

УДК 616.833.58-001.3-085-003.93:577.112.6:57.084

Демидчук А.С.

## НЕЙРОПЕПТИДНІ ЗАСОБИ СТИМУЛЮЮТЬ РЕГЕНЕРАЦІЮ ПОШКОДЖЕНОГО ПЕРИФЕРІЙНОГО НЕРВА

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця (м. Київ)

*Метою даного дослідження було проведення порівняльного морфологічного та морфометричного аналізу периферійного нерва щурів за умов застосування нейропептидних засобів та без фармакотерапії через 12 тижнів після його пошкодження. Дослідження проведене на білих щурах, які були поділені на три групи. Тваринам I, II та III груп відтворили експериментальну модель травми сідничного нерва. У післяопераційному періоді щурам першої групи фармакотерапія не проводилась. В другій групі щурів в післяопераційному періоді внутрішньоочеревинно вводили щоденно протягом 21 дня церебралізін у дозі 0,02 мг/кг, тваринам третьої групи внутрішньоочеревинно вводили щоденно протягом трьох днів церебрал у дозі 0,02 мг/кг. Досліджували морфологічну характеристику периферійного відрізка сідничного нерва через 12 тижнів після пошкодження в трьох групах тварин за допомогою гістологічних методів. Проведене дослідження свідчить, що у тварин, яким проводили фармакологічну корекцію церебралом, процес регенерації сідничного нерва за умов його пошкодження протікає найефективніше.*

Ключові слова: периферійний нерв, регенерація, церебралізін, церебрал, травма.

*Робота є фрагментом планово-дослідної роботи кафедри гістології та ембріології «Органи нервової, імунної та сечостатевої систем в умовах експериментального пошкодження», № держ. реєстрації 0112U001413.*

### Вступ

Пошуки засобів та методів лікувального впливу на процеси, які відбуваються у травмованих нервах, з метою стимуляції їх відновлення, залишаються однією з актуальних задач неврології та нейрохірургії [2, 4]. У структурі патології периферійної нервової системи значну частину (70 – 75%) становить пошкодження нервових стовбурів кінцівок. Це призводить до тяжких порушень рухової функції, часто зі стійкою втратою працездатності та інвалідністю. На жаль, серед пацієнтів переважають люди до 45 років (85,9%), а середній вік становить 31,2 року. У зв'язку з багатогранністю клінічних проявів, наявністю ряду ускладнень (больових синдромів, рухових та трофічних порушень, контрактур і т.д.) лікування пошкоджень периферійних нервів не завжди ефективне і залишається складною задачею [1, 3, 5-7].

### Мета дослідження

Провести порівняльний морфологічний та морфометричний аналіз периферійного нерва щурів без фармакотерапії та з застосуванням церебралізіну та церебралу через 12 тижнів після його пошкодження.

### Об'єкт і методи дослідження

Експериментальні спостереження були проведені на 30 білих щурах вагою 150-200 г. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Експериментальні тварини були розподілені на 3 групи:

Перша група – 10 щурів, тваринам викону-

вався оперативний доступ до лівого сідничного нерва, після чого нерв у ділянці середньої третини перетинався, здійснювався гемостаз і рана зшивалась наглухо. Потім, через 10 днів у цих же тварин проводилося повторне оперативне втручання, яке полягало в тому, що знаходилися кінці пересіченого нерва, освіжались і зшивалися епіневральним швом.

Друга група - 10 щурів, яким була відтворена вищевказана модель травми периферійного нерва за умов застосування церебралізіну, який вводили з третьої доби щоденно протягом 21 дня.

Третя група - 10 щурів, яким була відтворена вищевказана модель травми периферійного нерва за умов застосування церебралу, який вводили з третьої доби щоденно протягом трьох днів.

В післяопераційному періоді тваринам першої групи внутрішньоочеревинно вводили 0,9% фізіологічний розчин, тваринам другої групи внутрішньоочеревинно вводили церебралізін в дозі 0,02 мг/кг, а тваринам третьої групи вводили церебрал в дозі 0,02 мг/кг.

Матеріалом для дослідження були центральний, периферійний відділи та неврома ушкодженого сідничного нерва через 6 тижнів після відтворення моделі травми периферійного нерва.

З метою проведення світлооптичної мікроскопії гістологічний матеріал фіксували у 10%-му розчині нейтрального формаліну, промивали зразки та отримували зрізи на кріостаті, які пізніше імпрегнували розчином азотнокислого срібла за швидким методом імпрегнації елементів периферійної нервової системи (Коломийцев А.К. та ін., 1981). Для об'єктивного аналізу результатів світлооптичної мікроскопії гістопрепаратів за допомогою методу морфометрії була використана комп'ютерна програма UTHSCSA Image Tool for Windows (version 2.00)

та стандартна окулярна вставка. Визначався такий показник як щільність розподілу нервових волокон у дистальній ділянці травмованого нерва.

### **Результати досліджень та їх обговорення**

Через 12 тижнів після проведеної операції у тварин, яким була відтворена експериментальна модель травми периферійного нерва, в центральному відділі нерва виявляються ознаки гіпо- та гіперімпрегнації.

В зоні травми спостерігається процес завершення формування регенераційної невромі, при цьому регенеруючі нервові волокна в цей період розташовуються косо, девіантно, або навіть рекурентно.

У периферійному відділі велика кількість нервових волокон, але за цим показником цей відділ суттєво поступається кількості нервових волокон центрального відрізка нерва. Встановлено, що середнє значення щільності розподілу аксонів становить  $7691,0 \pm 28,0 / \text{мм}^2$ .

Підсумовуючи відновлювальні процеси, які відбуваються через 12 тижнів після травматичного пошкодження периферійного нерва без застосування фармакологічних засобів, можна зазначити, що дегенеративні процеси мають вигляд подразнення проксимального (центрального) відділу травмованого нервового стовбура, а регенераторні процеси спостерігаються як у невромі, у вигляді сформованого рубця, так і в периферійному (дистальному) відділі у вигляді великої кількості новосформованих нервових волокон.

Наступний етап роботи був проведений у віддалений термін після оперативного втручання на сідничному нерві і лікування церебраліном через 12 тижнів вивчення. У проксимальному відрізку сідничного нерва виявлено повне структурне відновлення і відсутність явища тканинного подразнення. Подекуди спостерігається незначний потовщення осьових циліндрів, нерівномірність їх імпрегнації. Збільшення діаметрів осьових циліндрів створює враження, що нервові волокна також мають тенденцію до потовщення.

В ділянці травми нерва спостерігається сформована регенераційна неврома. Практично всі новоутворені нервові волокна розташовуються поздовжньо, але присутні і окремі рекурентно спрямовані волокна.

Однотимчасне вивчення структурних перебудов периферійного сегмента сідничного нерва свідчить про суттєве збільшення кількості регенованих нервових волокон, які візуально практично не відрізняються від нервових волокон проксимального сегмента. Морфометричні дослідження периферійного фрагменту сідничного нерва показали процес зростання середньої щільності розподілу аксонів до  $7961,0 \pm 43,4 / \text{мм}^2$ , що статистично переважає результати у тварин, що не отримували ліку-

вання церебраліном.

Таким чином, проведене дослідження свідчить про те, що процеси регенерації травмованого периферійного нерва за умов застосування церебраліну у цей період ще продовжуються. Фактично відсутня на світлооптичному рівні різниця проксимального і дистального відділів нервового стовбура.

У тварин, яким була відтворена віддалена нейрорафія периферійного нерва та застосовувався церебрал через 12 тижнів після пошкодження в центральному відділі сідничного нерва практично відсутні ознаки подразнення. Звертає увагу дещо більша кількість фібробластів та тканинних базофілів у ендоневрії та деяке потовщення останнього.

Ділянка невромі практично втрачає свої межі, що проявлялося зменшенням кількості клітин сполучної тканини. Пучки колагенових волокон розташовані відносно рівномірно та є відносно тонкими, між ними пролягають кровоносні судини. В регенераційній невромі лише іноді виявлялися незначні зони фіброзу зі зниженим вазальним забезпеченням та щільним скупченням пучків колагенових волокон.

Периферійний відділ травмованого нерва має практично однаковий вигляд з центральним відрізком, тому що новоутворені нервові волокна мають високу щільність і практично повздовжнє направлення. Середнє значення щільності розподілу аксонів становить  $9182 \pm 58,8 / \text{мм}^2$ , що статистично достовірно більше ніж в попередніх групах.

### **Висновки**

Таким чином, проведене дослідження пошкодженого нерва через 12 тижнів після травми свідчить про ушкодження усіх ділянок травмованого нерва.

Застосування церебраліну призводить до часткової регенерації нервових волокон двох типів і зменшення запальних процесів.

Аналіз щільності нервових волокон свідчив, що у групі тварин, де в якості фармакологічного засобу застосовувався церебрал, спостерігається достовірне збільшення цих показників відносно I та II груп тварин.

Перспективи подальших досліджень полягають у порівнянні ефективності церебралу з іншими препаратами, які застосовуються за умов пошкодження периферійних нервових стовбурів.

### **Література**

1. Абрамян А.В. Комплексное лечение застарелых повреждений срединного и локтевого нервов и сухожильный сгибателей на уровне предплечья : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.22 «Травматология и ортопедия» / А.В. Абрамян. - Ташкент, 1992. - 20 с.
2. Берсенов В.П. Результаты эпинеурального шва седалищного нерва / В.П. Берсенов, Р.И. Хамзаев, Ю.И. Борода // Вестник хирургии. - 2009. - Т. 168, № 1. - С. 61.
3. Живолупов С.А. Основы прогнозирования травматических невропатий и плексопатий / С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов // Юбилейная научная конференция с международным участием «Современные подходы к диагностике и лечению нервных

- и психических заболеваний». Санкт-Петербург, июнь 2000. - СПб., 2000. - С. 438-439.
4. Новиков А.В. Нейропатическая боль: Обзорение по материалам журнала The Lancet / А.В. Новиков, О.А. Солоха // Неврологический журнал. - 2000. - Т. 5, № 1. - С. 56-61.
  5. Gosk J.R. The lower extremity nerve injures own experience in surgical treatment / J.R. Gosk, J.G. Rutowski // J. Neuropathol. - 2005. - Vol. 43. - P. 148-152.
  6. Kusuma A. The treatment of Bell's palsy with electric acupuncture / A. Kusuma, M. Dewajani // Amer. J. Acupunct. - 1979. - Vol. 7, № 2. - P.151-155.
  7. Terzis J.K. Electrophysiological Recordings in Peripheral Nerve Surgery: A Review / J.K. Terzis, R.W. Dykes, R.W. Hakstian // J. Hand Surg. - 1976. - Vol. 1. - P. 52-66.

## References

1. Abramjan A.V. Kompleksnoe lechenie zastarelyh povrezhdenij sredinnogo i loktevogo nervov i suhozhiij sgibatelej na urovne predplech'ja : avtoref. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. med. nauk : spec. 14.00.22 «Травматология и ортопедия» / A.V. Abramjan. - Tashkent, 1992. - 20 s.

2. Bersenev V.P. Rezul'taty jepinevral'nogo shva sedalishhnogo nerva / V.P. Bersenev, R.I. Hamzaev, Ju.I. Boroda // Vesnik hirurgii. - 2009. - Т. 168, № 1. - С. 61.
3. Zhivolupov S.A. Osnovy prognozirovaniya travmaticheskikh nevropatij i pleksopatiy / S.A. Zhivolupov, N.A. Rashidov // Jubilejnaja nauchnaja konferencija s mezhdunarodnym uchastiem «Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju nervnyh i psichicheskikh zabolevanij». Sankt-Peterburg, ijun' 2000. - SPb., 2000. - S. 438-439.
4. Novikov A.V. Nejropaticheskaja bol': Obozrenie po materialam zhurnala The Lancet / A.V. Novikov, O.A. Soloha // Nevrologicheskij zhurnal. - 2000. - Т. 5, № 1. - С. 56-61.
5. Gosk J.R. The lower extremity nerve injures own experience in surgical treatment / J.R. Gosk, J.G. Rutowski // J. Neuropathol. - 2005. - Vol. 43. - P. 148-152.
6. Kusuma A. The treatment of Bell's palsy with electric acupuncture / A. Kusuma, M. Dewajani // Amer. J. Acupunct. - 1979. - Vol. 7, № 2. - P.151-155.
7. Terzis J.K. Electrophysiological Recordings in Peripheral Nerve Surgery: A Review / J.K. Terzis, R.W. Dykes, R.W. Hakstian // J. Hand Surg. - 1976. - Vol. 1. - P. 52-66.

## Реферат

НЕЙРОПЕПТИДНЫЕ СРЕДСТВА СТИМУЛИРУЮТ РЕГЕНЕРАЦИЮ ПОВРЕЖДЕННОГО СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА

Демидчук А.С.

Ключевые слова: периферический нерв, регенерация, церебролизин, церебрал, травма.

Целью данного исследования было проведение морфологического и морфометрического анализа периферического нерва крыс в условиях применения нейропептидных средств и без применения фармакотерапии через 12 недель после травмы. Исследование проведено на белых крысах, которые были разделены на три группы. Животным I, II и III групп воспроизвели экспериментальную модель травмы седалищного нерва. В послеоперационном периоде крысам первой группы фармакотерапия не проводилась. Во второй группе крысам в послеоперационном периоде внутривенно ежедневно на протяжении 21 дня вводили церебролизин в дозе 0,02 мг/кг, животным третьей группы внутривенно ежедневно на протяжении трех дней вводили церебрал в дозе 0,02 мг/кг. Исследовали морфологическую характеристику периферического отрезка седалищного нерва крысы через 12 недель после травмы во всех трех группах животных с помощью гистологических методов. Проведенное исследование свидетельствует о том, что у животных, которым проводили фармакологическую коррекцию церебралом, процесс регенерации седалищного нерва в условиях его повреждения протекает наиболее эффективно.

## Summary

NEUROPEPTIDE AGENTS STIMULATE THE REGENERATION OF INJURED SCIATIC NERVE

Demydchuk A. S.

Key words: peripheral nerve, regeneration, cerebrolysinum, cerebralum, injury.

The aim of this study was to carry out morphological and morphometric analysis of peripheral nerve of rats under administration of neuropeptide agents and without pharmacotherapy in 12 weeks after injury. Research was conducted on white rats divided into three groups. The animals of I, II and III groups were exposed to modelled sciatic nerve trauma. In postoperative period the rats of the first group received no pharmacological correction. The second group rats received cerebrolysinum in the dose of 0,02 mg/kg daily during 21 day postoperatively, the third the group animals received cerebralum in the dose of 0,02 mg/kg daily during three days postoperatively. Morphological study of the rat's sciatic nerve peripheral stump in 12 weeks after trauma in all three groups of animals was done by histological methods. The research conducted testified that in animals which had the pharmacological correction by cerebralum the process of sciatic nerve regeneration was the most effective.