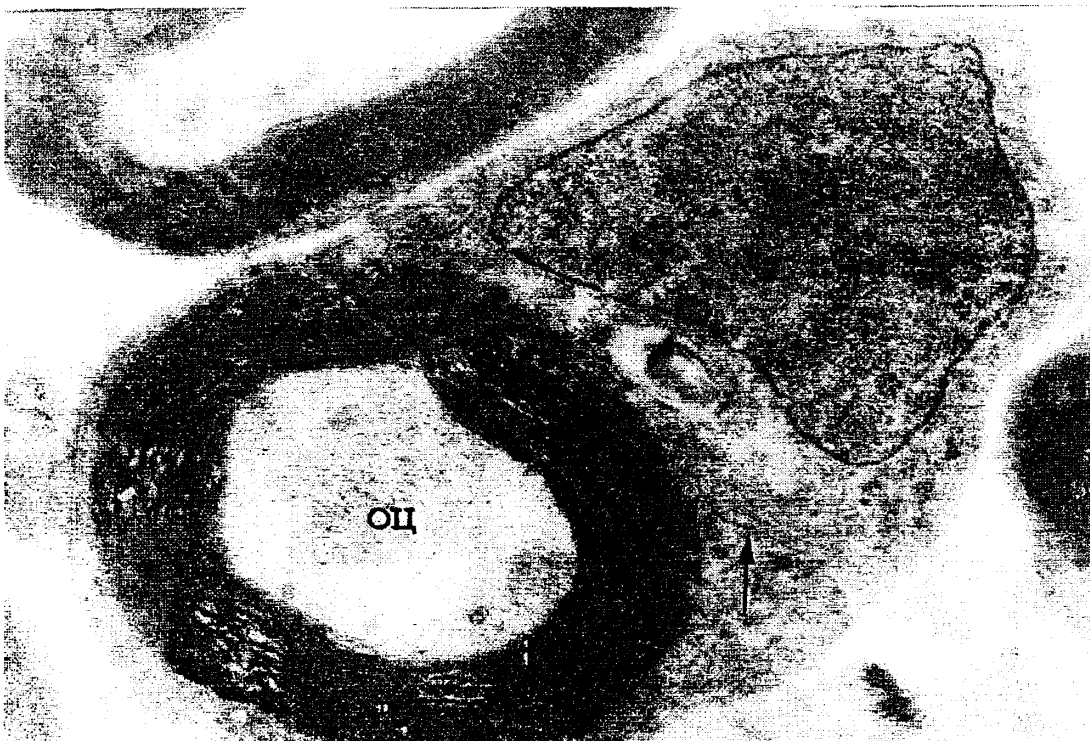


Рис.43. Седалищный нерв крысы из 1 группы через одни сутки после сдавления. Активно функционирующая шванновская клетка и миелиновое волокно с умеренными изменениями миелина в виде расхождения ламелл. В цитоплазме шванновской клетки наблюдается формирование ламеллярной структуры миелина (↑). Увеличение $\times 10\ 000$.

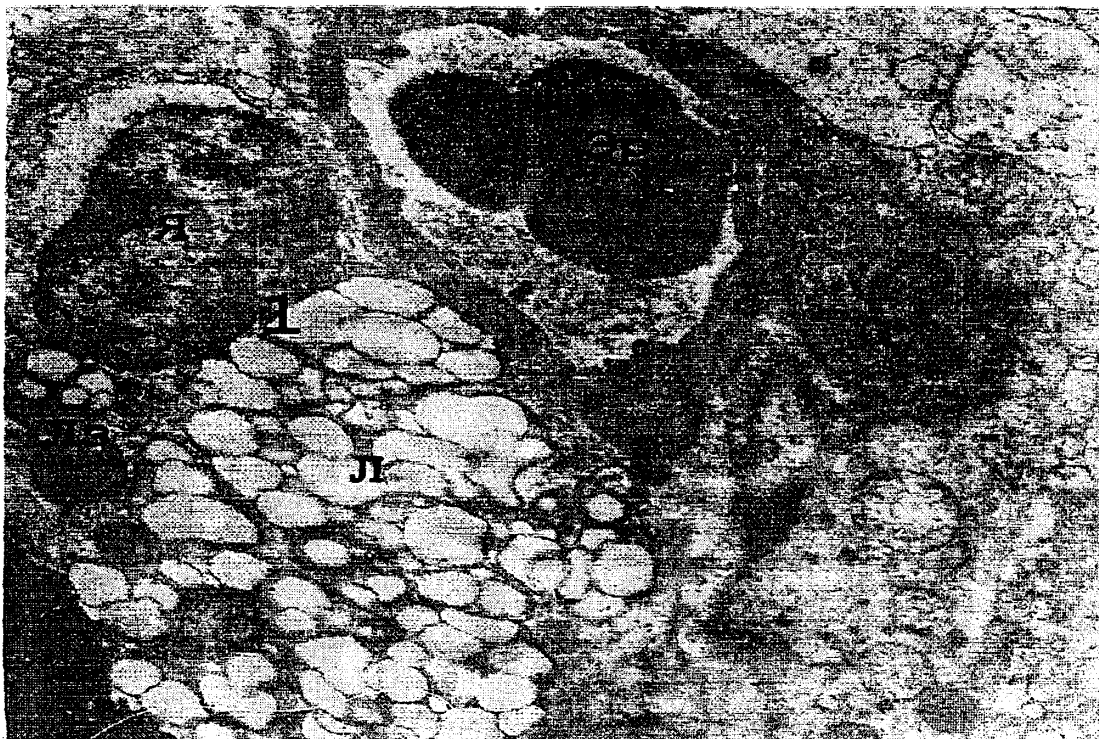


Рис.56. Седлищный нерв крысы из 1 группы через две недели после сдавления. Липофаг (Л) со скоплениями липидов в цитоплазме, тесно контактирующий с капилляром. В просвете капилляра - эритроциты в виде монетного столбика. Увеличение $\times 7000$.



Рис.57. Седлищный нерв крысы из 4 группы через один месяц после сдавления. Миелиновое волокно с явлениями набухания миелиновой оболочки, с неравномерной ее осмиофилией. Осевой цилиндр почти полностью разрушен. Увеличение $\times 5000$.

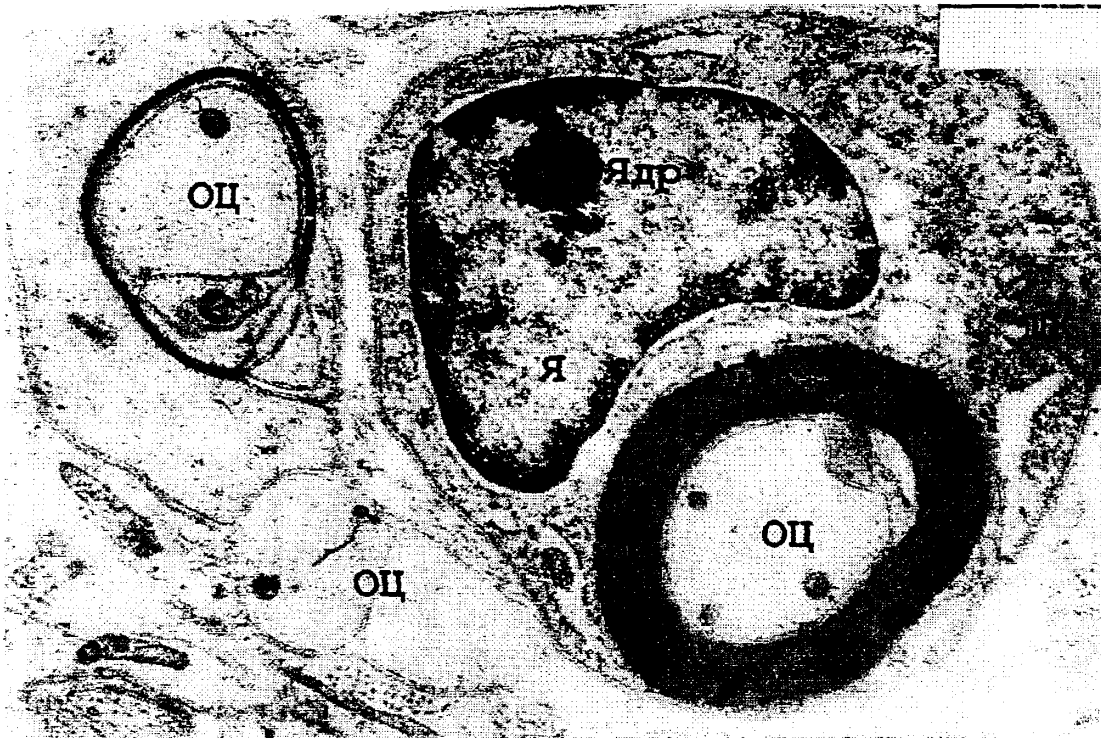


Рис.62. Седлищный нерв крысы из 2 группы через один месяц после сдавления. Шванновская клетка в состоянии высокой функциональной активности. 1 - мультивезикулярное тельце. Увеличение $\times 10\ 000$.

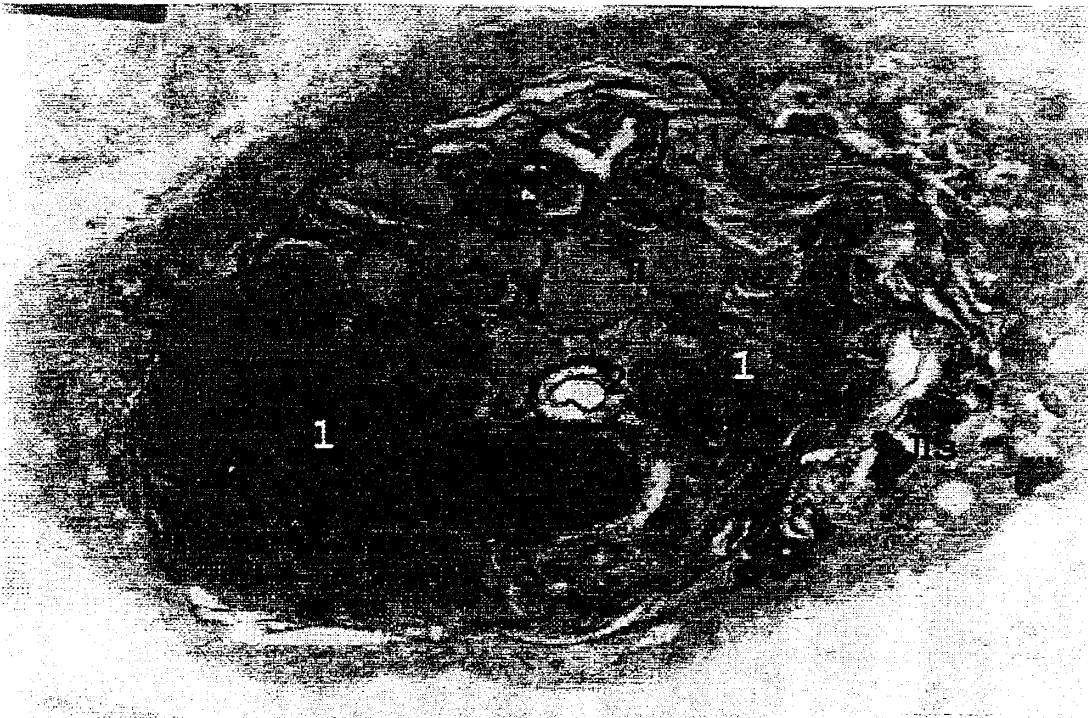


Рис.63. Седлищный нерв крысы из 2 группы через один месяц после сдавления. Шванновская клетка с морфофункциональными признаками макрофага. 1 - миелин, 2 - миелиновые фигуры. Увеличение $\times 5000$.

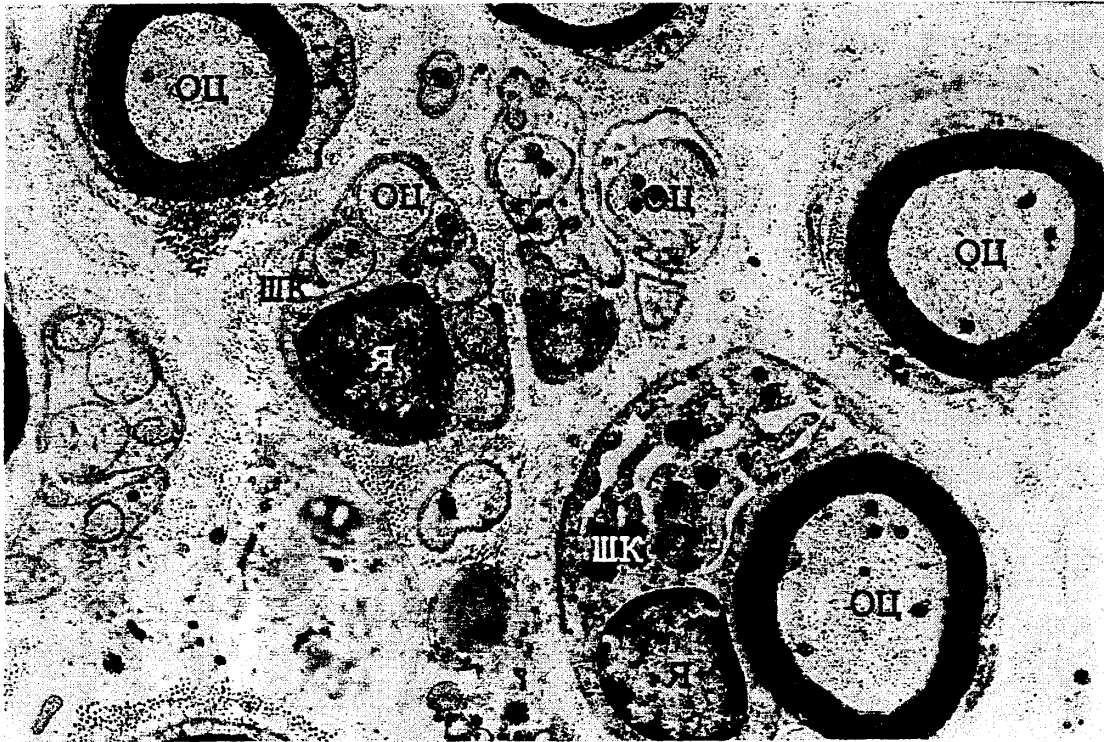


Рис. 68. Седлищный нерв крысы из 1 группы через один месяц после сдавления. Участок нерва с миелиновыми и немиелинизированными волокнами имеющими осевые цилиндры типичного строения. Увеличение $\times 5000$.



Рис. 69. Седлищный нерв крысы из 1 группы через один месяц после сдавления. Двухядерный гистиоцит-макрофаг с признаками дистрофии по "светлому" типу. Ламеллярная структура (\uparrow). 1 - артериола. Увеличение $\times 3300$.