

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-2-82-90>

МОЖЕТ ЛИ ПОЛНОЕ ИССЕЧЕНИЕ ТРАВМИРОВАННОГО УЧАСТКА СПИННОГО МОЗГА ПРИВОДИТЬ К ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТАМ?

М.В. Лебенштейн-Гумовски¹, А.А. Гринь^{1,2}¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1**Контакты:** Михаил Владимирович Лебенштейн-Гумовски Dr.lebenstein.g@gmail.com

До настоящего времени не разработаны успешные способы восстановления поврежденного спинного мозга и его функций при тяжелой спинномозговой травме, такой как ушиб спинного мозга, его разрыв или пересечение. Во многом это связано с отсутствием методик лечения, направленных на цепь патогенетических процессов, происходящих в нервной ткани после травмы. Тема восстановления функций спинного мозга зачастую считается нежелательной для обсуждения и находится под влиянием клинических стереотипов. В статье предлагается рассмотреть метод лечения спинномозговой травмы, основанный на современных данных о патофизиологических процессах в месте повреждения и за его пределами. Использование новых данных и достижений экспериментальной науки о тяжелой травме спинного мозга может явиться серьезным шагом к разработке новых методик лечения этой патологии.

Ключевые слова: спинальная травма, травма спинного мозга, валлеровское перерождение, дегенерация, глиальный рубец, полиэтиленгликоль, хитозан, клеточные матрицы, стволовые клетки, кордэктомия, корпорэктомия, корпородез, спондилодез, эксайтотоксичность, аксональный рост

Для цитирования: Лебенштейн-Гумовски М.В., Гринь А.А. Может ли полное иссечение травмированного участка спинного мозга приводить к положительным результатам? Нейрохирургия 2024;26(2):82–90.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-2-82-90>

Can a complete excision of the injured site of the spinal cord lead to positive results?

M. V. Lebenstein-Gumovski¹, A. A. Grin^{1,2}¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia**Contacts:** Mikhail Vladimirovich Lebenstein-Gumovski Dr.lebenstein.g@gmail.com

Until now, there are no successful ways to restore the damaged spinal cord and its functions in severe spinal cord injury such as spinal cord contusion, rupture or intersection. This is largely due to the lack of treatment methods aimed at the chain of pathogenetic processes occurring in the nervous tissue after injury. The topic of restoration of spinal cord functions is taboo, often undesirable for discussion, and is influenced by clinical stereotypes. The article proposes to consider the method of treatment of spinal cord injury, using modern data, taking into account emerging pathophysiological processes at the site of injury and beyond. The use of new data and achievements of experimental science on severe spinal cord injury can be a serious step towards the development of new methods for the treatment of this pathology.

Keywords: spinal injury, spinal cord injury, Wallerian degeneration, degeneration, glial scar, polyethylene glycol, chitosan, cell matrices, stem cells, cordectomy, corporectomy, corporodesis, spinal fusion, excitotoxicity, axonal growth

For citation: Lebenstein-Gumovski M.V., Grin A.A. Can a complete excision of the injured site of the spinal cord lead to positive results? *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(2):82–90. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-2-82-90>

ВВЕДЕНИЕ

Длительное время тяжелая травма спинного мозга считалась бесперспективной с точки зрения возможности лечения и реабилитации пациентов. За годы клинических и экспериментальных наблюдений на протяжении XX в. сформировалось устойчивое мнение, что спинной мозг после его пересечения или разрыва не восстанавливает свои функции, макро- и микроанатомическую структуру. Такое мнение породило ряд скептических оценок в отношении многих исследований, направленных на его кардинальный пересмотр, и попыток найти ключ к восстановлению поврежденного спинного мозга. Это привело к «нежелательности» дискуссии по данной теме в научных кругах.

Даже в XXI в. Леон Себастьян Иллис (Léon Sebastian Illis) ведет свое рассуждение, отталкиваясь от столетних неудач в данной области, не придавая значения новым подходам: «Было бы трудно найти какую-нибудь другую отрасль науки с более чем столетней историей бесплодных усилий. По сути все, что применялось ранее, было повторением одной и той же идеи, хотя и разными способами, концентрацией внимания на месте травмы. В надежде получить другой результат мы приговорены к повторению одних и тех же экспериментов... Век исследований, сфокусированных на месте поражения, оказался непродуктивным» [1].

И все же история наблюдений по этой проблеме знает ряд случаев частичного или полного восстановления спинного мозга после его тотального или субтотального пересечения. Так, американские хирурги Фрэнсис Стюарт (Francis T. Stewart) и Ричард Гарт (Richard H. Harte) еще в 1902 г. описали случай оперативного соединения концов полностью разорванного огнестрельным ранением спинного мозга с частичным восстановлением его функций через 16 мес [2]. Однако в большинстве подобных случаев, описанных в XX в., спонтанного восстановления функций спинного мозга не происходило. В то же время Уолтер Фриман (Walter L. Freeman) в 1960-х годах в эксперименте на собаках резецировал 2 см размозженного спинного мозга и сопоставил его отрезки, сопроводив это укорачивающим корпородезом. Спустя несколько месяцев у собак значительно восстанавливались двигательная и тазовые функции, появлялась чувствительность. Прооперированные собаки передвигались, опираясь на все лапы. Клиническая картина была подтверждена и морфологическим исследованием. Было обнаружено восстановление микроструктуры спинного мозга [3–5].

Почему же в одних случаях происходит восстановление спинного мозга после его травмы, а в других — нет? При чем порой это не коррелирует с тяжестью

полученного повреждения. Вероятно, дело в подходах к лечению и взглядах на патогенез спинальной травмы.

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ. ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Рассмотрим исходы травмы периферических нервов после хирургического лечения и сравним их с повреждением в спинном мозге. Разумеется, периферический нерв и спинной мозг — далеко не одно и то же. Как правило, если произошло пересечение нерва и имеется значительный диастаз концов, то при отсутствии хирургического лечения в нерве происходят процессы валлеровской дегенерации с отмиранием дистального отрезка аксона и формированием глиального рубца. Если же концы нерва соприкасаются или был проведен нейролизис с отсечением измененных концов нерва и пластическим замещением диастаза аутонервом, то наблюдается достаточно быстрый процесс регенерации. В благоприятных условиях средняя скорость прорастания проксимального участка аксонов достигает 1 мм/сут [6]. В 1-ю фазу валлеровского перерождения отмечаются распад миелиновых оболочек, макрофагальная инфильтрация. Дистальный отрезок аксона погибает, оставляя пустой свою миелиновую оболочку. Проксимальный отрезок аксона остается жизнеспособным, так как сохраняет связь с телом нейрона, и в своем дистальном участке образует утолщение — колбу роста. Шванновские клетки и макрофаги активно участвуют в фагоцитозе, поглощая миелин и продукты распада нервной ткани, тем самым очищая место травмы. При этом также происходят размножение шванновских клеток и их выстраивание вдоль оси нерва с образованием лент Бюгнера. Эти ленты выполняют роль направляющего каркаса, вдоль которого растут аксоны. Шванновские клетки создают благоприятные условия для аксонального роста, поддерживая его постоянность. Спустя некоторое время, по мере роста аксон вновь заполняет опустевший миелиновый туннель, и иннервация восстанавливается [7, 8].

При травме спинного мозга наблюдаются более сложные процессы, приводящие к дегенерации места травмы, зачастую с негативным прогнозом. Первичное повреждение — исключительно механическая травма нервной ткани. В момент травмы происходит одномоментное повреждение огромного числа клеток вещества мозга. Это влечет за собой выброс большого количества нейромедиаторов, в том числе глутамата. Начинается цепь событий, приводящая к повреждению спинного мозга вторичного характера, по объему во много раз превышающему первичное. Нейромедиаторы повреждают

еще не травмированные клетки, усугубляя повреждение и увеличивая его масштаб в геометрической прогрессии. Так проявляется эффект эксайтотоксичности по типу цепной реакции — повреждение одной клетки ведет к повреждению нескольких других. Глутаминовая кислота в большой концентрации нарушает электролитные процессы в клетках и в большом количестве приводит к быстрой их гибели, что ограничивает распространение эксайтотоксичности [9–11]. Гибель олигодендроцитов приводит к нарушению миелиновых оболочек и локальной демиелинизации. В результате нарушения микрососудистого русла происходит имbibция нервной ткани клеточными элементами крови, главным образом эритроцитами и нейтрофилами. Наблюдается и макрофагальная инфильтрация. Развивается воспалительный процесс, и уровень цитокинов повышается в несколько десятков тысяч раз [12]. Усугубляется межклеточный отек, который распространяется на значительное расстояние от первичного очага и вызывает нарушение трофики нервной ткани. Иммуные реакции приводят к активации глиальной пролиферации. Наблюдаются явления апоптоза.

Однако в спинном мозге нет шванновских клеток, пролиферация которых выстраивает каркас для аксонального роста. Миелиновые оболочки в спинном мозге образованы олигодендроцитами, которые, напротив, ингибируют рост аксонов. Стоит отметить, что в исследованиях *in vitro* аксоны спинного мозга проявляют способность к росту так же, как и аксоны нейронов периферической нервной системы [13–15]. После завершения каскада патофизиологических процессов объем вторичных повреждений нервной ткани превосходит первичное повреждение в несколько раз, а олигодендроциты активно заполняют место травмы. В течение 4–12 нед вторичные факторы постепенно прекращают свое действие. В это время высокая активность макрофагов приводит к миграции в область повреждения фибробластов и, как следствие, развитию локального фиброза. Таким образом, область спинного мозга, которую затронули первичные и вторичные изменения, замещается сложным дегенеративным комплексом, состоящим из соединительной ткани, фибробластов, фиброцитов, макрофагов, не способных к обратной миграции, и глиальных клеток. Ткань в месте травмы приобретает губчатый вид и состоит из множества кист, окруженных глиальной капсулой и тяжами коллагеновых волокон. Такой фиброзно-глиально-кистозный рубец, занимающий достаточный объем, является механическим препятствием для регенерации аксонов [16–20].

Исходя из вышесказанного, в остром периоде спинномозговой травмы выделяют очаг первичного повреждения, область вторичного повреждения и область отека (рис. 1).

В клинической практике редко встречаются резаные ранения спинного мозга, особенно с полным его

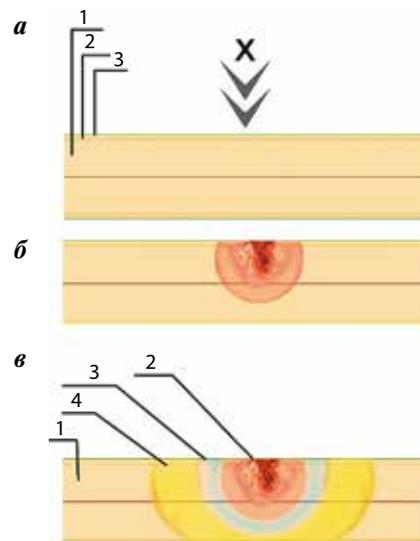


Рис. 1. Травма спинного мозга: а — действие травмирующего фактора (X) на здоровый спинной мозг. 1 — вещество спинного мозга, 2 — субдуральное пространство, 3 — твердая мозговая оболочка; б — травмированный спинной мозг; в — зоны повреждения. 1 — здоровая нервная ткань, 2 — зона первичного повреждения, 3 — зона вторичного повреждения, 4 — зона распространения вторичного повреждения и зона отека

Fig. 1. Spinal cord injury: a — the effect of a traumatic factor (X) on a healthy spinal cord. 1 — substance of the spinal cord, 2 — subdural space, 3 — dura mater; б — injured spinal cord; в — zones of damage. 1 — healthy nervous tissue, 2 — zone of primary damage, 3 — zone of secondary damage, 4 — zone of distribution of secondary damage and edema zone

пересечением. Чаще травма представляет собой очаг контузии или размозжения, который затрагивает лишь часть поперечника спинного мозга. После прекращения действия вторичных факторов конечные границы процесса стабилизируются.

Волокна, сохранившиеся в области травмы, могут продолжить нести функциональную нагрузку. Однако вероятность того, что при субтотальном повреждении сохранившиеся после действия первичного фактора волокна не станут жертвой вторичных процессов, весьма низка. Было замечено, что травма, затрагивающая до 50 % поперечника спинного мозга, чаще приводит к клинически значимому функциональному восстановлению [21–23].

При этом травма, затрагивающая свыше 50 %, клинически протекает как полный перерыв спинного мозга и прогностически гораздо менее благоприятна. В то же время даже 10 % сохранившихся аксонов могут в достаточной мере способствовать регрессу неврологического дефицита [24, 25]. Так, в клинической практике мы имеем ряд вероятностей, которые обуславливают гипотетически возможный положительный прогноз. Это можно записать в виде предлагаемой нами формулы:

$$P = f_1 f_2 f_{>10\%} f_{10\%},$$

где f_1 — вероятность неповреждения части волокон первичным агентом; f_2 — вероятность неповреждения

этой оставшейся части вторичными процессами, такими как ишемия и эксайтотоксичность; $f_{>10\%}$ — вероятность того, что невредимыми остались именно $>10\%$ нервных волокон; $f_{10\%}$ — вероятность того, что эти уцелевшие 10% (или более) настолько функционально значимы, что приведут к функциональному восстановлению. При этом P — вероятность совместного появления всех вероятностей.

Однако такое большое количество положительных вероятностей встречается редко, и при тяжелой травме значение P стремится к нулю. Но даже низкая вероятность положительного разрешения ситуации, надежда на пластичность нервной ткани и укоренившиеся стереотипы относительно возможности восстановления спинного мозга обуславливают дальнейшую лечебную тактику, заключающуюся в максимально бережном интраоперационном отношении к тканям спинного мозга. Часто врачи выбирают выжидательную тактику или практически полностью бездействуют в отношении непосредственно места травмы спинного мозга. Фактически хирургическое лечение тяжелой контузии спинного мозга со сдавлением ограничивается декомпрессионной ламинэктомией, в отдельных случаях — удалением участка разможнения или гематомы (рис. 2). Здесь ссылаются на принцип Парацельса «не навре-

ди», в значении «не навреди еще больше». Сама идея об иссечении нескольких пораженных сегментов спинного мозга и их аппроксимации до сих пор считается невозможной для применения на практике и зачастую не берется в расчет мировым врачебным сообществом, такой способ лечения воспринимается как нечто калечащее, еще более пагубное. В XX в. были предприняты попытки сшить спинной мозг и сопоставить его концы, в том числе с использованием укорачивающего спондилодеза [26]. Но тогда отсутствовали знания о веществах, способствующих мембранному «склеиванию» отрезков спинного мозга, не было препаратов и технологий, которые могли бы индуцировать репарацию и регенерацию нервной ткани и патогенетически воздействовать на область травмы.

В настоящее время эта идея становится вполне логичным решением проблемы. В острый период в очаге травмы происходят процессы, усугубляющие со временем степень повреждения. Чем меньше прошло времени с момента травмы, тем меньше область вторичного повреждения [27]. В это время в очаге происходит первичный распад клеток, имеются очаги некроза, инфильтрация клеточными элементами крови, макрофагами, содержится огромное количество нейромедиаторов, обуславливающих вторичное повреждение, каскады

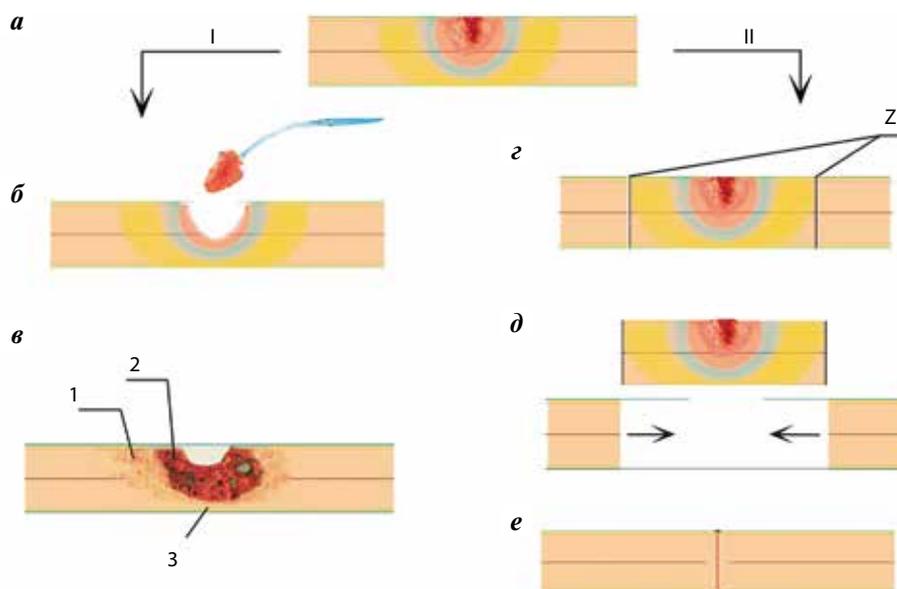


Рис. 2. Хирургические методы лечения травмы спинного мозга: а — спинной мозг с зонами первичного и вторичного повреждения; б, в — схема I — классический метод, используемый в клинической практике (схема I): б — удаление контузионного очага, тканевого детрита, в пределах визуально не нарушенной ткани; зона вторичного повреждения и отека остается, в ней продолжают процессы эксайтотоксичности; в — исход классического метода: формирование глиального рубца (1), кистозно-фиброзной трансформации (2), сохранение незначительного числа аксонов (3); г–е — схема II — метод полной резекции спинного мозга в области травмы: г — объем резекции (Z — разрезы); д — удаление патологического конгломерата с зонами первичного, вторичного повреждения и отека; сопоставление отрезков спинного мозга; е — исход экспериментальной операции: при соблюдении условий, способствующих репарации нервной ткани, практически все аксоны восстанавливаются

Fig. 2. Surgical methods treatment for spinal cord injury: а — spinal cord with areas of primary and secondary damage; б, в — scheme I — classical method used in clinical practice: б — removal of a contusion focus, tissue detritus, within the visually intact tissue; the zone of secondary damage and edema remains, excitotoxicity processes continue in it; в — the outcome of the classical method: formation of a glial scar (1), cystic-fibrous transformation (2), preservation of a small number of axons (3); г–е — scheme II — method of complete resection of the spinal cord in the area of injury: г — volume of resection (Z — cuts); д — removal of pathological conglomerate with areas of primary, secondary damage and edema; comparison of segments of the spinal cord; е — outcome of the experimental operation: under conditions conducive to the reparation of the nervous tissue, almost all axons undergo restoration

иммунных реакций, грубые ишемические и электролитные нарушения, тканевой отек. Все эти процессы взаимно усугубляют друг друга. Если вовремя прервать этот сценарий, можно избежать значительного вторичного повреждения нервной ткани.

Установлено, что при пересечении спинного мозга тонкое лезвие действует на ткани с силой >10 Н. При этом сила, действующая во время контузии спинного мозга, — около 26 000 Н [28]. Следовательно, если пересечь спинной мозг проксимальнее и дистальнее места травмы, можно свести к минимуму повреждающие факторы еще до начала распространения вторичного повреждения. Иными словами, учитывая низкую вероятность восстановления спинного мозга без вмешательств, такое радикальное действие, как полное пересечение спинного мозга с резекцией его травмированного участка, при условии достаточной аппроксимации концов будет гораздо менее травматичным для пациента, нежели сохранение очага травмы с активно развивающимися вторичными процессами. Поскольку объем поражения нервной ткани напрямую зависит от силы и площади приложения первичного фактора, то если взять за основу силу, прикладываемую к нервной ткани в момент ее разрезания лезвием, и силу контузии спинного мозга, объем поражения от лезвия минимум в 2600 раз будет меньше любой локальной контузии. Операция иссечения контузионного очага минимизирует первичное и вторичное повреждение нервной ткани, создавая условия для репарации (рис. 2).

По данным Y. Yoshida и соавт. (2012), максимально чистый разрез в эксперименте практически не привел к образованию отека, и впоследствии не формировались кисты и рубцы, тогда как относительно тупая травма вызывала отек, за которым следовали рубцовые и кистозные изменения вокруг контузионных очагов. Однако в некоторых случаях в культе спинного мозга развивался отек, так как соединение концов спинного мозга после их хирургического пересечения лезвием проводилось в сроки >10 –20 мин. Эти данные согласуются с результатами исследования на грызунах: концы пересеченных аксонов остаются стабильными только в течение ~ 10 –20 мин перед тем, как подвергнуться фрагментации на обоих концах, что является первым проявлением валлеровской дегенерации [29]. Следовательно, помимо чистоты среза, существенную роль играет и быстрота сопоставления концов спинного мозга после резекции первично травмированного участка. При этом время от момента получения травмы до резекции может ограничиваться несколькими часами, что вполне достаточно для транспортировки пациента в специализированный стационар и выполнения хирургического вмешательства. Хотя лишь 24–51 % пострадавших с травмой спинного мозга может быть оказана помощь в нейрохирургическом отделении в течение 24 ч после травмы, а число про-

оперированных в течение первых 8 ч после травмы не превышает 10 % [28].

Такое кардинальное вмешательство, как поперечное иссечение спинного мозга и дальнейшее сопоставление его отрезков, порождает ряд скептических вопросов. Например, как возможно точное сопоставление проксимального и дистального отрезков необходимых аксонов? Каков механизм репарации, если, несмотря на минимизацию повреждения при разрезе, отсутствие шванновских клеток все равно будет приводить к ингибированию аксонального роста и не будут формироваться колбы роста и тяжи Бюгнера?

Описанные выше патофизиологические процессы действительно, хотя и в меньшей степени, актуальны и для повреждения спинного мозга лезвием при резекции его участка. Скорее всего, простого сопоставления отрезков спинного мозга будет недостаточно, ведь развитие вторичного повреждения по-прежнему ничем не ограничено. Проводя аналогию с валлеровским перерождением, многие авторы предлагали индуцировать рост аксонов факторами аксонального роста, изменяли клеточное окружение в месте травмы, вводили в диастаз клеточные матрицы, культуры клеток обонятельной луковицы, стволовые, эмбриональные клетки [30–40]. В ряде экспериментов был получен положительный результат: формировались новые аксональные связи, проксимальные отрезки нейронов прорастали в дистальные участки. Однако процесс восстановления во всех случаях был длительным и частичным, а макро- и микроструктура спинного мозга значительно изменялись [30–40].

В этом отношении представляют интерес исследования полимерных соединений для создания буферной среды в месте травмы. Некоторые полимеры, такие как хитозан, полиэтиленгликоль [41–48], конъюгаты полиэтиленгликоля с молочной кислотой, нанодисперсные, мицеллярные формы [49, 50] и соединения с графеном [43, 51], будучи введенными в диастаз спинного мозга, проявляют свойства «мембранных герметиков» или фузогенов (англ.: fusion — слияние). Предполагается, что они повышают текучесть аксолеммы проксимального и дистального отрезков аксона, вызывая мембранный наплыв и слияние мембран аксонов. Происходит своего рода «склеивание» аксонов [52–55].

Как известно, отмирание дистального отрезка аксона происходит не одномоментно, а значительно растягивается во времени. Разрушение аксона начинается непосредственно в месте травмы, но относительная стабильность мембраны сохраняется в срок до 20 мин [29]. Таким образом, если после резекции участка спинного мозга осуществить сопоставление его отрезков, предварительно обработав их фузогенами, можно добиться эффекта мембранного «склеивания». Буферные среды также могут ограничивать и частично нейтрализовывать или замедлять распространение нейромедиаторов, цитокинов и предупреждать эффект

эксайтотоксичности. Эти свойства фузогенов уже сейчас можно рассматривать как ключевой момент в решении вопроса о репарации спинного мозга. Действуя строго физиологично, они не нарушают анатомических и гистологических взаимоотношений в спинном мозге и лишь создают благоприятные условия для репаративных процессов. Соответственно, теряется необходимость в поиске механизма, похожего на валлеровское перерождение с лентами Бюгнера и колбами роста.

Необходимо отметить, что восстановление функций спинного мозга в некоторых исследованиях после его пересечения с применением фузогенов становится клинически значимым спустя несколько дней после травмы, что невозможно в модели восстановления функций за счет аксонального роста. Так, в исследовании S. Rep и соавт. (2019) выполняли полное пересечение спинного мозга у собаки на уровне Th₁₀ [56]. Уже через 3 дня авторы отмечали постепенное возвращение двигательной активности в нижних конечностях у прооперированного животного, а полное восстановление происходило через 6 мес. Измерение электрической проводимости спинного мозга с помощью регистрируемых вызванных потенциалов показало, что восстановление после применения фузогенов может происходить у некоторых особей уже через несколько минут, но в большинстве случаев — в течение 1 ч [57]. В то же время, как выяснилось, в спинном мозге все же могут происходить явления, характерные для периферических нервов. Речь идет об аксональном росте, который начинается через несколько минут после плотного сопоставления отрезков спинного мозга, и становится значимым примерно через 4–6 ч, преодолевая место травмы и достигая дистального отрезка [55, 58]. Возможно, что в условиях плотного сопоставления отрезков спинного мозга и при использовании буферной среды репарация спинного мозга происходит за счет этих 2 механизмов — слияния аксонов, с одной стороны, и аксонального роста — с другой.

Вопрос о точности сопоставления аксонов в спинном мозге после резекции его участка находит ответ в явлении нейропластичности и адаптационных свойствах центральной нервной системы. Так, в XIX в. Мари Жан Пьер Флуранс (Marie Jean Pierre Flourens) выполнил эксперимент, отчетливо демонстрирующий эти явления. Исследователь перерезал у петуха нерв, идущий к мышце, сгибающей крыло, и нерв, идущий к мышце-антагонисту. Поменяв их между собой, выполнил соединение этих нервов крест-накрест: нерв сгибателей крыла соединил с проксимальным отрезком разгибательного нерва, а нерв, идущий от разгибателей крыла, — с проксимальным отрезком сгибательного нерва. После операции и реабилитации оказалось, что крылья у птицы действуют точно так же, как они действовали раньше, несмотря на перекрест в нервах-антагонистах [59].

В спинном мозге аксональные тяжи, формирующие белое вещество, сгруппированы по канатикам и очень плотно прилежат друг к другу. Каждый канатик спинного мозга состоит из аксонов строго определенной группы и несет в себе импульсы со строго определенной функцией, и эти аксоны имеют одинаковое (либо только эфферентное, либо только афферентное) направление. При этом число аксонов в белом веществе спинного мозга оценивается более чем в 20 млн. При резекции спинного мозга в пределах даже нескольких сегментов аксональные тяжи сохраняют свои локализацию, функции и направление. Необходимости в точном сопоставлении отрезков одного и того же аксона нет. Соседние аксоны, будучи соединенными между собой, имеют одинаковое направление и схожую функцию. Если функция незначительно отличается, например в случае, если один аксональный тяж участвует в иннервации мышц передней группы бедра, а другой — задней группы бедра, то после соединения отрезков дистальные аксоны перенимают функцию проксимального, а нейропластичность меняет функциональное предназначение этого аксонального пути [45]. Происходит функциональная адаптация. Близкое расположение друг к другу аксонов, выполняющих схожие функции, и расположение их в крупных аксональных пучках — спинномозговых канатиках гарантирует сопоставление отрезков аксонов без потери функциональности [48].

Несмотря на то что возможности фузогенов при наличии ровного среза спинного мозга были неоднократно продемонстрированы многими авторами, перспектива их клинического применения зависит от того, как скоро будут пересмотрены оперативные подходы к лечению травмы спинного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном этапе развития науки мы располагаем значительными знаниями о процессах, происходящих в спинном мозге после его повреждения. Известны исходы классического метода лечения тяжелой контузии, разрыва или пересечения спинного мозга. Они редко приводят к восстановлению двигательной и чувствительной функций. Удаление контузионного очага или даже бездействие в отношении места травмы приводят к усугублению процессов, происходящих на тканевом уровне, нарушают физиологические и анатомические связи и делают невозможным полноценное восстановление спинного мозга. Процессы вторичного повреждения нервной ткани происходят стремительно за счет быстро развивающегося отека, эффекта эксайтотоксичности, привлечения иммунных комплексов, нарушения гематоэнцефалического барьера, обуславливая формирование окончательной зоны вторичного повреждения спинного мозга, многократно превышающей объем первичного. Даже при удалении области первичного повреждения остается обширный

объем нервной ткани, пораженной на клеточном уровне вторичными факторами. В настоящее время следует признать неэффективным такой принцип лечения спинномозговой травмы с точки зрения восстановления функций спинного мозга.

Имеющиеся сведения о возможности аксонального роста в белом веществе спинного мозга при плотном сопоставлении разрезанных участков, а также описанный эффект «мембранного склеивания» с помощью некоторых полимеров с фузоген-эффектом позволяют однозначно утверждать о достаточном репаративном потенциале вещества спинного мозга. При разработке

и внедрении в клиническую практику новых методов лечения тяжелой спинномозговой травмы следует опираться на эти сведения и прежде всего рассматривать возможность полного иссечения травмированного участка спинного мозга с последующим соединением его проксимального и дистального отрезков. Только пересмотр проблемы и хирургических методик при спинальной травме с учетом результатов современных исследований позволит начать применять полученные сведения для эффективного лечения пациентов с этим инвалидизирующим и долгое время считавшимся безнадежным состоянием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Illis L.S. Central nervous system regeneration does not occur. *Spinal Cord* 2012;50(4):259–63. DOI: 10.1038/sc.2011.132
- Stewart F.T., Harte R.H. A case of severed spinal cord in which myelorrhaphy was followed by partial return of function. *Philadelphia Med J* 1902;9:1016–20.
- Freeman L.W. Editors Proceedings, X Congreso Latinoamericano de Neurocirurgia. Brazil: Editorial Don Bosco, 1963. Pp. 135–44.
- Freeman L.W. Return of spinal cord function in mammals after transecting lesions. *Ann NY Acad Med Sci* 1954;58(5):564–9. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1954.tb54093.x
- Freeman L.W. Experimental observations upon axonal regeneration in the transected spinal cord of mammals. *Clin Neurosurg* 1962;8:294–319. DOI: 10.1093/neurosurgery/8.cn_suppl_1.294
- Карагяур М.Н., Макаревич П.И., Шевченко Е.К. и др. Современные подходы к регенерации периферических нервов после травмы: перспективы генной и клеточной терапии. *Гены и клетки* 2017;12(1):6–14. DOI: 10.23868/gc120633
Karagyaour M.N., Makarevich P.I., Shevchenko E.K. et al. Modern approaches to peripheral nerve regeneration after injury: the prospects of gene and cell therapy. *Geny i kletki = Genes & Cells* 2017;12(1):6–14. (In Russ.). DOI: 10.23868/gc120633
- Александров Ю.И., Анохин К.В., Безденежных Б.Н. и др. Нейрон. Обработка сигналов. Пластичность. Моделирование: фундаментальное руководство. Тюмень: Изд-во Тюменского гос. ун-та, 2008. 548 с.
Aleksandrov Yu.I., Anokhin K.V., Bezdenezhnykh B.N. et al. Neuron. Signal processing. Plastic. Modeling: A Fundamental Guide. Tyumen: Izd-vo Tumenskogo gos. un-ta, 2008. 548 p. (In Russ.).
- Rowland J.W., Hawryluk G.W., Kwon B., Fehlings M.G. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. *Neurosurg Focus* 2008;25(5):E2. DOI: 10.3171/FOC.2008.25.11.E2
- Chen Y., Tang Y., Vogel L.C., Devivo M.J. Causes of spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2013;19(1):1–8. DOI: 10.1310/sci1901-1
- Park D.H., Lee J.H., Borlongan C.V. et al. Transplantation of umbilical cord blood stem cells for treating spinal cord injury. *Stem Cell Rev Rep* 2011;7(1):181–94. DOI: 10.1007/s12015-010-9163-0
- Silva N.A., Sousa N., Reis R.L., Salgado A.J. From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury. *Prog Neurobiol* 2014;114:25–57. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.002
- Смирнов В.А., Гринь А.А., Крылов В.В. Регенеративные методы лечения травмы спинного мозга. Обзор литературы. Часть 1. *Нейрохирургия* 2019;21(2):66–75. DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-2-66-75
Smirnov V.A., Grin A.A., Krylov V.V. Regenerative methods of treatment of spinal cord injury. Literature review. Part 1. *Neirokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(2):66–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-2-66-75
- Hechler D., Nitsch R., Hendrix S. Green-fluorescent-protein-expressing mice as models for the study of axonal growth and regeneration *in vitro*. *Brain Res Rev* 2006;52(1):160–9. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2006.01.005
- Önger M.E., Delibaş B., Türkmen A.P. et al. The role of growth factors in nerve regeneration. *Drug Discov Ther* 2017;10(6):285–91. DOI: 10.5582/dtd.2016.01058
- Thomson C.E., Hunter A.M., Griffiths I.R. et al. Murine spinal cord explants: a model for evaluating axonal growth and myelination *in vitro*. *J Neurosci Res* 2006;84(8):1703–15. DOI: 10.1002/jnr.21084
- Auerbach A.D., Liu Q., Ghosh R. et al. Prenatal identification of potential donors for umbilical cord blood transplantation for Fanconi anemia. *Transfusion* 1990;30(8):682–7. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1990.30891020324.x
- Beattie M.S., Hermann G.E., Rogers R.C., Bresnahan J.C. Cell death in models of spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2002;137:37–47. DOI: 10.1016/s0079-6123(02)37006-7
- Hall E.D., Springer J.E. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. *NeuroRx* 2004;1(1):80–100. DOI: 10.1602/neurorx.1.1.80
- Gris P., Tighe A., Levin D. et al. Transcriptional regulation of scar gene expression in primary astrocytes. *Glia* 2007;55(1):1145–55. DOI: 10.1002/glia.20537
- Dougherty K.J., Hochman S. Spinal cord injury causes plasticity in a subpopulation of lamina I GABAergic interneurons. *J Neurophysiol* 2008;100(1):212–23. DOI: 10.1152/jn.01104.2007
- Stab wounds of the spinal cord. *Br Med J* 1978;1(6120):1093–4.
- Manzone P., Domenech V., Forlino D. Stab injury of the spinal cord surgically treated. *J Spinal Disord* 2001;14(3):264–7. DOI: 10.1097/00002517-200106000-00014
- Dlouhy B.J., Dahdaleh N.S., Howard M.A. 3rd. Radiographic and intraoperative imaging of a hemisection of the spinal cord resulting in a pure brown-séquard syndrome: case report and review of the literature. *J Neurosurg Sci* 2013;57(1):81–6.
- Canavero S. The “Gemini” spinal cord fusion protocol: reloaded. *Surg Neurol Int* 2015;6:18. DOI: 10.4103/2152-7806.150674
- Акшулаков С.К., Керимбаев Т.Т., Алейников В.Г. Обзор методов восстановления проводимости травмированного участка спинного мозга сочетанием комбинированных путей восстановления поврежденного участка и стимуляции регенерации аксонов. *Нейрохирургия и неврология Казахстана* 2015;3(40):40–4.
Akshulakov S.K., Kerimbaev T.T., Aleinikov V.G. A review of methods for restoring the conduction of an injured area of the spinal cord by a combination of combined ways of restoring the

- damaged area and stimulating axon regeneration. *Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana = Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan* 2015;3(40):40–4. (In Russ.).
26. Аганесов А.Г. Хирургическое лечение осложненной травмы позвоночника – прошлое и настоящее. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2013;1:5–12. Аганесов А.Г. The future and the past of surgery for the complicated spine trauma. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2013;1:5–12. (In Russ.).
 27. Sledge J., Graham W.A., Westmoreland S. et al. Spinal cord injury models in non human primates: are lesions created by sharp instruments relevant to human injuries? *Med Hypotheses* 2013;81(4):747–8. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.07.040
 28. Гринь А.А., Кордонский А.Ю., Львов И.С. и др. Фактор времени в хирургии позвоночно-спинальной травмы (обзор литературы). *Нейрохирургия* 2018;20(3):81–90. DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-3-81-90
Grin A.A., Kordonskiy A.Yu., L'vov I.S. et al. The timing in surgery of spinal trauma (a review). *Neirokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2018;20(3):81–90. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-3-81-90
 29. Yoshida Y., Kataoka H., Kanchiku T. et al. Transection method for shortening the rat spine and spinal cord. *Exp Ther Med* 2013;5(2):384–8. DOI: 10.3892/etm.2012.841
 30. Assinck P., Duncan G.J., Hilton B.J. et al. Cell transplantation therapy for spinal cord injury. *Nat Neurosci* 2017;20(5):637–47. DOI: 10.1038/nn.4541
 31. Dalamagkas K., Tsintou M., Seifalian A., Seifalian A.M. Translational regenerative therapies for chronic spinal cord injury. *Int J Mol Sci* 2018;19(6):1776. DOI: 10.3390/ijms19061776
 32. Donovan J., Kirshblum S. Clinical trials in traumatic spinal cord injury. *Neurotherapeutics* 2018;15(3):654–68. DOI: 10.1007/s13311-018-0632-5
 33. David S., Aguayo A.J. Axonal elongation into peripheral nervous system “bridges” after central nervous system injury in adult rats. *Science* 1981;214(4523):931–3. DOI: 10.1126/science.6171034
 34. Tabakow P., Raisman G., Fortuna W. et al. Functional regeneration of supraspinal connections in a patient with transected spinal cord following transplantation of bulbar olfactory ensheathing cells with peripheral nerve bridging. *Cell Transplant* 2014;23(12):1631–55. DOI: 10.3727/096368914X685131
 35. Fitch M.T., Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *Exp Neurol* 2008;209(2):294–301. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.05.014
 36. Moore D.L., Blackmore M.G., Hu Y. et al. KLF family members regulate intrinsic axon regeneration ability. *Science* 2009;326(5950):298–301. DOI: 10.1126/science.1175737
 37. Ankeny D.P., McTigue D.M., Jakeman L.B. Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 2004;190(1):17–31. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.05.045
 38. Большаков И.Н., Кривопалов В.А., Каптюк Г.И. и др. Трансплантация клеточной полисахаридной подложки при частичном спинномозговом разрыве у крыс. *Фундаментальные исследования* 2012;2:31–4. Bolshakov I.N., Krivopalov V.A., Kaptyuk G.I. et al. Transplantation of a cellular polysaccharide scaffold for partial spinal rupture in rats. *Fundamentalnyye issledovaniya = Fundamental Research* 2012;2:31–4. (In Russ.).
 39. Смирнов В.А., Гринь А.А. Регенеративные методы лечения травмы спинного мозга. *Обзор литературы. Часть 4. Нейрохирургия* 2020;22(1):83–92. DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-1-83-92
Smirnov V.A., Grin A.A. Regenerative treatment of spinal cord injury. *Literature review. Part 4. Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2020;22(1):83–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-1-83-92
 40. Gage F.H., Temple S. Neural stem cells: generating and regenerating the brain. *Neuron* 2013;80(3):588–601. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.037
 41. Kouhzaei S., Rad I., Mousavidoust S., Mobasheri H. Protective effect of low molecular weight polyethylene glycol on the repair of experimentally damaged neural membranes in rat's spinal cord. *Neurol Res* 2013;35(4):415–23. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000133
 42. Lu X., Perera T.H., Aria A.B., Callahan L.A.S. Polyethylene glycol in spinal cord injury repair: a critical review. *J Exp Pharmacol* 2018;10:37–49. DOI: 10.2147/JEP.S148944
 43. Kim C.Y., Sikkema W.K.A., Kim J. et al. Effect of Graphene Nanoribbons (TexasPEG) on locomotor function recovery in a rat model of lumbar spinal cord transection. *Neural Regen Res* 2018;13(8):1440–6. DOI: 10.4103/1673-5374.235301
 44. Ren S., Liu Z.H., Wu Q. et al. Polyethylene glycol-induced motor recovery after total spinal transection in rats. *CNS Neurosci Ther* 2017;23(8):680–5. DOI: 10.1111/cns.12713
 45. Sretavan D.W., Chang W., Hawkes E. et al. Microscale surgery on single axons. *Neurosurgery* 2005;57(4):635–46; discussion 635–46.
 46. Canavero S., Ren X., Kim C.Y. Reconstructing the severed spinal cord. *Surg Neurol Int* 2017;8:285. DOI: 10.4103/sni.sni_406_17
 47. Canavero S., Ren X. Advancing the technology for head transplants: from immunology to peripheral nerve fusion. *Surg Neurol Int* 2019;10:240. DOI: 10.25259/SNI_495_2019
 48. Canavero S. HEAVEN: The head anastomosis venture Project outline for the first human head transplantation with spinal linkage (GEMINI). *Surg Neurol Int* 2013;4(Suppl 1):S335–42. DOI: 10.4103/2152-7806.113444
 49. Cho Y., Borgens R.B. Polymer and nano-technology applications for repair and reconstruction of the central nervous system. *Exp Neurol* 2012;233(1):126–44. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.09.028
 50. Gao W., Li J., Cirillo J. et al. Action at a distance: functional drug delivery using electromagnetic-field-responsive polypyrrole nanowires. *Langmuir* 2014;30(26):7778–88. DOI: 10.1021/la500033b
 51. Kim C.Y., Sikkema W.K., Hwang I.K. et al. Spinal cord fusion with PEG-GNRs (TexasPEG): neurophysiological recovery in 24 hours in rats. *Surg Neurol Int* 2016;7(Suppl 24):S632–6. DOI: 10.4103/2152-7806.190475
 52. Nehrt A., Hamann K., Ouyang H., Shi R. Polyethylene glycol enhances axolemmal resealing following transection in cultured cells and in ex vivo spinal cord. *J Neurotrauma* 2010;27(1):151–61. DOI: 10.1089/neu.2009.0993
 53. Bamba R., Riley D.C., Kelm N.D. et al. A novel technique using hydrophilic polymers to promote axonal fusion. *Neural Regen Res* 2016;11(4):525–8. DOI: 10.4103/1673-5374.180724
 54. Bittner G.D., Rokkappanavar K.K., Peduzzi J.D. Application and implications of polyethylene glycol-fusion as a novel technology to repair injured spinal cords. *Neural Regen Res* 2015;10(9):1406–8. DOI: 10.4103/1673-5374.162772
 55. Kerschensteiner M., Schwab M., Lichtman J., Misgeld T. In vivo imaging of axonal degeneration and regeneration in the injured spinal cord. *Nat Med* 2005;11(5):572–7. DOI: 10.1038/nm1229
 56. Ren S., Liu Z., Kim C.Y. et al. Reconstruction of the spinal cord of spinal transected dogs with polyethylene glycol. *Surg Neurol Int* 2019;10:50. DOI: 10.25259/SNI-73-2019
 57. Kim C.Y. PEG-assisted reconstruction of the cervical spinal cord in rats: effects on motor conduction at 1 h. *Spinal Cord* 2016;54(10):910–2. DOI: 10.1038/sc.2016.72
 58. Nishio T., Fujiwara H., Kanno I. Immediate elimination of injured white matter tissue achieves a rapid axonal growth across the severed spinal cord in adult rats. *Neurosci Res* 2018;131:19–29. DOI: 10.1016/j.neures.2017.10.011
 59. Yildirim F.B., Sarikcioglu L. Marie Jean Pierre Flourens (1794–1867): an extraordinary scientist of his time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(8):852. DOI: 10.1136/jnnp.2007.118380

Вклад авторов

М.В. Лебенштейн-Гумовски: анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи, подготовка иллюстраций;
А.А. Гринь: научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

M.V. Lebenstein-Gumovski: analysis of literature data on the topic of the article, article writing, preparing of illustrations;
A.A. Grin: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Лебенштейн-Гумовски / M.V. Lebenstein-Gumovski: <https://orcid.org/0000-0002-9413-3167>

А.А. Гринь / A.A. Grin: <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 25.01.2023. **Принята к публикации:** 25.01.2024.

Article submitted: 25.01.2023. **Accepted for publication:** 25.01.2024.