BG Pulse Journal USA
ISSN:1947-2536 http://www.bgpulseusa.com/index.php/bg
BG PULSE JOURNAL

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Зарипова Мадина

Наманганский филиал Международного университета КИМЁ (KIUT) Группа: MED_N_25R
E-mail: lunimeee05@gmail.com Тел.: +998950524705

Научный руководитель:Камалова Гульнара Гулямовна

Доктор философии по медицинским наукам (PhD), и. о. доцента, заведующий кафедрой медико-фундаментальных дисциплин

Doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.23719290

Аннотация: В данной статье систематизированы современные представления о гистологических и молекулярно-клеточных механизмах регенерации периферических нервов после травматических повреждений. Рассмотрены классификации повреждений нервных стволов (по Седдону и Сандерленду), стадийность валлеровской дегенерации, а также роль фагоцитирующих макрофагов и репрограммированных шванновских клеток «ремонтного» фенотипа. Подробно описаны процессы формирования направляющих колонн Бюнгера, микроскопическая динамика аксонального конуса роста и механизмы последующей ремиелинизации. Особое внимание уделено патоморфологическим барьерам регенерации (интраневральный фиброз, травматические невромы) и перспективным методам тканевой инженерии с использованием биосовместимых кондуитов и клеточных технологий.

Ключевые слова: периферический нерв, аксональная регенерация, валлеровская дегенерация, шванновские клетки, колонны Бюнгера, конус роста, ремиелинизация, тканевая инженерия.

Abstract: This article summarizes current concepts regarding the histological, cellular, and molecular mechanisms of peripheral nerve regeneration following traumatic injury. Classifications of nerve injuries (by Seddon and Sunderland), the stages of Wallerian degeneration, and the crucial roles of phagocytic macrophages and reprogrammed repair Schwann cells are reviewed. The formation of guiding bands of Büngner, the microscopic dynamics of the axonal growth cone, and the mechanisms of subsequent remyelination are described in detail. Special attention is paid to pathomorphological barriers to regeneration (intraneural fibrosis, traumatic neuromas) and promising tissue engineering approaches using biocompatible conduits and cell-based therapies.

Keywords: peripheral nerve, axonal regeneration, Wallerian degeneration, Schwann cells, bands of Büngner, growth cone, remyelination, tissue engineering.

1. Введение

1.1. Актуальность проблемы

Травмы периферической нервной системы (ПНС) представляют собой сложную медицинскую и социально-экономическую проблему. В отличие от центральной нервной

системы (ЦНС), периферические нервы обладают регенераторным потенциалом. Однако на практике полнота и скорость функционального восстановления часто остаются неудовлетворительными. Повреждения нервных стволов приводят к двигательным нарушениям, утрате чувствительности, развитию хронического нейропатического болевого синдрома и инвалидизации пациентов. Понимание глубоких гистологических и молекулярных механизмов, лежащих в основе регенерации нервного волокна, является фундаментом для разработки современных методов микрохирургии и тканевой инженерии.

1.2. Анатомо-гистологическая архитектоника периферического нерва

Периферический нерв — это сложно организованный орган, состоящий из нервных волокон, глиальных клеток (клеток Шванна) и соединительнотканных оболочек, обеспечивающих трофику, механическую защиту и изоляцию.

1. Соединительнотканные оболочки:

Эпиневрий (Epineurium): Наружная плотная волокнистая соединительная ткань, окружающая весь нервный ствол. Содержит жировые клетки, крупную сеть кровеносных сосудов (*vasa nervorum*) и обеспечивает механическую прочность нерва при растяжении.

Периневрий (Perineurium): Оболочка, окружающая отдельные пучки нервных волокон (фасцикулы). Состоит из специализированных периневральных клеток и слоев коллагена, формируя **гемато-невральный барьер** (*blood-nerve barrier*), регулирующий микросреду внутри пучка.

Эндоневрий (Endoneurium): Тонкий слой рыхлой соединительной ткани, окружающий каждое отдельное нервное волокно. В эндоневрии расположены капилляры и резидентные клетки (макрофаги, фибробласты).

2. Клеточный состав и волокна:

Клетки Шванна (Шванновские клетки): Главные глиальные клетки ПНС. В зависимости от типа волокон они либо формируют многослойную миелиновую оболочку вокруг одного аксона (миелиновые волокна), либо охватывают сразу несколько аксонов без образования компактного миелина (безмиелиновые волокна / Remak bundles).

Перехваты Ранвье: Периодические разрывы в миелиновой оболочке между смежными шванновскими клетками, богатые Na^+-каналами, обеспечивающие сальтаторное (скачкообразное) проведение нервного импульса.



Диаграмма 1. Клеточный состав эндоневрального пространства в норме

- Аксоны (двигательные и чувствительные) (~60%)
- Клетки Шванна (миелинизирующие и немиелинизирующие) (~30%)
- Фибробласты (синтез коллагена I и III типов) (~5%)
- Резидентные эндоневральные макрофаги (~2-5%)
- Эндотелиоциты капилляров (~2%)



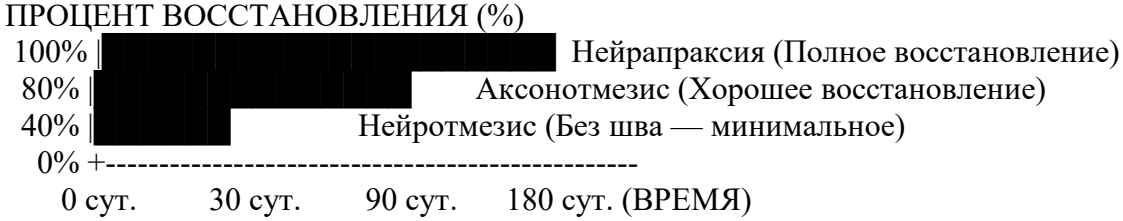
2. Классификация повреждений нервов и начальный ответ ткани

2.1. Классификация повреждений периферических нервов

Для оценки степени тяжести травмы и прогноза регенерации в клинической практике наиболее широко применяются классификации Седдона (Seddon) и Сандерса (Sunderland).

- ✓ **Нейрапраксия (Neuropraxia — по Седдону):** Легкая форма повреждения без нарушения непрерывности аксона и соединительнотканных оболочек. Наблюдается локальная демиелинизация в области травмы. Проводимость импульса временно блокируется, но аксональная дегенерация в дистальном отделе не развивается. Восстановление полное и быстрое (от нескольких дней до недель).
- ✓ **Аксонотмезис (Axonotmesis):** Разрыв самого аксона и миелиновой оболочки при сохранении целостности соединительнотканных оболочек (эндоневрия, периневрия и эпиневрия). Поскольку базальные мембраны и эндоневральные трубки остаются интактными, создаются идеальные условия для последующего направленного прорастания регенерирующего аксона.
- ✓ **Нейротмезис (Neurotmesis):** Полный анатомический разрыв нервного ствола вместе со всеми соединительнотканными оболочками (или их тяжелое рубцовое перерождение). Самостоятельное восстановление невозможно, требуется хирургическое сопоставление (шов нерва) или пластика.

Зависимость степени восстановления функций от типа повреждения



2.2. Начальный ответ ткани на травму (первые часы и сутки)

Сразу после механического повреждения нерва запускается каскад острых морфологических и биохимических реакций:

1. **Герметизация аксональной мембраны:** На концах поврежденного аксона происходит стремительный вход ионов кальция (Ca^{2+}), активация протеаз и липидное запечатывание плазмолеммы с образованием так называемых аксональных луковиц (конусов ретракции).
2. **Ретроградная дегенерация (Хроматолиз):** В теле нейрона (в спинном мозге или периферическом ганглии) происходят изменения: ядро смещается к периферии, цитоплазма теряет тигроидное вещество (хроматолиз). Нейрон переключается с режима передачи синтаксических сигналов на синтез белков, необходимых для роста и восстановления (актинин, тубулин, факторы роста).
3. **Сосудистая реакция и отек:** Нарушение целостности микрососудов (*vasa nervorum*) приводит к локальной ишемии, выходу плазмы в эндоневральное пространство и развитию травматического отека нервного ствола.



4. Клеточные и молекулярные механизмы аксональной регенерации

После завершения фазы острой дегенерации и очистки дистального отрезка нерва от дебриса начинается активный процесс регенерации. Этот процесс представляет собой сложный каскад событий, координируемый взаимодействием между регенерирующим аксоном, шванновскими клетками и макрофагами.

4.1. Формирование колонн Бюнгера (Bands of Büngner)

Ключевым гистологическим событием, подготавливающим почву для роста аксона, является формирование колонн (или лент) Бюнгера.

- ✓ **Механизм:** После деградации миелина и аксона в дистальном сегменте, шванновские клетки, перешедшие в «ремонтный» фенотип, начинают активно пролиферировать.
- ✓ **Структура:** Эти пролиферирующие клетки выстраиваются в продольные ряды внутри сохранившихся эндоневральных трубок (базальных ламин).
- ✓ **Функция:** Колонны Бюнгера служат физическим и биохимическим мостом, направляющим растущие аксоны из проксимального конца к органам-мишеням. Это критически важно, так как без четкого направления аксоны растут хаотично, что может привести к образованию невромы.

4.2. Роль шванновских клеток ремонтного фенотипа

В ответ на повреждение шванновские клетки претерпевают радикальное репрограммирование. Они перестают поддерживать миелин и переключаются на обеспечение регенерации.

1. **Синтез трофических факторов:** Ремонтные шванновские клетки резко увеличивают экспрессию нейротрофинов (NGF, BDNF, GDNF, CNTF) и других факторов роста

(например, везикулярного эндотелиального фактора роста — VEGF). Эти молекулы создают хемотаксический градиент, который «притягивает» конус роста аксона и поддерживает выживание нейронов.

2. **Экспрессия молекул клеточной адгезии:** На своей поверхности эти клетки экспрессируют специфические молекулы (NCAM, L1, интегрины), которые обеспечивают адгезию (прикрепление) конуса роста аксона к поверхности шванновской клетки и облегчают его продвижение.
3. **Очистка микроокружения:** Они продолжают (совместно с макрофагами) фагоцитировать остатки миелина, которые содержат ингибиторы роста (например, MAG — миелин-ассоциированный гликопротеин).

4.3. Образование и продвижение аксонального конуса роста

Регенерация самого аксона начинается из проксимального культи.

- ✓ **Конус роста (Growth Cone):** Это специализированная, высокоподвижная структура на конце регенерирующего аксона. Он состоит из центрального ядра, богатого микротрубочками, и периферической области, содержащей актиновые филаменты, формирующие ламеллиподии и филоподии.
- ✓ **Поиск пути:** Филоподии постоянно «ощупывают» микроокружение. Сенсорные рецепторы на их мембране распознают молекулярные сигналы (как притягивающие, так и отталкивающие), исходящие от колонн Бюнгера и экстрацеллюлярного матрикса.
- ✓ **Механизм движения:** Распознав правильное направление, конус роста фиксируется на субстрате (поверхности шванновской клетки) через молекулы адгезии. Затем происходит полимеризация цитоскелета (микротрубочек и актина), что толкает конус вперед. Этот процесс напоминает движение амебы.
- ✓ **Скорость роста:** В идеальных условиях (например, при аксонотмезисе) аксоны периферических нервов человека регенерируют со скоростью примерно 1–3 мм в сутки. Это объясняет длительное время, необходимое для восстановления иннервации отдаленных мышц.

Таким образом, успешная аксональная регенерация зависит от точной временной и пространственной координации между пролиферацией шванновских клеток, формированием направляющих структур и активным поиском пути аксональным конусом роста под управлением молекулярных сигналов.

5. Ремиелинизация и восстановление функциональных связей

После того как регенерирующий аксон преодолевает область повреждения и достигает своей мишени по сформированным колоннам Бюнгера, начинается заключительный этап структурного восстановления — ремиелинизация и восстановление функциональной иннервации.

5.1. Взаимодействие аксона и шванновских клеток при ремиелинизации

После успешного контакта аксона с органом-мишенью или в процессе его роста вдоль эндоневральной трубки шванновские клетки получают сигнал к изменению своего фенотипа: они переходят из «ремонтного» обратно в миелинизирующее состояние.

Сигнальные механизмы: Ключевым регулятором толщины и начала синтеза миелина является уровень экспрессии мембранного белка **неурегулина-1 типа III (Nrg1-III)** на поверхности регенерирующего аксона. Высокая концентрация Nrg1-III связывается с ErbB2/ErbB3-рецепторами шванновских клеток, запускает активацию транскрипционного фактора Krox20 (Egr2) и стимулирует синтез белков миелина (P0, PMP22, MBP).

Формирование миелиновой оболочки: Шванновская клетка начинает многократно спирально обворачивать аксон своей плазматической мембраной, вытесняя цитоплазму и формируя компактный миелин.

5.2. Морфометрические особенности регенерированного миелинизированного волокна
Хотя регенерация позволяет восстановить анатомическую непрерывность, регенерированное нервное волокно гистологически отличается от интактного:

Меньшая толщина миелиновой оболочки: Толщина вновь сформированного миелина обычно меньше, чем у здорового волокна того же диаметра.

Укорочение межперехватных сегментов (интернодов): Длина участков миелина между перехватами Ранвье становится существенно короче, а плотность перехватов на единицу длины аксона увеличивается.

Индекс G (G-ratio): Отношение диаметра аксона к общему диаметру волокна (включая миелин) у регенерировавших волокон часто отклоняется от оптимального значения (в норме $G\text{-ratio} \approx 0.6–0.7$).

Эти морфометрические изменения приводят к тому, что скорость проведения нервного импульса по регенерированному нерву чаще всего оказывается ниже исходных физиологических показателей.

5.3. Реиннервация исполнительных органов и синаптическое ремоделирование
Конечной целью регенерации является восстановление работоспособных синаптических контактов с тканями-мишенями.

Моторная реиннервация: Растущие двигательные аксоны достигают мышц и формируют новые нервно-мышечные синапсы (моторные бляшки). В процессе denervation/reinnervation происходит перестройка моторных единиц: аксоны могут давать боковые ветви (коллатеральный спраутинг), иннервируя соседние денервированные мышечные волокна.

Сенсорная реиннервация: Чувствительные аксоны прорастают в кожу или глубокие ткани, восстанавливая контакты с рецепторами (тельца Мейсснера, Пачини, свободные нервные окончания).

Синаптическая элиминация: На начальном этапе один рецептор или мышечное волокно может получить иннервацию от нескольких аксональных веточек (гипериннервация). Позже, в результате функциональной активности и конкуренции, лишние контакты элиминируются, оставляя зрелую моноаксональную иннервацию.

6. Патоморфологические барьеры и факторы, снижающие эффективность регенерации

Несмотря на высокий регенераторный потенциал периферических нервов, полное восстановление функций достигается далеко не всегда. Основными патоморфологическими препятствиями являются:

Интраневральный фиброз: Чрезмерная пролиферация фибробластов и отложение коллагена в области травмы создают механический барьер, препятствующий прорастанию аксонов.

Травматические невромы: Если концы разорванного нерва сопоставлены неправильно или между ними имеется большой дефект, растущие аксоны формируют слепо заканчивающийся клубок из хаотично переплетенных нервных волокон и рубцовой ткани (болезненная неврома).

Системные и возрастные факторы: Сахарный диабет, хроническая ишемия, пожилой возраст и дефицит нейротрофических факторов значительно ухудшают метаболизм шванновских клеток и замедляют скорость регенерации.

7. Современные гистологические подходы и тканевая инженерия в лечении дефектов нервов

При значительных дефектах нервных стволов классический прямой шов натяжения невозможен, поэтому современная медицина использует инновационные подходы:

Нервные проводники (conduits): Использование биосовместимых трубок (из коллагена, хитозана или синтетических полимеров), направляющих рост аксонов и удерживающих факторы роста в зоне дефекта.

Клеточные технологии: Введение в зону повреждения культивированных шванновских клеток, стволовых клеток (например, мезенхимальных стволовых клеток костного мозга) или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток для усиления трофической поддержки.

Экзосомы и биоматериалы: Применение внеклеточных везикул и наноструктурированных матриксов, стимулирующих ангиогенез и ускоряющих ремиелинизацию.

8. Заключение

Регенерация периферических нервов — это сложный многоступенчатый гистологический процесс, включающий острую фазу ответа, валлеровскую дегенерацию, направленный аксональный рост по колоннам Бюнгера и последующую ремиелинизацию. Хотя периферическая нервная система обладает уникальной способностью к самовосстановлению,

тяжелые травмы и дефекты требуют применения микрохирургических методов, биоинженерных проводников и клеточных технологий. Дальнейшее изучение молекулярно-клеточных механизмов позволит существенно улучшить результаты лечения пациентов с травмами нервов.

Список литературы.

1. **Seddon, H. J.** (1943). *Three types of nerve injury*. Brain, 66(4), 237–288.
2. **Sunderland, S.** (1951). *A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function*. Brain, 74(4), 491–516.
3. **Waller, A.** (1850). *Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 140, 423–429.
4. **Jessen, K. R., & Mirsky, R.** (2016). *The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves*. The Journal of Physiology, 594(13), 3521–3531.
5. **Gaudet, A. D., Popovich, P. G., & Ramer, M. S.** (2011). *Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury*. Journal of Neuroinflammation, 8(1), 110.
6. **Scheib, J., & Höke, A.** (2013). *Advances in peripheral nerve regeneration*. Nature Reviews Neurology, 9(12), 668–676.
7. **Gordon, T.** (2020). *Peripheral nerve regeneration and its regulation by neurotrophic factors*. International Journal of Molecular Sciences, 21(18), 6581.
8. **Stassart, R. M., Fledrich, R., Velanac, V., et al.** (2013). *A role for Schwann cell-derived neuregulin-1 in remyelination across repair Schwann cells and axons*. Nature Neuroscience, 16(1), 48–54.
9. **Richner, M., Ulrichsen, M., Elmegaard, S. L., et al.** (2014). *Peripheral nerve injury modulates neurotrophin signaling in the peripheral and central nervous system*. Frontiers in Molecular Neuroscience, 7, 67.
10. **Gu, X., Ding, F., & Williams, D. F.** (2014). *Neural tissue engineering options for peripheral nerve regeneration*. Biomaterials, 35(24), 6143–6156.
11. **Берснев, В. П., Кокин, Г. С., & Извекова, Т. О.** (2010). *Практическое руководство по хирургии периферических нервов*. Санкт-Петербург: РНХИ им. проф. А.Л. Поленова.
12. **Байтингер, В. Ф., & Селянинов, К. В.** (2013). *Вопросы физиологии и патофизиологии регенерации периферического нерва*. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии, 16(2), 20–29.
13. **Одинак, М. М., Живолупов, С. А., & Самарцев, И. Н.** (2014). *Нейропластичность: патогенетические аспекты и ключевые направления восстановительной терапии при повреждениях периферических нервов*. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 114(1), 70–77.
14. **Новиков, Л. Н., Новикова, Л. Н., & Келлерсхоф, С.** (2018). *Клеточные и биоинженерные технологии в регенерации периферических нервов*. Морфология, 153(2), 81–89.
15. **Дробышев, А. Ю., & Кузнецов, С. Л.** (2021). *Гистологические и молекулярные маркеры успешности аксональной регенерации в экспериментальных моделях*. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 65(3), 112–120