

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА КРОЛИКА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ КОМПРЕССИОННО-ИШЕМИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

*Юзефович Н.А.<sup>1</sup>, Нечипуренко Н.И.<sup>2</sup>, Трушель Н.А.<sup>1</sup>  
Вылегжанина Т.А.<sup>1</sup>, Островская Т.И.<sup>1</sup>, Мельников И.А.<sup>1</sup>  
Пашковская И.Д.<sup>2</sup>, Рахмонов Э.Ш.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Республиканский  
научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»  
г. Минск, Республика Беларусь

*В статье приведены результаты экспериментальных исследований по моделированию компрессионно-ишемической невропатии (КИН) седалищного нерва у кроликов путем его дозированного контролируемого сдавления на 30 мин на границе верхней и средней трети бедра. Показано, что через неделю после компрессии отмечаются явления валлеровской дегенерации нервных волокон в месте компрессии и дистальнее места сдавления. Более выраженные изменения выявлены в крупных пучках нерва, что свидетельствует об определенной эластичности компонентов нерва и возможности их перестройки во время компрессии. К 4-й неделе часть аксонов регенерирует и находится в стадии ремиелинизации. Наблюдаются сохранность эндоневрия, пролиферация нейролеммоцитов с формированием бунгнеровских лент, что обеспечивает условия для последующей регенерации нервных волокон с восстановлением структуры нервных пучков седалищного нерва. Наблюдаемые морфологические изменения седалищного нерва кролика после компрессии можно отнести ко II степени повреждения по Сандерленду.*

*Ключевые слова:* компрессионно-ишемическая невропатия, седалищный нерв, морфология.

## MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE RABBIT SCIATIC NERVE IN SIMULATION OF COMPRESSION-ISCHEMIC NEUROPATHY

*Yuzefovich N.A.<sup>1</sup>, Nechipurenko N.I.<sup>2</sup>, Trushel N.A.<sup>1</sup>  
Vylegzhanina T.A.<sup>1</sup>, Ostrovskaya T.I.<sup>1</sup>, Melnikov I.A.<sup>1</sup>  
Pashkovskaya I.D.<sup>2</sup>, Rakhmonov E.Sh.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center of  
Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

*The article carried out the results of experimental studies on the modeling of compressive-ischemic neuropathy (CIN) of the sciatic nerve in rabbits by its dosed controlled compression for 30 minutes at the border of the upper and middle thirds of the thigh. It is shown that a week after compression, the phenomena of Wallerian degeneration of nerve fibers are observed at the site of compression and below the site of compression. More pronounced changes were found in large nerve bundles, which indicates a certain elasticity of the nerve components and the possibility of*

*their restructuring during compression. By the 4th week, a part of the axons regenerates and is in the stage of remyelination. Preservation of the endoneurium, proliferation of neurolemmocytes with the formation of Büngner's bands are observed, which provides conditions for the regeneration of nerve fibers with the restoration of the structure of the nerve bundles of the sciatic nerve 4 weeks after compression. The observed morphological changes in the sciatic nerve of the rabbit after compression can be attributed to the II degree of damage according to Sunderland.*

**Keywords:** *compression-ischemic neuropathy, sciatic nerve, morphology.*

**Актуальность.** Установление морфологических особенностей нервов человека в результате компрессионно-ишемических невропатий (КИН) является актуальным направлением, поскольку туннельные синдромы в настоящее время составляют до 30% всех заболеваний периферической нервной системы [1-3]. Гиперпластические и дистрофические изменения, возникающие после сдавления нерва, нередко приводят к хронической компрессии, ишемии, деформации, продольному растяжению и поперечному смещению нервных волокон с развитием в них сегментарной демиелинизации и последующего валлеровского перерождения [1-3]. Клинические проявления поражений чаще встречаются у пациентов преимущественно молодого и среднего возраста, профессиональная деятельность которых связана с нагрузкой на кисть и предплечье: у программистов и операторов ЭВМ, музыкантов, швей, редакторов, рабочих-станочников, доярок, упаковщиков и др. [4-5].

Существует много классификаций патологии нерва в соответствии с тяжестью невралгических повреждений, независимо от причины. В 1951 году S.Sunderland [6] описал более детальную классификацию повреждений нерва, основанную на гистологических данных. В соответствии с этой классификацией «нейротмезис» был разделен на 3 степени: от легкой до выраженной в зависимости от повреждения эндоневрия, периневрия и эпинеурия.

Периферические нервы обладают большой внутренней эластичностью из-за содержания коллагена в эндоневрии, но, если приложенная сила превышает порог эластичности, может произойти отрыв нерва и различные степени повреждения (аксонотмезис или нейротмезис) [5]. Сосудистые изменения, возникающие одновременно с повреждением нерва, могут вызвать ишемические явления, облитерацию артерий, происходящих из vasa nervorum, и кровоизлияние в оболочки нерва [7, 8]. Сильные травмы могут привести к изменению проницаемости эпинеуральных сосудов, а в более тяжелых случаях к поражению эндоневралгических сосудов с возникновением отека и внутрипучковых кровоизлияний на фоне повреждения нерва, несмотря на защитное действие коллагенового покрытия в области нервно-сосудистых сплетений [5].

Локальная ишемия, вызванная давлением, способствует развитию ряда патобиохимических реакций из-за поражения эндотелия микрососудов. Периферический нерв реагирует на разможнение воспалительной реакцией,

которая обуславливает повышение местной проницаемости сосудов с последующим внутринеуральным отеком. Эндоневральный отек значительно изменяет микроокружение нерва за счет увеличения местного давления, тем самым уменьшая кровоток и изменяя концентрацию электролитов в эндоневрии.

Известно, что после денервации органа, его реннервация может протекать по двум механизмам: 1) спрутинг (коллатеральное ветвление интактных аксонов) - происходит, если повреждено от 20 до 30% аксонов (от 4-х дней после травмы и продолжаясь 4 – 6 мес) [8]; 2) регенерация аксонов - преобладающий механизм восстановления нерва при повреждениях более 90% аксонов, например, при размозжении.

Экспериментальное моделирование КИН проводилось многими авторами. На многочисленных экспериментальных моделях оценивали гистологические и электрофизиологические аспекты острой и хронической компрессии различных нервов в зависимости от временного фактора после травмы нерва [4, 5, 7, 8]. Результаты этих исследований значительно отличались при моделировании острой или хронической компрессии. Так, острая одноразовая компрессия нерва, вызванная наложением жгута (турникетом), вызывала демиелинизацию нервного волокна по краям пневматической сдавливающей манжеты, тогда как в центре демиелинизация отсутствовала и это было связано с дислокацией и инвагинацией миелиновой оболочки в области перехватов Ранвье [9]. Показано, что область замедления проведения на краю манжеты коррелировала с гистологическими изменениями. Хроническую компрессию нервов изучали у морских свинок, кроликов, крыс и обезьян, вызывая ущемление нервов наложением силиконовых резиновых трубок, манжетов, плотных лент и прочее. Установлено, что в месте компрессии скорость проведения по нерву замедлена, а при гистологическом исследовании выявлена значительная сегментарная демиелинизация и ремиелинизация в области повреждения нерва. Также наблюдалась незначительная валлеровская дегенерация [10]. Различные пучки имели разную степень вовлечения в патологический процесс, пучки на периферии были повреждены в большей степени. Обобщая вышеизложенное, можно считать, что в патогенезе КИН важную роль играют как механические, так и ишемические факторы.

Моделирование КИН седалищного нерва у кроликов наиболее адекватно клиническому варианту этого поражения периферических нервов верхних и нижних конечностей у человека. Было показано, что расположение соединительнотканной стромы и кровеносных сосудов седалищного нерва у человека и кролика идентично [11].

Однако при изучении литературных данных не обнаружено работ, где была бы описана корректная модель компрессии нерва, позволяющая дозированно сдавливать нерв, вызывая нужную стадию его повреждения, что обусловило цель настоящего исследования.

**Цель:** установить морфологические изменения седалищного нерва кролика после выполнения экспериментального моделирования КИН спустя 1, 2 и 4 недели.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили 10 половозрелых беспородных кроликов обоего пола массой 3,5 – 4,4 кг, содержащихся в одинаковых условиях вивария БГМУ в стандартных клетках на обычном пищевом рационе при смешанном типе кормления в соответствии с нормативами индивидуального размещения. Объектом исследования являлся седалищный нерв кролика.

Экспериментальная часть работы была выполнена в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, требованиями Директив Совета Европейского союза, Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или иных научных целях ETS № 123 от 18.03.1986 и ТКП 125 – 2008 «Надлежащая лабораторная практика, утвержденная постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28.03.2008).

Хирургическое вмешательство по моделированию КИН седалищного нерва проводилось под внутривенным тиопентал–натриевым наркозом (90-100 мг/кг). Моделирование КИН осуществляли с помощью устройства, позволяющего вызывать дозированную компрессию седалищного нерва животного на границе верхней и средней третьей бедра после рассечения кожи и широкой фасции по ходу бедренной кости, после чего поверхностные и глубокие мышцы, в частности первую головку двуглавой, приводящие и полусухожильную, по возможности тупо расслаивали и отводили кнаружи. Время компрессии составляло 30 мин, после чего зажим снимали с нерва. Рану послойно зашивали. У всех животных суммарная величина силы, действующей на сжимающие плоскости зажима, составляла приблизительно 1,7 Н, что позволило унифицировать все исследования.

Материал оценивался визуально, фиксировались его цвет и размеры, после чего из материала вырезались фрагменты (1-2) в отдельные биопсийные кассеты, на которых указывался номер кролика и локализацию области забора материала. После проводки биологического материала он заливался в парафин, локализация фрагментов в кассете при заливке выбиралась с учетом необходимости проведения в дальнейшем поперечных или продольных срезов ткани. После заливки и охлаждения биологический материал резался на микротоме Leica RM 2125RT, выполнялись поперечные и продольные срезы толщиной 2,5-4мкм, от 2 до 6-8 срезов на стекле.

Готовые стекла окрашивались гематоксилином-эозином, по Ван-Гизону и Нисслю.

В готовых гистологических препаратах оценивали состояние нервных стволов и волокон, эндоневрия, перинервия, эпинервия и прилежащих тканей при их наличии.

**Результаты и их обсуждение.** В соответствии с целью исследования

было создано унифицированное устройство для механического повреждения седалищного нерва кролика. Помощь в создании данного устройства и расчёт поперечного механического напряжения, возникающего в нерве в результате поперечной деформации, а также сравнение этого напряжения с прочностными характеристиками ткани нерва была оказана кандидатом технических наук, доцентом кафедры медицинской и биологической физики БГМУ Мансуровым В.А.

Через 1 неделю после компрессии при малом увеличении отмечается очаговое утолщение эпиневрия и волокнистой части периневрия. Эпителиоидная часть последнего извилистая, с участками расслоения (рис. 1а). В соединительной ткани эпиневрия при большом увеличении отмечаются явления неангиогенеза, расширение и полнокровие сосудов, очаговая лейкоцитарная инфильтрация (рис. 1б). В нервных пучках отмечаются явления отека (увеличение пространства между соседними нервными волокнами), эндоневрий интактный (рис. 1в). В пучках нервных волокон определяются явления дегенеративных изменений различной степени, вплоть до полного разрушения.

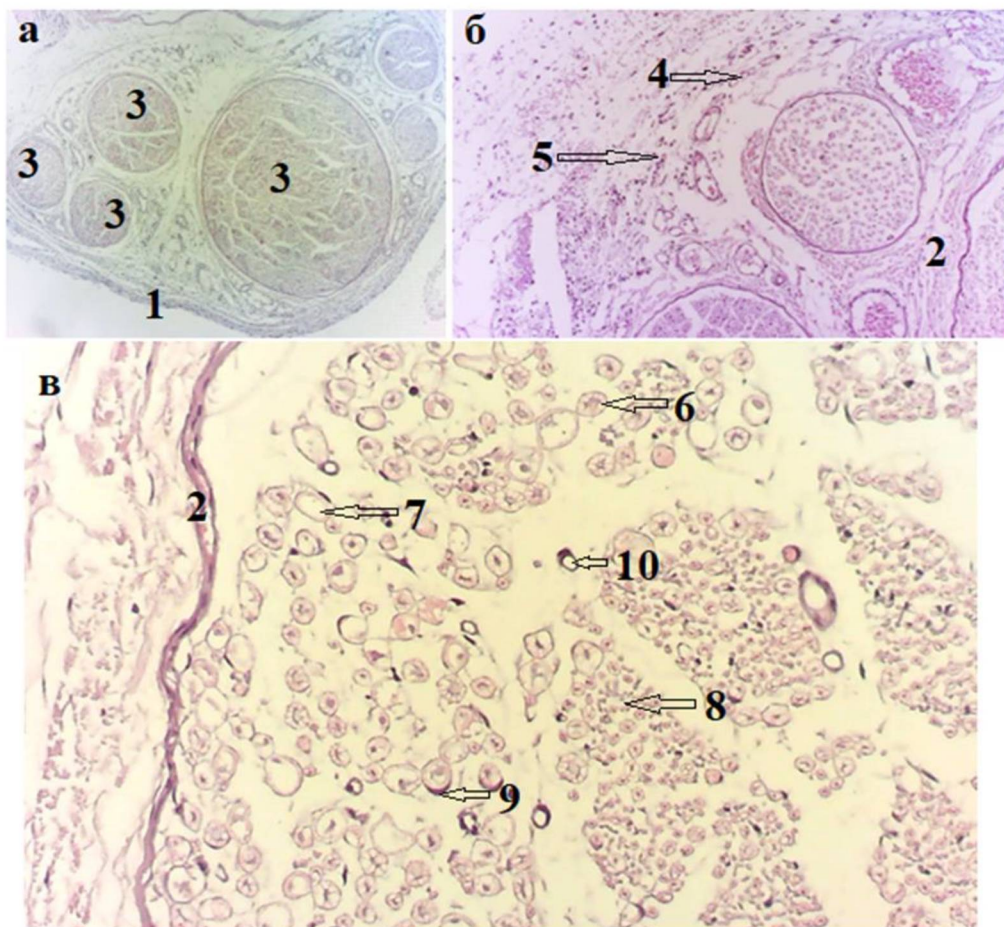


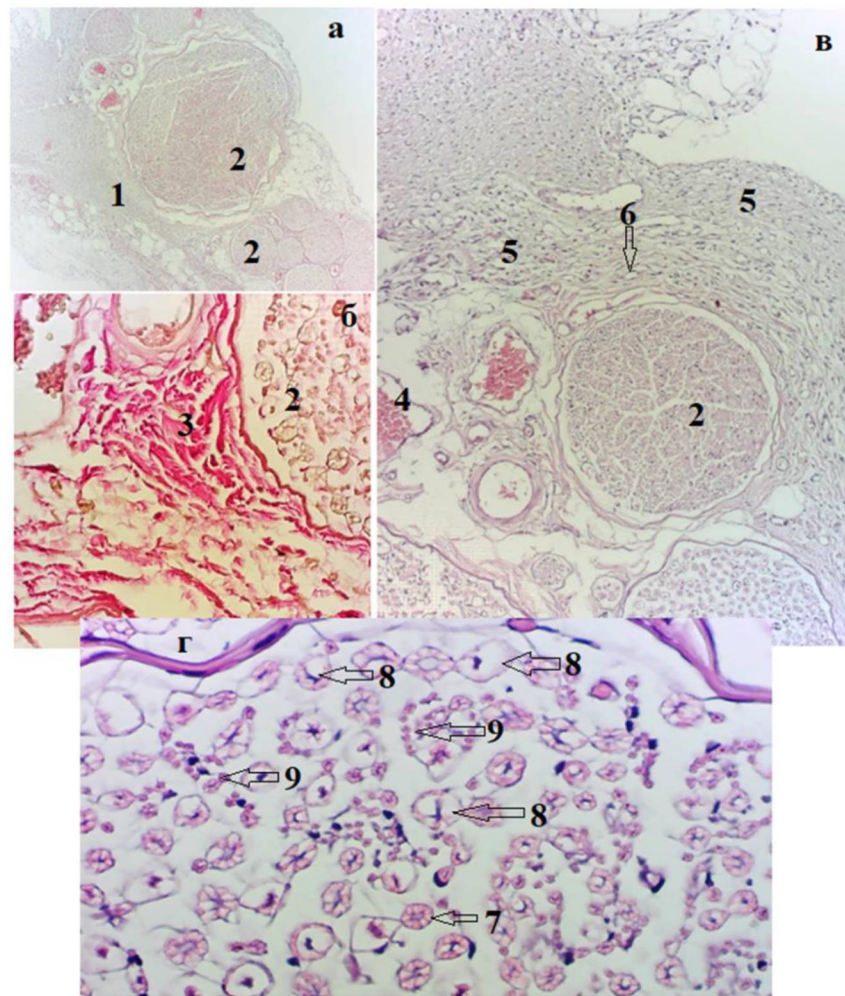
Рис. 1. Место компрессии седалищного нерва через 1 неделю после компрессии: а – окраска гематоксилин-эозин, увеличение 4х, б – окраска гематоксилин-эозин, увеличение 10х, в – окраска гематоксилин-эозин, увеличение

**40х. 1 – эпиневрй, 2 – периневрй, 3 – пучки нервных волокон, 4 – неоангиогенез, 5 – лейкоцитарная инфильтрация, 6 – интактное нервное волокно, 7 – дегенерация нервного волокна, 8 – мелкие нервные волокна, 9 – ядро нейролеммоцита, 10 – утолщение стенки капилляра.**

Визуализируется мозаичность в изменении нервных волокон: наряду с единичными относительно интактными, в ряде нервных волокон аксоны разрушены полностью, в некоторых волокнах аксоны уплотнены, деформированы и смещены на периферию, определяются дегенеративные изменения миелиновой оболочки (рис. 1в). Часть нервных волокон содержит набухшие ядра нейролеммоцитов (рис. 1в). В центральной части некоторых нервных пучков выявляются небольшие участки с мелкими регенерирующими нервными волокнами. Стенки капилляров утолщены за счет набухания эндотелиальных клеток. Внутри пучков сохраняются явления отека (рис. 1в).

При большом увеличении нервные волокна в пучках располагаются менее компактно, выявлен полиморфизм изменений нервных волокон практически во всех пучках. При сохранности некоторой части нервных волокон, большинство их с выраженными признаками дегенерации. Эндоневрий сохранен. На продольных срезах в проксимальном и дистальном участках наряду с общими дегенеративными изменениями нервных волокон, отмечаются участки выстраивания нейролеммоцитов в продольные тяжи с формированием лент Бюнгнера (процессы формирования новых нервных волокон).

Через 2 недели после компрессии на гистологических препаратах седалищного нерва кролика, окрашенных гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону и Нисслю, при малом увеличении наблюдается очагово утолщенный эпиневрй и волокнистая часть периневрйя, эпителиоидная часть периневрйя с участками расслоения (рис. 2а).



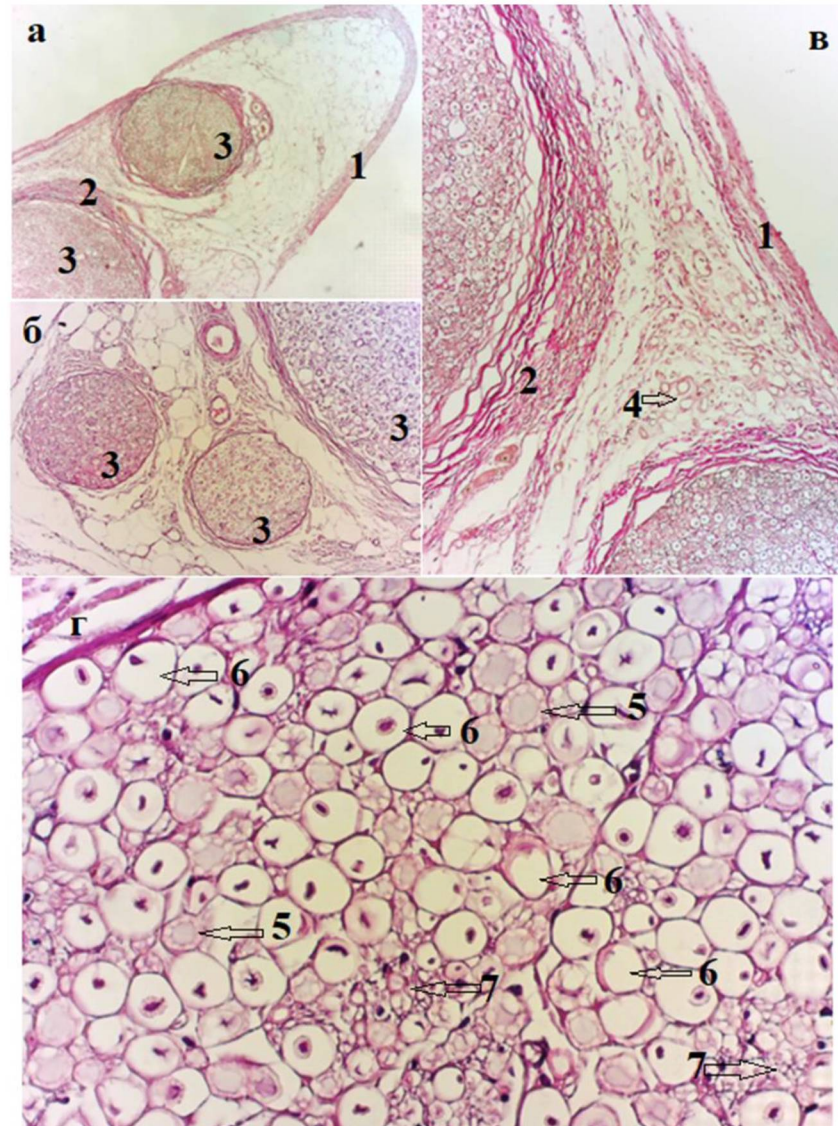
**Рис. 2. Место компрессии седалищного нерва через 2 недели после компрессии: а – окраска гематоксилин-эозин, увеличение 4х, б – окраска Ван-Гизон, увеличение 20х, в – окраска гематоксилин-эозин, увеличение 10х, г – окраска гематоксилин-эозин, увеличение 40х.**

**1 – эпиневрй, 2 – пучки нервных волокон, 3 –разрастание соединительной ткани волокнистой части периневрия между пучками, 4 – полнокровные сосуды, 5 – лейкоцитарная инфильтрация, 6 – неоангиогенез, 7 – интактное волокно, 8 – дегенерирующие нервные волокна, 9 – мелкие нервные волокна.**

При большом увеличении в соединительной ткани эпиневрйя отмечаются полнокровные сосуды, явления неоангиогенеза, участки разрастания соединительнотканых волокон (рис. 2б, рис. 2в).

В пучках нарушена компактность расположения нервных волокон, отмечаются процессы демиелинизации, дегенеративные изменения аксонов различной степени выраженности. Вместе с тем отмечается обилие мелких регенерирующих нервных волокон, расположенных не только в центральных участках нервных пучков, но и на их периферии (рис. 2г). При большом увеличении отмечается мозаичность изменений нервных волокон внутри пучка.

Через 4 недели после компрессии на гистологических препаратах седалищного нерва кролика отмечается очаговое уплотнение поверхностного эпиневрия на значительном протяжении (рис. 3а).



**Рис. 3. Место компрессии седалищного нерва через 4 недели после компрессии: а – окраска Ван-Гизон, увеличение 4х, б – окраска гематоксилин-эозин, увеличение 10х, в – окраска Ван-Гизон, увеличение 20х, г – окраска гематоксилин-эозин, увеличение 40х.**

**1 – эпиневррий, 2 – периневррий, 3 – пучки нервных волокон, 4 – неоангиогенез, 5 – интактное нервное волокно, 6 – дегенерирующие нервные волокна, 7 – мелкие нервные волокна.**

Периневррий с участками расслоения в эпителиоидной его части и разрастанием соединительной ткани в волокнистой его части (рис. 3а, рис. 3б, рис. 3в). В соединительной ткани эпиневрия наблюдали явления неоангиогенеза (рис. 3в).

В различных пучках картина морфологических изменений варьирует: от



наличия относительно интактных нервных волокон и обилия мелких регенерирующих до дегенеративных изменений различной степени выраженности (рис. 3г). Нервные волокна в пучках располагаются компактно. Эндоневрий сохранен.

При большом увеличении в нервных пучках наряду с интактными и дегенерирующими нервными волокнами отмечается наличие мелких регенерирующих волокон. Отмечена компактность в расположении нервных волокон в пучках. Эндоневрий тонкий, сохранен.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлена динамика изменений в оболочках седалищного нерва: через 2 часа после компрессии отмечается лейкоцитарная (нейтрофильная) инфильтрация эпинеурия и перинеурия, через неделю после компрессии выявляется пролиферация макрофагов, через 2-4 недели – гиперплазия фибробластов. Проявления неоангиогенеза, отмечаемые в эпинеурии на 1 неделе после компрессии, сохраняются на протяжении всех последующих периодов наблюдения, однако интенсивность их уменьшается. На первой неделе после компрессии внутри пучков выражены явления отека, которые практически исчезают к 4 неделе. К 4 неделе отмечается очаговое значительное разрастание и уплотнение соединительной ткани эпинеурия и перинеурия.

Исходя из вышесказанного, используемое в эксперименте механическое воздействие, не приводит к нарушению целостности оболочек нерва, тем не менее, отмечаются изменения соединительнотканного компонента перинеурия и эпинеурия, приводящие к очаговому разрастанию и уплотнению соединительной ткани.

Согласно данным литературы, выраженные дегенеративные изменения нервных волокон развиваются к концу 1-ой недели после компрессии [5, 9]. Этот процесс зависит не только от механического повреждения, но и от сопутствующей ишемии, обусловленной как сдавлением сосудистого русла нерва, так и степенью выраженности кровоизлияний и отека внутри пучков.

Через неделю после компрессии отмечаются явления валлеровской дегенерации нервных волокон в месте компрессии. Степень выраженности дегенеративных изменений отличается в пучках различного диаметра внутри одного нерва. Более выраженные изменения выявлены в крупных пучках, что может свидетельствовать об определенной эластичности компонентов нерва и возможности их перестройки во время компрессии. К 4 неделе некоторая часть аксонов регенерирует и находится в стадии ремиелинизации. Восстанавливается компактность в расположении нервных волокон в пучках нерва. Сохранность эндоневрия, пролиферация лейкоцитов с формированием бунговских лент обеспечивают оптимальные условия для регенерации нервных волокон с восстановлением структуры нервных пучков седалищного нерва через 4 недели после компрессии.

**Вывод.** Анализ полученных нами результатов позволил отнести наблюдаемые морфологические изменения седалищного нерва кролика после

моделирования КИН ко II степени повреждения по Сандерленду.

### Литература

1. Ходулев, В. И. Компрессионно-ишемическая невропатия : анатомо-морфологические особенности, патофизиологические паттерны, клиника / В. И. Ходулев, Н. И. Нечипуренко // Медицинские новости. – 2018. – № 1. – С. 27-32.
2. Кипервас, И. П. Туннельные синдромы / И. П. Кипервас. М. : Ньюдиамед. – 2010. – 520 с.
3. Luchetti, R. Etiopathogenesis. In : Carpal Tunnel Syndrome / R. Luchetti, P. Amadeo editors. – Berlin : Springer, 2006. – P. 21-27. doi: 10.1007/978-3-540-49008-1
4. Живолупов, С. А. Патогенез и новая стратегия в коррекции нарушений невралной проводимости при компрессионно-ишемических невропатиях (клиническое и экспериментальное исследование) / С. А. Живолупов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 8. – С.41-50.
5. Одинак, М. М. Заболевания и травмы периферической нервной системы (обобщение клинического и экспериментального опыта) / М. М. Одинак, С. А. Живолупов. – СПб. : СпецЛит, 2009. – 367 с.
6. Sunderland, S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function / S. Sunderland // J. Brain. – 1951. – Vol. 74. – P. 491-516.
7. Киселева, Т. Н. Экспериментальное моделирование ишемического поражения глаза / Т. Н. Киселева, А. В. Чудин // Вестник РАМН. – 2014. – С. 11-12.
8. Zochodne, D. W. Nitric oxide in damage disease and repair of the peripheral nervous system / D. W. Zochodne, D. Levy // Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand). – 2005. – Vol. 51, № 3. – P. 255- 267.
9. Ochoa, J. Anatomical changes in peripheral nerves compressed by a pneumatic tourniquet / J. Ochoa, T. J. Fowler, R. W. Gilliatt // J. Anat. –1972. – Vol. 113, Pt. 3. – P. 433-455.
10. A Primate Model for Chronic Nerve Compression / S. E. Mackinnon, A. L. Dellon, A. R. Hudson, D. A. Hunter // J. Reconstr. Microsurg. – 1985. – Vol. 1, № 3. – P. 185-194. doi: 10.1055/s-2007-1007073.
11. Кунашев, М. Б. Реактивные изменения внутривольного кровеносного русла и стромы седалищного нерва при экспериментальном травматическом неврите : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нальчик, 1970. – 19 с.