

**РЕГЕНЕРАЦІЯ СПИННОГО МОЗГА – БІОЛОГІЧЕСКОЕ ТАБУ?  
(ХРОНИКА ДОСТИЖЕНИЙ КРЫМСКИХ НЕЙРОМОРФОЛОГОВ В КОНЦЕ XX ВЕКА)**

■ В. В. Лысенко, доц., к. мед. н., зав. каф. анатом. (2000-2002), зав. каф. операт. хир. и топограф. анатом. (2002)

■ *Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

Автор этой статьи считает необходимым ознакомить современных читателей с одной из главных страниц научной деятельности крымских морфологов в части фундаментального изучения проблемы восстановления морфофункциональной целостности спинного мозга, вследствие его полного перерыва в эксперименте и клинике.

Этот труд был под силу высокопрофессиональному коллективу нейроморфологов кафедры анатомии человека Крымского государственного медицинского института под научным руководством выдающегося ученого и руководителя вуза профессора Зяблова Владимира Ильича. Ему настоящая статья и посвящается. Она современна и своевременна к любому юбилею как для Зяблова В.И., так и для престижа кафедры анатомии человека и вуза в целом.

Проблема регенерации вообще стара как мир и в решение ее положено много труда, научного поиска с надеждами и разочарованиями, незначительными положительными результатами и отсутствием таковых.

Все-таки попробуем отметить самые важные периоды в изучении спинальной травмы, и все они отличаются по времени и применением достижений медицинской науки.

**I период** (конец XIX века) активного научного поиска, в основном, физиологов и морфологов, пытавшихся изучить механизм спинального шока и морфологическую картину, возникшую в спинном мозге при его травме в эксперименте.

**II период** – начало XX века, вплоть до Второй мировой войны. Это период (насколько позволяли плоды научно-технической революции и развитие медицинской науки) тщательного изучения спинальной травмы, разработки методов нейроортопедических реконструктивных вмешательств, большой экспериментальной работы, создание предпосылок для оптимизации способов управляемой регенерации спинного мозга.

**III период** (послевоенный) – продолжение изучения морфологии, гистохимии, биохимии поврежденного спинного мозга и разработки реконструктивных операций, применение медикаментозной терапии, способствующих морфофункциональному восстановлению спинного мозга.

**IV период** – с начала 70-80 годов XX века и по настоящее время. В СССР, за рубежом, а нынче и в России в передовых научных лабораториях идет усиленный по-

иск путей, влияющих на регенерацию спинного мозга с применением современных достижений науки и техники. Вновь началось тщательное изучение механизма спинальной травмы, реакции тканей в поврежденном сегменте, влияния на источники мозгового рубца, его структур и потенцирование роста аксонов через мозговой рубец.

Последний период отчетливо характеризуется неоправданным дублированием исследований, вследствие отсутствия государственного координационного центра. Как во времена СССР, так и сейчас, каждый научный коллектив, занимающийся этой проблемой, считал и до сих пор считает себя ведущим в этой области, с надеждой быстрого получения обнадеживающих результатов. На деле получилось, что межколлективный скрытый научный антагонизм породил дублирование и преждевременную утечку патентноспособных решений через открытую печать и СМИ. Такое положение сохраняется и в настоящее время. Должна быть унификация базовых исследований разных лабораторий для изучения сопоставимых данных. Эти попытки будут нелегки, но они нужны.

Объективные и субъективные причины повлияли на закрытие исследований по травме спинного мозга и в Крымском медицинском институте, а все научные сотрудники перешли в преподавательскую категорию.

Наиболее весомой из всех доступных источников является переводная монография «Регенерация центральной нервной системы» (1959 г) под редакцией и предисловием профессора В. В. Семенов-Тянь-Шанской, содержащей сборник оригинальных статей с результатами наиболее выдающихся исследований зарубежных ученых по регенерации центральной нервной системы (ЦНС) после Второй мировой войны. Эти работы и на сегодняшний день являются краеугольными и близки к практике по регенерации ЦНС и, в частности, спинного мозга у млекопитающих.

Корифеи нейроморфологии и нейрохирургии почти едины во мнении, что главным препятствием для роста нервных волокон является мозговой рубец, природой которого является глия и элементы соединительной ткани, а также полостные образования в мозговом рубце, занимающие значительную площадь в поперечнике поврежденного сегмента.

В наиболее передовых на то время (середина-конец XX века) исследованиях впервые упоминается

о предположительном научном факте, что одной из возможных причин, которая может изменять топографо-анатомические взаимоотношения концов спинного мозга в месте травмы, может быть приобретение патологических свойств тканевой жидкостью (ликвором) в месте повреждения, однако этим вопросом никто не занимался (Э.Стюарт, 1959 г).

Еще раньше отечественный патолог А. Д. Сперанский (1926 г) утвердительно доказал, что кусочки свежезятого мозга, помещенного в пробирку с ликвором, претерпевают изменения вплоть до распада (лизис).

Автор монографии «Основы ликворологии» (А.П. Фридман, 1971 г) сделал аналогичные научные выводы, однако они не получили продолжения в практической нейрохирургии. На эти научные факты, объясняющие возможную природу развития мозгового рубца и полостей между концами поврежденного сегмента спинного мозга и препятствующие росту нервных волокон, впервые обратил подробное внимание профессор Зяблов В.И., ректор Крымского медицинского института в 1970-1989 гг. и заведующий кафедрой анатомии человека КМИ в 1966-1993 гг.

В тоже время от клиницистов поступали запросы к морфологам: как понять процессы регенерации, что ей мешает и что надо делать?

Началом широкомасштабных исследований в Крымском институте послужила работа В. И. Зяблова «К вопросу о восстановлении проводимости спинного мозга после его перерезки» (1975 г), которая вызвала интерес нейроморфологов и нейрохирургов.

В 1977 году усилиями ректора, при финансировании Министерства здравоохранения СССР, была организована проблемная лаборатория при кафедре анатомии человека с солидным штатом сотрудников (Лысенко В. В., Розганюк Ю. Д., Дьяченко М. И., Коваль С. Я., Кирсанова Н. В., Новосельская Н. А, Свербилова Т. Л., Яровая О. Я., Танасов В. В., Танасова Е. Ю., Сахарнова И. Л., Шелепа Е. Д., Брехов А. Н., Куница В. Н. и др.). Лаборатория была единственной в СССР с монотематической программой исследования «Регенерация ЦНС».

Мне (автору статьи), в то время старшему научному сотруднику, уже кандидату медицинских наук профессором Зябловым В. И. было поручено возглавить организационную работу в лаборатории, в частности внедрить современные методы нейроморфологических, гистохимических, ультрамикроскопических, нейрофизиологических исследований, освоенных мною в годы аспирантуры (1972-1975 гг) на кафедре гистологии и эмбриологии Крымского медицинского института под руководством профессора Шаповалова Ю. Н. и профессора Зяблова В. И. Опыт и навыки освоения гистохимических, гистохимических методов исследования на кафедре гистологии и эмбриологии были перенесены в проблемную лабораторию и за один год были освоены всеми сотрудниками. Особенно следует отметить, что на кафедре гистологии и эмбриологии,

наряду со столичными аналогичными кафедрами, были внедрены новейшие методики гистохимического определения дыхательных ферментов-дегидрогеназ, а также мукополисахаридов, белков. Это было время передовых технологий морфологического и гистохимического, ультрамикроскопического изучения органов и тканей. В лаборатории появились новые микротомы, криостаты, электронный микроскоп ЭМ-100Б, ультрамикротомы, растровый электронный микроскоп, построен новый виварий. Находясь часто в научных командировках в ведущих лабораториях Москвы (1 Московский медицинский институт, Институт мозга), Ленинграда (Институт экспериментальной медицины) мы учились и перенимали опыт изготовления препаратов, и со временем наша гистологическая техника была не хуже, чем в центральных лабораториях. Это позволило добиться весомых научных результатов, а полученные в нашей лаборатории гистотопографические препараты поврежденных сегментов спинного мозга до сих пор являются уникальными – никто так и не смог их повторить. Научный руководитель профессор Зяблов В. И. лично учил нас импрегнационным методикам, наиболее капризным, требующим терпения, умения, настойчивости, тщательной тонкости и даже учета влияния погодных условий. Шеф, как мы его называли, всегда говорил, что морфология требует точности описания и, главное, математических обоснованных выводов. Предположения и догадки для морфологической науки недоказательны и недопустимы. Выдвинул гипотезу – докажи морфологическим контролем. Не хватает для вариационного ряда объектов эксперимента – повтори, сделай, подожди, но результат должен быть достоверным. Использовались морфометрические методики, цитофотометр для определения плотности и числовых значений цитовключений был сконструирован профессором Троценко Б. В. Также отметим, что в то время не было компьютерных программ, а средняя арифметическая показателей определялась на механических счетных машинах для бухгалтеров. Это правда. Современным ученым, ссылаясь на интернет, можно копировать общепатологические реакции органов и тканей на травму спинного мозга. Мы же делали все вручную и самостоятельно.

Приходится с удивлением констатировать, что многие современные врачи и даже ученые слабо представляют себе значение фундаментальных морфологических наук, и на каких методиках базируются научные исследования. Для морфологов это тяжелый, кропотливый труд, требующий немало времени, физических и психологических затрат, что заслуживает уважения.

Лучшие врачи – это специалисты, хорошо освоившие нормальную и патологическую анатомию, висцеропатологию при различных заболеваниях, поэтому надо менять отношение к морфологии со студенческих лет, т.к. в будущем врач работает «вслепую» без знания морфологии органов.

Коллектив лаборатории взялся за дело, и работа пошла. Работали напряженно, с энтузиазмом, присущим молодости, т.к. поставленные задачи не позволяли расслабляться.

Главный вопрос: какова роль **спинно-мозговой жидкости (СМЖ)** в образовании элементов мозгового рубца при изменившихся топографо-анатомических отношениях краниального и каудального концов полностью пересеченного спинного мозга в эксперименте?

Изучение мировой и отечественной научной литературы, а также сортировка полученных данных, привели нас к пониманию, что в основе регенерации спинного мозга лежит рост поврежденных аксонов жизнеспособных нейронов через место травмы спинного мозга, т.к. ревитализация нервных клеток в поврежденных сегментах не наступает, т.е. вопрос не идет о регенерации поврежденных мозговых нервных клеток как таковых.

В короткое время были получены предварительные результаты.

Одновременно проводились морфологические исследования патанатомических материалов с полным перерывом спинномозговых сегментов спинальных больных, умерших в Сакском санатории им. Н. Н. Бурденко. Это позволило сделать однозначное заключение: в большинстве случаев между концами поврежденного спинного мозга формируется как грубый мозговой рубец, так и полости, препятствующие росту нервных волокон, и главное, обнаруженные под микроскопом полости были соединены с центральным каналом с нарушением его эпендимной выстилки (рис. 1).

Пришло решение – надо досконально проверить эти данные в эксперименте. Налаживались научные связи с профильными клиницистами г. Симферополя (проф. Морозов В. В.), г. Москвы (проф. Юмашев Г. С., проф. Боголепов Н. Н.), г. Харькова (академик Корж А. А.), где осваивались передовые хирургические нейроортопедические методики, но с недостаточной экспериментальной базой.

Через 3 года были получены первые обнадеживающие результаты, и мы, молодежь, уже думали о Нобелевской премии. Мы ощущали гордость, что мы находимся на передовых рубежах отечественной нейроморфологии, экспериментальной нейрохирургии. Нас публиковали в серьезных журналах, сборниках, мы участвовали в конференциях, симпозиумах и нам казалось, что весь Советский Союз следит за нашими исследованиями – это вдохновляло. Вчитываясь в страницы «Медицинской газеты», мы искали сообщения о достижениях крымских нейроморфологов. Это было, но намного позже. Научный поиск привел нас к очевидным результатам: объем лизируемой нервной ткани спинного мозга после его полного пересечения у собак зависит от степени контакта поврежденного мозгового вещества со спинномозговой жидкостью. В естественных условиях нервная ткань ограничена от СМЖ мягкой оболочкой (*pia mater*) и глиальным барьером, т.е. при повреждении этих барьеров и происходят изменения, которые объясняются лизирующим действием СМЖ на

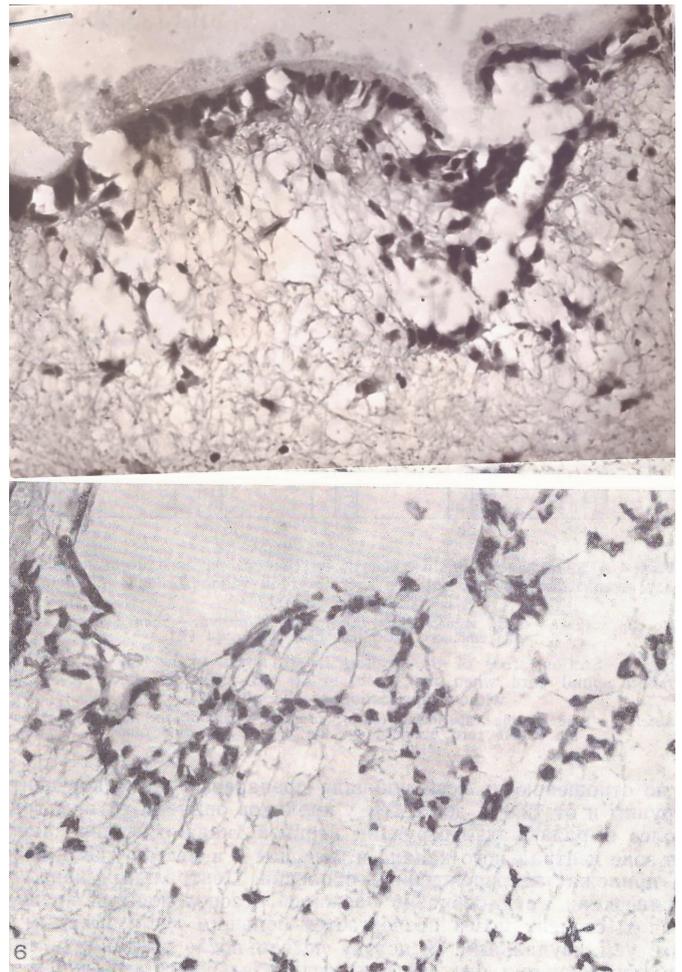


Рис. 1. Поврежденный спинной мозг

поврежденные участки мозгового вещества.

Уже в первые дни, после полной экспериментальной перерезки спинного мозга у собак, полости, возникшие от разрушения вещества мозга, углубляются на 0,4-0,5 см от линии разрыва и на продольных гистологических срезах занимают от 10 до 65 % площади его поперечного сечения. Соответственно, на таких же срезах видны глиосоединительно-тканые тяжи (перемычки), которые соединяют краниальный и каудальный по отношению к разрезу концы спинного мозга между собой, составляя т.н. мозговой рубец (рис. 2).

Интраспинальные нервные волокна прорастают от одного конца мозга к другому через указанные перемычки (рис. 3).

Встречая на своем пути полости, регенерирующие аксоны огибают их и следуют к центральным отделам рубца.

Вышеописанная морфологическая картина демонстрируется на оригинальных гистограммах, прототипов которых мы не встречали в научной литературе. Количество таких нервных волокон невелико, т.к. площадь перемычек, определяющихся на плоских гистологических препаратах в первые 10-20 дней, составляют

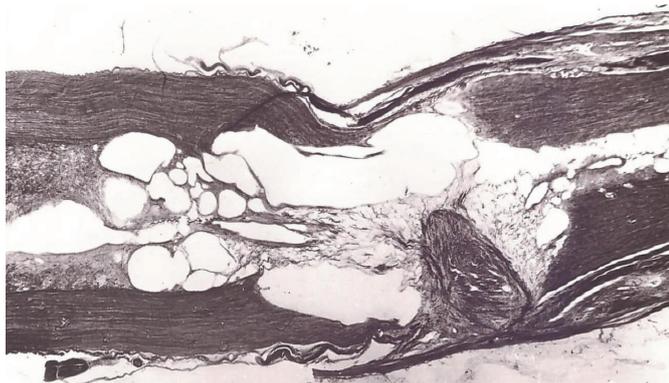


Рис. 2. Мозговой рубец

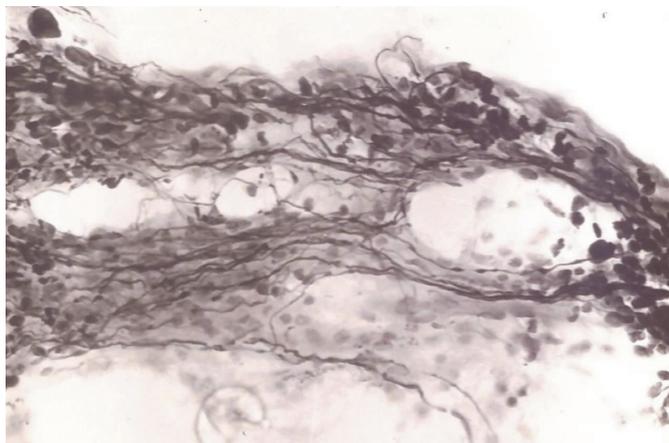


Рис. 3. Интраспинальные нервные волокна

лишь 10-30 % от площади поперечника спинного мозга, а остальная часть рубца представлена полостями.

Полученные результаты создали предпосылки к необходимости следующего этапа исследований – разработке хирургических операций, обеспечивающих снижение площади полостей в мозговом рубце и создании условий для оптимального роста интраспинальных аксонов.

Были разработаны в эксперименте и применены ряд оригинальнейших хирургических приемов, главной целью которых было осуществить технически максимальную возможность оградить место повреждения от ликвора субарахноидального пространства и центрального канала. Фактически это была микронейрохирургия в эксперименте (рис. 4).

Сроки эксперимента от 7 суток до 1 года после полной перерезки спинного мозга.

Предоставленные микрофотографии убедительно доказывают, что наиболее приемлемыми нейрохирургическими приемами, удовлетворяющими нашу гипотезу (лизирующее действие ликвора), является устранение диастаза путем наложения сближающих швов или т.н. внутроболочечная перерезка через окно в мягкой оболочке с проколом центрального канала на 0,5-0,8 см краниально и каудально от линии разреза по задней центральной борозде с целью блокирования

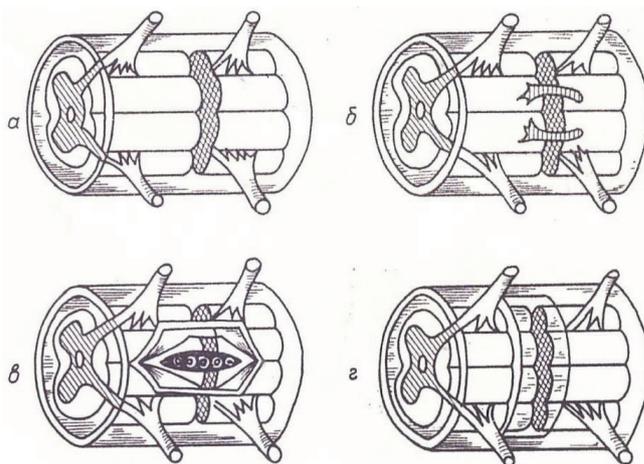


Рис. 4. Микронейрохирургия для оптимального роста интраспинальных аксонов: а – интрадуральная перерезка, б – сшивание и сближение концов спинного мозга шелковыми лигатурами, в – интрапиальная перерезка спинного мозга через окно в мягкой оболочке, г – окутывание места перерезки спинного мозга консервированной твердой мозговой оболочкой

ликвородинамики в центральном канале. Морфологическая картина и достоинство каждого способа демонстрируются на микрофотограммах, отражающих изменившиеся топографо-анатомические взаимоотношения культур перерезанного мозга (рис. 5).

Все новое в науке раскрывается в муках. Это был тяжелый труд, связанный с максимальным напряжением деятельности, физических усилий, настойчивостью и терпением. Не всегда получалось все, что ожидали, это, безусловно, нас расстраивало. Мой научный руководитель аспирантуры проф. Шаповалов Ю. Н. в таких случаях всегда успокаивал и говорил, что отрицательный результат в науке – это тоже результат.

Кто-то из великих людей сказал, что гениальность – ничто по сравнению с трудолюбием, настойчивостью и терпением.

В нашем случае примером этому является оформление заявки на авторское свидетельство по результатам работы нашей лаборатории.

Признание изобретения с момента подачи заявки в Госкомитет по изобретениям СССР до выдачи авторского свидетельства длилось 7 лет и положительный отзыв был выдан только после того, как уникальные гистологические препараты были нами доставлены экспертам 1-го Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова (рис. 6).

Достижения крымских нейроморфологов стали известны на всю страну после того как мы (Лысенко В. В., Розганюк Ю. Д.) доложили наши результаты в Киевском НИИ нейрохирургии на заседании нейрохирургического общества в 1979 году.

Мы приехали с научно доказанными предложениями применять операционную помощь больным с осложнен-

ной позвоночно-спинномозговой травмой уже в первые сутки после катастрофы. Существовала тактика ведения таких больных: борьба с травматическим шоком, стабилизация состояния, а затем операция. Но стабильных



Рис. 5. Изменение топографо-анатомических взаимоотношений культи перерезанного мозга: а – при сшивании культи спинного мозга 2 лигатурами, б – при окутывании места травмы твердой мозговой оболочкой, в – интрапальпальная перерезка спинного мозга через окно в мягкой оболочке

результатов не было, т.к. наступают необратимые деструктивные процессы не только в месте травмы, но и на протяжении всего спинного мозга в проксимальном и дистальном направлениях. Тем более, что на то время были достижения в анестезиологии и реанимации. Нами была показана морфология поврежденного сегмента в эксперименте, когда СМЖ уже в первые часы лизирует мозговое вещество в зоне травмы. Нас выслушали внимательно, и после демонстрации фильма некоторое время стояла тишина. Потом полтора часа мы отвечали на вопросы, нас, «периферийных» ученых критиковали честно и хорошо. Ответ наш сводился к одному: «Кто не верит, давайте станем рядом в операционной, и потом отвергайте наши выводы». Помирил нас мудрый директор НИИ академик Андрей Петрович Ромоданов. Он подытожил прения и сказал, что исследования крымских ученых заслуживают внимания и могут изменить хирургическую тактику ведения тяжелых спинальных, а руководству клиник стоит задуматься о строительстве вертолетных площадок на крышах больниц для оперативной доставки пациентов.

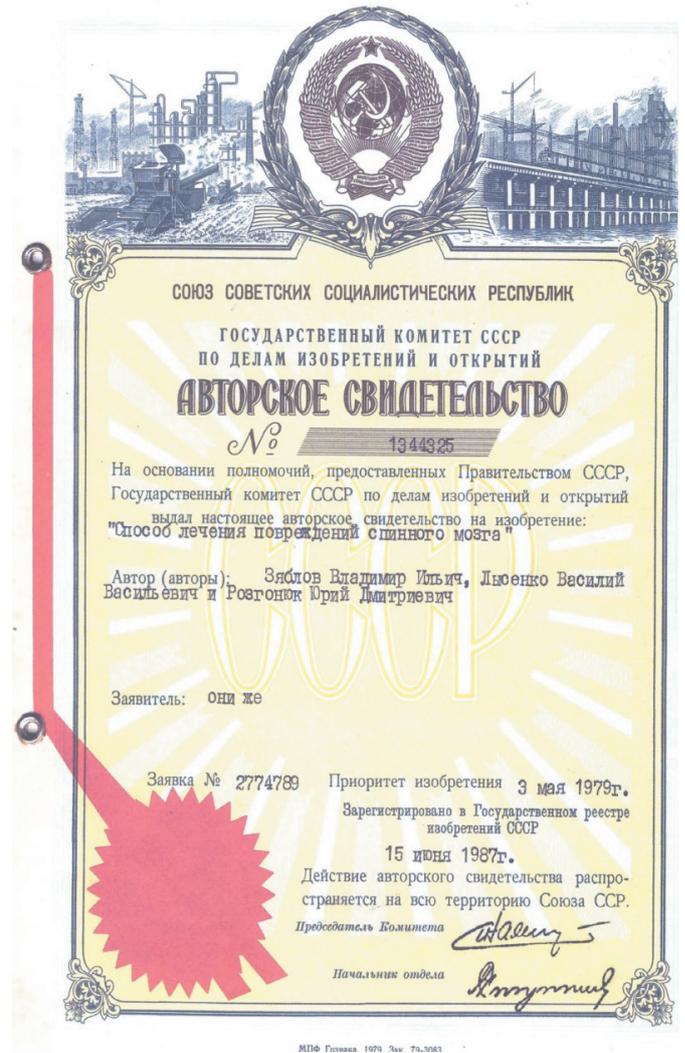


Рис. 6. Авторское свидетельство «Способ лечения поврежденных спинного мозга»

В итоге, конечно, дело до вертолетов не дошло, но мысль академика А. П. Ромоданова воплотилась в практическую плоскость. Сегодня спинальников почти всегда доставляют в клинику и оперируют немедленно, насколько это возможно.

По предложению профессора Зяблова В. И. была разработана техника операций с применением аллотрансплантата из **твердой мозговой оболочки (ТМО)** для направленного роста регенерирующих аксонов через мозговой рубец.

Эта тема относится к особому разделу трансплантационных исследований с задачей стимулировать регенерационную способность центральных нейронов прерванного спинного мозга. Были многолетние попытки ученых в зарубежных и отечественных лабораториях помещать в диастаз между концами спинного мозга имплантаты, способствующие направленной регенерации нервных волокон. Применялись «вставки» из гомогената эмбриональной ткани головного и спинного мозга, поперечнополосатых мышц, милипоры, желатиновые капсулы, ткани стенки желчного пузыря и т.д., которые могли бы предельно ориентировать рост аксонов. Все же исследователи признавали, что их методики приводят лишь к формированию грубого мозгового рубца, и никто из них не привел морфологических доказательств прорастания нервных волокон через зону травмы и формирующийся мозговой рубец, т.к. все применяемые «вставки» сами являются антигенным материалом, вызывающим фиброз вокруг трансплантатов.

Оригинальность нашего метода заключается в том, что сама по себе ТМО, как консервированный трансплантат, не вызывает воспалительной и иммунологической реакции, т.к. благодаря крымским морфологам (профессор Ткач В. В. и др.) известно, что ТМО обладает супрессивными и бактерицидными свойствами. Разработанный нами многослойный перфорированный аллотрансплантат из консервированной (0,25 % нейтральный формалин) обес-

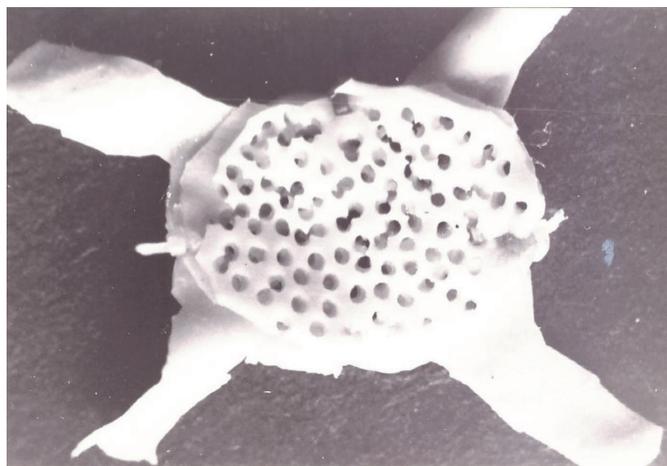


Рис. 7. Трансплантат из твердой мозговой оболочки (консервация 0,25 % формалин) имплантируемый в диастаз пересеченного спинного мозга собак

печивает тесное соприкосновение культей спинного мозга с трансплантатом и через перфорации в нем происходит транзитный направленный рост нервных волокон спинальных трактов, давая возможность упорядочить прямолинейный рост аксонов с целью соединения аналогичных проводящих путей в разобщенных сегментах (рис. 7).

В течение 1 месяца от начала эксперимента трансплантат сохраняет свое типичное строение, которое затем трансформируется в аморфную структуру. Перфорации заполнены нейроглиальными и соединительно-тканевыми элементами с регенерирующими аксонами (рис. 8).

Отсутствие прототипов в мировой литературе и полученные нами результаты отвечали требованиям для оформления авторского свидетельства на изобретение. Материалы были подготовлены, но наступили 90-е годы.

Важность и сложность проблемы вызывает постоянный интерес к поиску новых современных подходов, которые могли бы продвинуть сложившееся положение.

В 1988 году в Пущино на Оке прошел международный симпозиум «Трансплантация ткани мозга млекопитающих», где были обсуждены перспективные направления в разработке методик трансплантации мозга в эксперименте и клинике с участием ведущих отечественных специалистов, а также специалистов Германии, Польши, Чехии, Словении, Англии, Кубы и др. Это было продолжением начинающихся новых, как говорится, «модных» исследований, и мы не были пионерами в этой области. Понимая, что экспериментальная **трансплантация эмбриональной нервной ткани (ЭНТ)** является перспективным направлением в изучении регенерации поврежденного мозга с использованием неокортекса в реконструктивной хирургии спинного мозга, мы обнаружили, что трансплантация (ЭНТ) в основном проводилась в интактный или гемитомированный спинной мозг и без учета патологического влияния ликвора на поврежденную нервную ткань.

Одно дело подсадить ЭНТ в интактный или свежетомированный спинной мозг, а другое оценить судьбу ЭНТ, в частности неокортекса (ЭМ 15-17), белых крыс, подсаженного через 2 недели после перерезки спинного мозга у

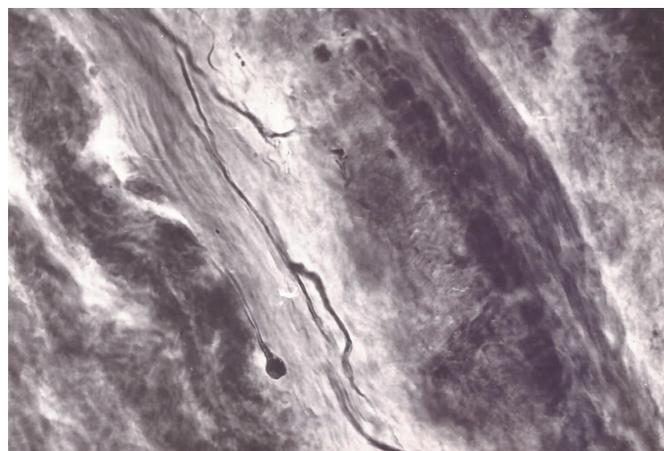


Рис. 8. Колба роста регенерирующего аксона

собак с целью определения степени выживаемости и дифференцировки нейробластов и возможности установления морфологических связей и культами спинного мозга. При этом создавались условия, ограждающие имплантаты от ликвора субарахноидального пространства.

Первой группе животных после полной поперечной перерезки L2-L3 сегментов спинного мозга имплантировался ЭМ 15-17 неокортекса двигательной зоны крыс. Второй группе через 12-14 дней после такой операции производилась реламинаэктомия и введение ЭМ 15-17 в место перерезки, т.е. «отсроченная трансплантация» с закрытием окна в *pia mater* клеем МК-7.

Морфологические исследования показали, что в период от 2 недель до 2 месяцев обнаруживаются контакты растущих аксонов с имплантатом.

Переживающие нейробласты формируют клеточно-фибриллярные тяжи, соединяющие концы спинного мозга.

Растущие аксоны не имеют транзитного перехода через имплантат. Конец 3-го месяца характеризуется образованием мозгового рубца, выполняющий диастаз и оттесняющий сохранившийся имплантат на периферию сегмента. Часто нейробласты приобретают признаки зрелых нейроцитов. Регенерирующие аксоны видны как на периферии срезов, так и в центре, однако установить источник их роста от трансплантата к мозгу или наоборот не удается.

У собак 2-й группы ЭМ 15-17 «переживает» совершен-

но в других условиях и не вовлечен в ранние процессы деструкции и отека нервной ткани спинного мозга на его концах.

За все время эксперимента отчетливо просматриваются процессы, связанные с дифференцированием нейробластов в зрелые формы и формированием новой структурной организации, т.е. установление морфологических связей дифференцирующихся нейробластов с мозговой тканью реципиента и образования рыхлого мозгового рубца с растущими аксонами.

Отсроченная ксенотрансплантация ЭМ15-17 в зоне перерезки спинного мозга взрослых собак дает возможность разработки новых методов, направленных на безрубцовое морфологическое восстановление разобщенных сегментов спинного мозга в эксперименте.

Во время наших выступлений на конференциях, семинарах, научной печати почти всегда возникали прямые или косвенные вопросы о доказательности негативной роли ликвора в месте повреждения. Как представлялся ликвор – просто в виде жидкости, изливающейся вместе с кровью в диастаз, или ликвор становится агрессивной средой в связи с изменяющимися его биохимическими показателями?

Мы понимали, что выдвигая в научный мир выдающиеся морфологические экспериментальные данные, все же у нас не было прямого ответа на вопрос: что же происходит с ликвором в зоне травмы? Где факты физиологов, патофизиологов, биохимиков? Их не было.

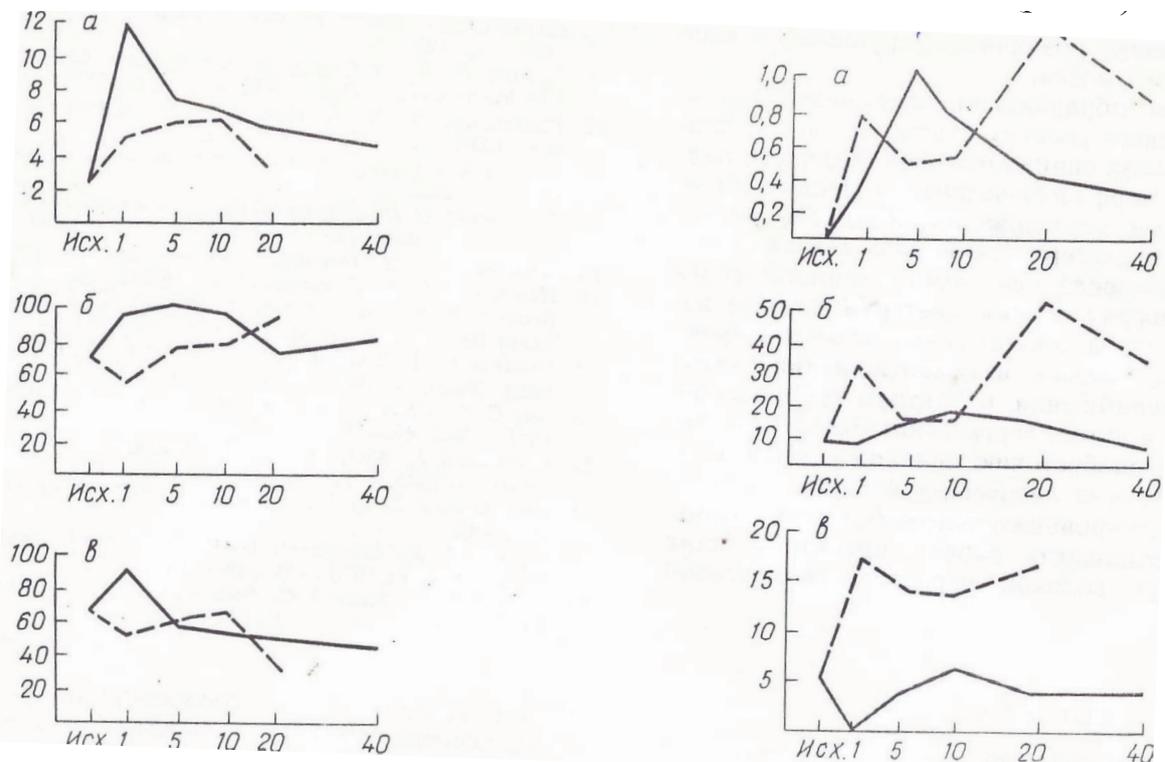


Рис. 9. Динамика изменений трипсина и его ингибиторов  $\alpha_1$  – АТ,  $\alpha_2$  – МГ в сыворотке крови (графики слева) и ликворе (графики справа) кошек после перерезки спинного мозга: а – график активности трипсина (в м ЕД), б – содержание  $\alpha_2$  – МГ (в мг%), в – содержание  $\alpha_1$  – АТ (в мг%)

Тогда к нашей теме был приглашен физиолог – доцент кафедры нормальной физиологии Заречный В. Р. Это честный ученый, порядочный человек. Экспериментальные исследования Заречного В. Р. на кошках по определению активности трипсина  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина в сыворотке крови и ликвора показала, что спинальная травма приводит к выраженным сдвигам в системе протеолиза.

Изменения активности трипсина и протеазной активности ликвора и сыворотки крови, происходят уже в 1 сутки после травмы спинного мозга.

Повышенная активность фермента наблюдается на протяжении нескольких недель после операции, что является одним из звеньев патогенеза различных нарушений в зоне травмы спинного мозга (рис. 9).

Такая закономерность, связанная с усилением активности системы протеолиза ликвора и сыворотки крови, коррелирует с выраженным альтеративным изменением мозга в зоне травмы, резким изменением ликворотканевых взаимоотношений, нарушением кровоснабжения, развитием геморрагического некроза и аутоаллергических процессов.

Это способствует приобретению ликвором выраженных литических свойств, которые приводят к формированию полостей, грубого мозгового рубца, препятствующих росту нервных волокон. Это наши исследования и выводы.

Выдающийся советский нейрофизиолог, академик РАН и РАМН, лауреат Государственной премии СССР, иностранный член ряда академий медицины и психиатрии Европы и Америки Бехтерева Наталья Петровна, в последние годы жизни научный руководитель Института мозга человека Академии наук СССР, в своей книге «Магия мозга и лабиринты жизни», переизданной в 2017 году, конкретно описывает личные клинические наблюдения лечения электростимуляцией спинальных больных с полным перерывом спинного мозга после боевых пулевых ранений.

Цитируем: «Травма была давняя и никого из нас не удивило, что электромиелограмма (электрическая\* активность мозга) с электродов ниже перерыва не писалась, линии были совершенно прямые, как если бы прибор не был включен. И вдруг... после нескольких сессий электрических стимуляций, – электромиелограмма с электродов ниже полного давнего (6 лет) перерыва стала появляться, усиливаться и, наконец, достигла характеристик электрической активности выше перерыва». И, по мнению Н. П. Бехтеревой, – «в развивающихся позитивных и негативных событиях, дело не обошлось без изменений спинномозговой жидкости. Взятая у больного из участка ниже перерыва, она отравляла клетки в культуре, была цитотоксической. После стимуляции цитотоксичность исчезла. Что же было со спинным мозгом ниже перерыва до стимуляции? Судя по приведенному оживлению, мозг не умер. Скорее – спал, но спал как бы под наркозом токсинов, спал «мертвым сном».

Ссылки на морфологию «спящих» сегментов нет. Тем не менее, очевидно, что на «арене» при спинальной травме проявляется «особая» роль спинномозговой жидкости.

По нашему мнению, состояние автономно существующих каудальнее перерыва спинного мозга сегментов, находящихся по оценке Н. П. Бехтеревой в стадии «мертвого сна», есть не что иное, как парабиоз, и это вселяет надежду, что наша лаборатория стояла на верном научном пути, открывающем перспективы для тщательного современного изучения спинномозговой жидкости при спинальной травме.

В сентябре 1989 года в Симферополе на кафедре анатомии человека был впервые проведен Всесоюзный монотематический научный симпозиум «Регенерация спинного мозга (экспериментальные и клинические вопросы)», где были представлены работы, отражающие новые взгляды на решение проблемы спинальной патологии как в клинике, так и в эксперименте. Четко прослеживалась мысль о необходимости фундаментальных исследований с внедрением новых трансплантационных методик, реконструктивных операций на спинном мозге при осложненной травме позвоночника, о комплексном подходе с широким участием нейрофизиологов, нейрохирургов, патофизиологов, фармакологов.

Особый интерес у клиницистов-нейрохирургов и нейроморфологов вызывают клинико-морфологические параллели в плане выявления закономерностей транснейрональных изменений как в ЦНС, так и ПНС.

В лаборатории проведен тщательный постмортальный морфологический и клинический анализ 2 больных из 6 умерших после травмы спинного мозга в Сакском санатории им. Н. Н. Бурденко в 1979 году.

У одного больного срок жизни после травмы составил 1,5 года, у второго 35 лет.

Наши морфологические данные являются подтверждением тому, что через 35 лет, так же как и через 1,5 года после фронтальной и бытовой травмы, выраженная системная реактивность и дегенерация нервных волокон проводящих путей по всему длиннику спинного мозга находятся практически на одном уровне, и роста аксонов через рубец не обнаружено (рис. 10).

Цели и задачи любого научного фундаментального исследования морфоэкспериментального характера после получения доказательных научных фактов в идеале должны быть апробированы и внедрены в клинические базы. Но это не всегда происходит. В нашем случае нам, крымчанам, повезло. Личное знакомство профессора Зяблова В. И. с академиком Ромодановым А. П., академиком Корж А. А. (Харьков), проф. Юмашевым Г. С. (Москва), а также оригинальные научные подходы нашей лаборатории к проблеме регенерации спинного мозга в эксперименте вызвали интерес клиницистов и позволили познакомить нас, молодых экспериментальных нейрохирургов и нейроморфологов, с клиницистами Москвы и Харькова.

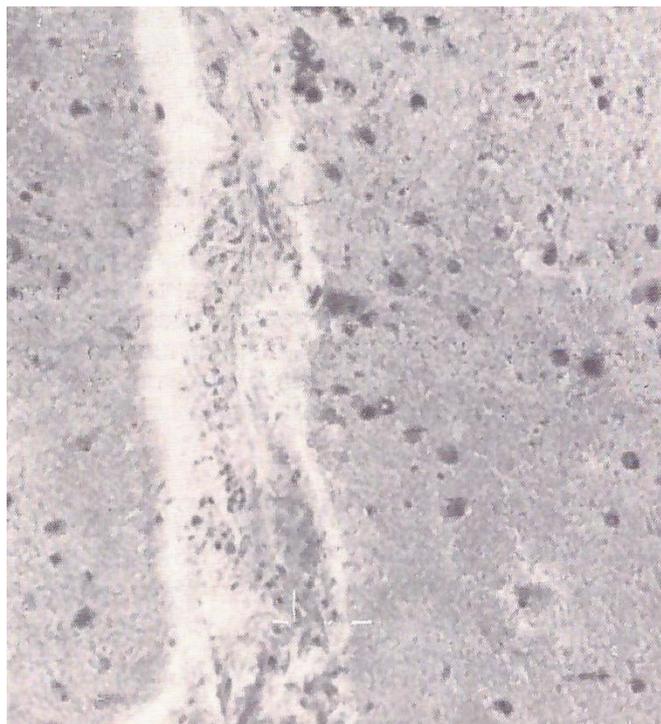


Рис. 10. Очаговая дегенерация нервных волокон в шейном отделе спинного мозга

Соединение экспериментальных исследований и их клиническое применение всегда является приоритетным направлением в реконструктивной стратегии при спинальной травме.

Совместная работа на научной базе нашей лаборатории позволила получить оригинальнейшие результаты для того времени с внедрением в клинику.

Мне посчастливилось ассистировать уважаемому крымскому нейрохирургу Собошанскому Г. В. в операции по поводу ножевого пересечения спинного мозга у женщины.

Нас (Зяблов В. И., Скоблин А. П., Лысенко В. В., Брехов А. Н.) приглашали в Харьков в НИИ позвоночной травмы (директор, академик Корж А. А.) для совместных операций и разработки новых подходов при позвоночно-спинальной травме.

Впервые в нашей лаборатории в эксперименте проведено укорочение позвоночника (вертебэктомия) и соединения культи спинного мозга с применением методик, в основе которых было сближение культей и защита места соединения от ликвора субарахноидального пространства и центрального канала (Аганесов А. Г.) Эти эксперименты положили основу для получения авторских свидетельств на изобретение и внедрение в клинику.

В клинике кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии (зав. член-кор. АМН СССР Юмашев Г. С.) мы (Зяблов В. И., Лысенко В. В., Брехов А. Н.) наблюдали трех больных, у которых после операции, после позвоночно-спинальной травмы произошло частичное восстановление тазовых функций, а у одного больного

частично восстановились движения в бедренном и коленном суставах.

С удовлетворением вспоминаю, как в мою бытность заведующим кафедрой оперативной хирургии и топоанатомии Крымского госмедуниверситета им. С. И. Георгиевского было получено приглашение профессора Грунтовского Г. Х., профессора Филиппенко В. А. в Харьковский НИИ патологии позвоночника, где обсуждалась совместная работа. Это многого стоит!

Мы видели искреннюю заинтересованность руководства Сакского санатория им. Н. Н. Бурденко в совместных исследованиях. Когда в 1979 году мы с собаками, находившимися в эксперименте, в дорожных сумках, приехали в Сакский санаторий для снятия электромиографии задних конечностей, больные, узнав о желании отдельных чиновников чинить нам препятствия, образовали живой коридор для прохода в лабораторию, сидя в инвалидных колясках. Мы спокойно провели необходимые исследования, и собравшиеся спинальные больные провожали нас аплодисментами и пожеланиями скорейшего получения положительных результатов, необходимых для них.

Наши публикации, выступления в печати стали известны населению и к нам обращались родственники больных со спинальной травмой за помощью.

Но мы не всегда могли доходчиво объяснить, что от фундаментальных и экспериментальных исследований до клинического внедрения бывает долгий путь. Люди обижались, уходили неудовлетворенные, но истина для нас была дороже.

Лаборатория при кафедре анатомии человека была «полигоном» подготовки кадров, начиная со студенческой скамьи, куда был свободный доступ для желающих учиться, работать у операционного стола, ухаживать за послеоперационными животными.

Студентов было много, но хочу отметить некоторых, получивших азы операционной техники в лаборатории. Сегодня они стали известными специалистами: Касьянов В. А. – к. мед. н., главный нейрохирург Республики Крым, Волкодав О. В. – к. мед. н., доцент, нейрохирург детской Республиканской больницы, Морозов С. В. – врач высшей квалификации-онколог, начмед Республиканского онкодиспансера, Григорьянц А. В. – к. мед. н., декан Крымской медицинской академии им. С. М. Георгиевского.

Мы с интересом следили за работой медицинского центра «Майами- проект» (США) под руководством профессора Найт. Еще в конце 80-х годов прошлого века у них серьезно ставился вопрос с надеждой, что через 20 лет проблема будет решена. Была подготовлена группа спинальных больных молодого возраста, которых поддерживали реабилитационными мероприятиями для последующего запуска восстановления локомоторных функций.

Уже прошло около полувека, и прогноз не состоялся.

В 1988 году мы встречались с профессором Найт и его коллегами в Москве в НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко в клинике профессора А. В. Лифшица. Наша делега-

ция (проф. Зяблов В. И., доцент Лысенко В. В.) доложила суть своих исследований, которые еще никто не делал. Были вопросы, сдержанная похвала, критики особой не было, но через полгода в научной публикации США появились данные об аналогичных исследованиях, но на более современном технологическом уровне. Это как раз о том, что не всегда необходимо спешить способствовать преждевременной утечке патентно-способной информации через открытую печать.

Результаты наших исследований опубликованы в весомых отечественных и зарубежных изданиях, выступлениях на международных конференциях: Антверпен, Мюнхен, Токио, Варна, Кельн, Вена и т.д.

В этой связи надо отметить прогноз развития нейротравматологии, сделанный А. Б. Лихтерманом (журнал «Вопросы нейрохирургии», 1979 г., №5, стр. 51-56). Он имел смелость сказать, что к 2000 году станет ясно – возможна ли вообще регенерация поврежденного спинного мозга. Если окажется, что истинная регенерация проводниковых систем и нейронов спинного мозга невозможна, то усилия будут направлены на разработку способов и устройств, которые искусственным путем могли бы восстановить утраченную проводимость для лежащих ниже места поврежденных сегментов. Здесь перспективным представляется создание миниатюрных устройств для избирательной записи биоэлектрических импульсов с определенных пирамидных проводниковых систем и их передачи на соответствующие нейроны и проводники ниже анатомического перерыва спинного мозга.

Если по первой части прогноза у нас и за рубежом разработки продолжают, то вторая часть осуществляется в странах с передовыми технологиями и уже применяются в клиниках.

Суммируя все, что представлено в данной статье, однозначно видно, что на основе исследований крымскими нейроморфологами в конце XX века под руководством профессора Зяблова В. И. сформировался самостоятельный раздел этой сложной проблемы современности, а именно решение вопроса о роли патологически изменившегося ликвора для восстановления полноценной морфофункциональной целостности поврежденного спинного мозга.

Исследование в лабораториях мира продолжают. Появляются новые данные о регенерации СМ (Польша, Англия, Китай, Россия и т.д.) принимаемые за научные сенсации. Прослеживаются новейшие подходы, в основе которых чаще всего преимущественно повторение пройденного, даются разные определения регенерации СМ, но без предоставления убедительного морфологического контроля.

Главный вопрос – создать условия путем подавления причин, мешающих прорастанию аксонов через место травмы, восстановить супраспинальные влияния на автономно существующий каудальный сегмент спинного мозга, возможность установления межнейронных связей через повторный отсроченный синаптогенез, восстановления хотя бы коротких межсегментарных нервных связей.

Наука о регенерации ЦНС – прежде всего это ответственность в развитии уже достигнутых результатов, навыков, мыслей, гипотез. Это своеобразная культура любой научной школы и жаль, что такая школа в Крыму исчезает. Это надо помнить тем, кто подписывает и распределяет бюджетные деньги в науку, имея в виду, что только в Украине и России на сегодня живет около 40 тыс. «колясочников» инвалидов-спинальников.

## Литература

Литература: список находится в редакции

Поступила в редакцию 21.01.2020 г.

УДК 616.832-089

DOI:10.33617/2522-9680-2020-2-11

**В. В. Лысенко**

**РЕГЕНЕРАЦИЯ СПИННОГО МОЗГУ – БИОЛОГІЧНЕ ТАБУ?  
(Хроніка досягнень кримських нейроморфологів наприкінці  
XX сторіччя)**

**Ключові слова:** регенерація, спинний мозок, біологія.

У статті розглядається наукова діяльність кримських морфологів у частині фундаментального вивчення проблеми відновлення морфофункціональної цілісності спинного мозку. Виділяються головні періоди у вивченні спінальної травми. Розглянуто роль спинно-мозкової рідини (СМР) в утворенні елементів мозкового рубця при змінених умовах топографо-анатомічних відношень краніального і каудального кінців повністю перетнутого спинного мозку.

Запропоновано спосіб вирішення проблеми шляхом створення умов для блокування причин, що заважають проростанню аксонів через місце травми; відновленню супраспинальних впливів на автономно існуючий хвостовий сегмент спинного мозку; встановлення міжнейронних зв'язків через повторний відтермінований синаптогенез; відновлення коротких міжсегментарних нервних зв'язків.

**В. В. Лысенко**

**РЕГЕНЕРАЦИЯ СПИННОГО МОЗГА – БИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ТАБУ? (Хроника достижений крымских нейроморфологов в  
конце XX века)**

**Ключевые слова:** регенерация, спинной мозг, биология.

В статье рассматривается научная деятельность крымских морфологов в части фундаментального изучения проблемы восстановления морфофункциональной целостности спинного мозга. Выделяются главные периоды в изучении спинальной травмы. Рассмотрена роль спинно-мозговой жидкости (СМЖ) в образовании элементов мозгового рубца при изменившихся топографо-анатомических отношениях краниального и каудального концов полностью пересеченного спинного мозга.

Предложен способ решения проблемы путем создания условий для подавления причин, мешающих прорастанию аксонов через место травмы; восстановления супраспинальных влияний на автономно существующий каудальный сегмент спинного мозга; установления межнейронных связей через повторный отсроченный синаптогенез; восстановления коротких межсегментарных нервных связей.

V. V. Lysenko

**IS THE SPINAL CORD REGENERATION A BIOLOGICAL TAB?**

**(The Chronicle of the Crimean Neuromorphologists Achievements at the XX Century End)**

**Keywords:** regeneration, spinal cord, biology.

The article discusses the scientific activity of Crimean morphologists regarding the fundamental study of the problem of restoring the morphofunctional integrity of the spinal cord. The main periods in the study

of spinal injury are highlighted. The role of cerebrospinal fluid (CSF) in the formation of elements of the cerebral scar with the changing topographic and anatomical relations of the cranial and caudal ends of the completely crossed spinal cord is considered.

A method is proposed for solving the problem by creating conditions for suppressing the reasons that impede the germination of axons through the site of injury; restoration of supraspinal influences on the autonomously existing caudal segment of the spinal cord; establishing interneuronal connections through repeated delayed synaptogenesis; restoration of short intersegmental neural connections.



DOI:10.33617/2522-9680-2020-2-21  
УДК 616.31:664.315:615.015

**ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ ФІТОГЕЛІВ НА СТАН ЯСЕН ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ОРАЛЬНІ АПЛІКАЦІЇ ТЕРМОПЕРОКСИДНОЇ СОНЯШНИКОВОЇ ОЛІЇ**

- <sup>1</sup> А. В. Марков, к. мед. н., доцент, каф. терап. стоматол. фак. післядип. осв.
- <sup>1</sup> Т. І. Пупін, к. мед. н., доцент, каф. терап. стоматол. фак. післядип. осв.
- <sup>2</sup> А. П. Левицький, д. біол. н., проф. каф. комбікорм. і біопалива
- <sup>1</sup> Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
- <sup>2</sup> Одеська національна академія харчових технологій

Термічна жирова обробка харчових продуктів широко використовується як у домашній кулінарії, так і в харчовій промисловості [1-3]. Негативними наслідками термічної обробки жирів, особливо тих, що містять поліненасичені жирні кислоти, є утворення шкідливих для організму токсичних продуктів термопероксидації: гідроперексидів, альдегідів, кетонів, епоксидів і багатьох інших речовин [4-6].

У нашій попередній роботі [7] було показано, що оральні аплікації термопероксидної соняшnikової олії вже після трьох днів виявляють патогенну дію на стан ясен щурів: достовірно збільшують бактеріальне обсіменіння, ступінь дисбіозу і зменшують антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ. Через 5 днів оральних аплікацій термопероксидної соняшnikової олії бактеріальне обсіменіння ясен зростає більше ніж у 2 рази, а ступінь дисбіозу – у 4 рази. Достовірно зростають і рівні маркерів запалення (еластази і МДА), але достовірно знижуються активність лізоциму, каталази та індекс АПІ.

Нами було показано, що попереднє застосування фітогелю «Квертулін», який містить біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін та цитрат кальцію, здійснює лікувально-профілактичну дію на ясна щурів, які отримували оральні аплікації термопероксидної соняшnikової олії [8].

У стоматології також відомі фітозасоби, які виявилися ефективними пародонтопротекторами при споживанні пероксидної соняшnikової олії [9-11].

Останнім часом нами запропоновані фітогелі з вмістом

таких фітопрепаратів як «Біотрит» (комплекс біологічно активних речовин з паростків пшениці) [12] і екстракт «Дубовий» (містить фенольні сполуки з деревини дуба) [13]. На ці фітогелі отримано дозвіл МОЗУ на застосування в якості профілактичних засобів [14, 15].

**Метою** даного дослідження було порівняльне визначення лікувально-профілактичної дії цих двох нових фітогелів («Біотрит» і «Дубовий») на стан ясен щурів, які отримували оральні аплікації термопероксидної соняшnikової олії. В якості препарату порівняння ми використали вже відомий фітогель «Квертулін» [16].

**Матеріали та методи дослідження**

У роботі було використано фітогелі «Квертулін», «Біотрит» і «Дубовий» виробництва НВА «Одеська біотехнологія» [16]. Досліди було проведено на 30 білих щурах лінії Вістар (самиці, 4-5 місяців, 210±13 г), яких було розподілено у 5 рівних груп: 1-а – контроль, 2-а, 3-я, 4-а і 5-а групи отримували оральні аплікації термопероксидної соняшnikової олії (ТСО) [17] в дозі 0,5 мл щоденно вранці за одну годину до годівлі. Щури 3-ої групи за півгодини до аплікації ТСО отримували аплікацію фітогелю «Квертулін», щури 4-ої групи таким же чином отримували аплікації фітогелю «Біотрит» і щури 5-ої групи – аплікації фітогелю «Дубовий».

Евтаназію щурів здійснювали на 6-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця.