



# ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА И ВОЗМОЖНЫХ ПУТЯХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.Г. Волков<sup>1</sup>, Е.И. Верещагин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет

Представлен обзор литературы по проблеме патогенеза травматического повреждения спинного мозга. Позвоночно-спинномозговая травма имеет особую значимость в структуре травматических повреждений у людей ввиду тяжести социально-экономических последствий, трудности лечения и высокого уровня инвалидизации пострадавших. За последние годы наметилась отчетливая тенденция к росту частоты повреждений позвоночника и спинного мозга. Спинной мозг является важной частью нервной системы, имеющей огромное физиологическое значение в интегративной деятельности. Суммарный эффект травмы спинного мозга можно оценить как сумму первичной гибели нервной ткани и вторичного распространенного повреждения — апоптоза вблизи места травмы и на отдалении. При этом развивается сложный комплекс структурных и функциональных изменений, проявляющийся в виде многообразных нейротрофических, обменных, дисциркуляторных и инфекционных осложнений, которые значительно отягощают течение всей травматической болезни и отражаются на жизнедеятельности организма больного непосредственно и отдаленно после позвоночно-спинномозговой травмы. Рассмотрены современные представления о возможных путях терапевтического воздействия с целью усовершенствования имеющейся стратегии лечения больных с повреждением спинного мозга. **Ключевые слова:** травма спинного мозга, апоптоз, некроз, воспаление, нейротоксичность.

**Для цитирования:** Волков С.Г., Верещагин Е.И. Представления о патогенезе травматического повреждения спинного мозга и возможных путях терапевтического воздействия: обзор литературы // Хирургия позвоночника. 2015. Т. 12. № 2. С. 8–15.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2015.2.8-15>.

UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS  
OF TRAUMATIC SPINAL CORD INJURY  
AND POSSIBLE WAYS OF THERAPEUTIC  
INTERVENTION: LITERATURE REVIEW  
S.G. Volkov, E.I. Vereshchagin

The paper presents a literature review on the pathogenesis of traumatic spinal cord injury. Spinal and spinal cord injury is of particular significance in the structure of human traumatic injuries due to the severity of socioeconomic consequences, difficulties of treatment, and high rate of disability among injured persons. In recent years, there has been a clear upward trend in the frequency of injuries to the spine and spinal cord. The spinal cord is an essential part of the nervous system having great physiological significance for the integrative activity. The total effect of spinal cord injury can be estimated as the sum of primary destruction of the nervous tissue and secondary extensive apoptosis near the injury site and at a distance from it. This results in the development of complex structural and functional changes manifested in multiple neurotrophic, metabolic, dyscirculatory and infectious complications, which greatly aggravate traumatic disease as a whole and affect vital functions of a patient immediately after spinal cord injury and in the late period. The current understanding of possible ways of therapeutic intervention to improve the existing treatment strategy for patients with spinal cord injury is reviewed.

**Key Words:** spinal cord injury, apoptosis, necrosis, inflammation, neurotoxicity.

Please cite this paper as: Volkov SG, Vereshchagin EI. Understanding of the pathogenesis of traumatic spinal cord injury and possible ways of therapeutic intervention: Literature review. Hir. Pozvonoc. 2015;12(2):8–15. In Russian.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2015.2.8-15>.

Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ) в структуре травматических повреждений у людей имеет

особую значимость ввиду сложности и тяжести социально-экономических последствий, трудности лечения

и высокого уровня и степени инвалидизации пострадавших.

За последние годы в связи с развитием промышленности, проникновением механизации в строительство, сельское хозяйство, ростом интенсификации производства, развитием транспортных средств и урбанизации наметилась отчетливая тенденция к росту частоты повреждений позвоночника и спинного мозга. Согласно современным статистическим данным, за 70-летний период спинальный травматизм возрос более чем в 200 раз [2].

В оценке реабилитационного потенциала спинальных пациентов преобладает пессимистическая точка зрения, которую определяют как терапевтический скепсис [4].

Несмотря на небольшую частоту ПСМТ, эти пациенты всегда находились в центре внимания нейрохирургов, травматологов, реаниматологов. Это связано, прежде всего, с тем, что и на современном этапе непосредственные результаты комплексного лечения больных с данной патологией можно считать неутешительными. Благодаря развитию медицины, показатели смертности в течение первых трех месяцев травматической болезни спинного мозга снизились с 92,0 % в начале и середине XX в. до 27,9 % в настоящее время. Высокие показатели смертности связаны с тем, что повреждение спинного мозга часто сопровождается осложнениями в виде пролежней (47–90 %), пневмонии (57 %), урологических патологий (77 %), сепсиса. Около 50 % пострадавших после спинальной травмы живут более 25 лет, но большинство из них – глубокие инвалиды, которым требуется постоянный уход [6, 9].

Спинальный мозг имеет огромное физиологическое значение в интегративной деятельности нервной системы. При переломах позвоночника с повреждением спинного мозга развивается сложный комплекс структурных и функциональных изменений, проявляющихся в виде многообразных нейротрофических, обменных, дисциркуляторных и инфекционных осложнений, которые значительно отягощают течение всей травматической болезни и отражаются на жиз-

недеятельности организма больного непосредственно и отдаленно после ПСМТ [3, 5].

Сложность проблемы обусловлена, во-первых, высокой степенью плотности нервных центров в спинном мозге, особенностью его кровообращения, во-вторых – низкой регенеративной способностью, делающей даже небольшой участок контузии спинного мозга источником тяжелых нарушений жизненно важных функций, восстановление которых в последующем становится трудно разрешимой проблемой [7].

Патофизиологические изменения, происходящие в очаге повреждения спинного мозга, всегда активно исследовались [10].

Современная концепция патогенеза травматического повреждения спинного мозга рассматривает два основных взаимосвязанных механизма гибели клеток: апоптоз и некроз. Понимание этих процессов исторически происходило не одновременно. В работе Virchow [55] проведено детальное морфологическое описание смерти клетки, названной некрозом, под которым понимали необратимые изменения тканей. По мере развития гистологических методов окраски препаратов, позволивших описывать детали процесса умирающей, стало ясно, что некроз представляет собой не одномоментный, а растянутый во времени процесс. В 1895 г. Flemming [22] описал хромотолиз – процесс быстрого исчезновения образовавшихся при распаде клеток фрагментов ядра. Позднее Weigert ввел термины «аутолиз», «пикноз» и «кариолизис» (Цит. по: Majno, Joris, 1995). Со временем были сформулированы гипотезы о существовании естественного механизма смерти клеток, позволяющего поддерживать клеточную популяцию в количественном и качественном составе на определенном уровне. В 1950 г. была детально описана клеточная смерть у эмбрионов [24]. Но только в 70-х гг. в работах Kerr et al. [34] было впервые введено понятие апоптозной клеточной смерти в противоположность некротической.

Морфологическое изучение поврежденного спинного мозга и поиск путей его восстановления вскоре показали, что оба типа клеточной смерти возможны в травмированном спинном мозге. В настоящее время апоптоз рассматривается как наиболее распространенный тип клеточной смерти и как один из важнейших путей клеточного обмена при травме. Травматическое повреждение спинного мозга не ограничивается локальным разрушением структур, но запускает серию связанных в пространственно-временном отношении реакций, приводящих к вторичной гибели изначально неповрежденных нейронов и глии. Проявляется это в виде гибели нейронов, восходящей и нисходящей дегенерации нервных волокон и отсутствия полноценной регенерации в зоне травмы. Вторичные патологические изменения после первичной механической травмы включают в себя петехиальные кровоизлияния, прогрессирующие до геморрагического некроза, энзиматический липидный гидролиз с продукцией эйкозаноидов, свободнорадикальное липидное окисление, инфлюкс  $Ca_2+$ , увеличение протезной активности, накопление возбуждающих аминокислот, кининов, серотонина, динорфина, ишемию с результатом в виде уменьшения напряжения кислорода в тканях и воспалительным нейронофагоцитозом полиморфноядерными лейкоцитами [1, 45].

Множественность и комплексность процессов, следующих за травматическим повреждением, затрудняют оценку роли специфического механизма во вторичном повреждении. Можно рассмотреть условную последовательность патофизиологических клеточных реакций, которые запускаются в момент травматического повреждения, но максимально проявляются в разные временные периоды. Наиболее ранним является воспалительный ответ. Механизм воспаления, будучи универсальным клеточным ответом организма с включением его иммунного и неиммунного компонентов, является ключевой реакцией в пост-

травматическом процессе. Хотя воспаление является главным механизмом в санации очага повреждения, избыточный воспалительный ответ может привести к вторичному повреждению путем избыточного выделения медиаторов воспаления и развития гиперергических клеточных реакций, что затем вызывает и усиливает такие процессы, как ишемия и апоптоз. Уже через 24 ч после травмы спинного мозга наблюдается максимальная инфильтрация области травмы полиморфноядерными лейкоцитами, через 24–48 ч – пик миграции макрофагов, через 48 ч – натуральных киллеров, хелперов и супрессоров. Последние упомянутые клетки, участвующие в иммунной модуляции воспаления, наблюдаются до 16 сут [11]. Лейкоциты, появляющиеся в очаге травмы, выделяют множество прямых цитотоксических факторов и медиаторов воспаления, позволяющих процессу воспаления самоподдерживаться и расширяться вне очага поражения. *In vitro* установлено вторичное повреждение путем выделения миелопероксидазы полиморфноядерными лейкоцитами [14, 35], а назначение клодроната, подавляющего макрофаги, увеличивает сохранность миелинизированных трактов [26]. Блокирование выработки мононуклеарными фагоцитами токсичной квинолиновой кислоты (продукта обмена триптофана) уменьшает неврологический дефицит *in vivo* [42]. Макрофаги, микроглия участвуют в прогрессирующем некрозе путем освобождения свободных радикалов и воспалительных цитокинов – интерлейкина-1, интерлейкина-6, туморнекротизирующего фактора, факторов адгезии тромбоцитов (IL-1, IL-1b, TNF $\alpha$ , PAF соответственно) [11, 45]. Медиаторы воспаления имеют множество мишеней, поэтому возможно развитие многоуровневого воспалительно-иммунного ответа. IL-1a выделяется микроглией, макрофагами и стимулирует *in vitro* выработку в глиальных клетках трансформирующего фактора роста, увеличивает отек астроцитов, вызывает гипертрофию растущих астроцитов [9]. Поврежденный эндо-

телией сосудов выделяет IL-1a, IL-1b, TNF $\alpha$ ; травма индуцирует образование внутриклеточных молекул адгезии (ICAM1), являющихся иммуноглобулинами [30, 45]. Система гемостаза с первых мгновений повреждения участвует в процессе воспаления и начальной его фазе – адгезии лейкоцитов. Тромбин вызывает пролиферацию гладкомышечных, эндотелиальных клеток, увеличивает продукцию эндотелина, усиливает адгезию лейкоцитов. Показано, что назначение гирудина, как антагониста тромбина, уменьшает воспалительную клеточную инвазию [40]. Пристальное внимание уделяется таким межклеточным посредникам, как интерлейкины. IL-1 через рецепторы глутамата может вызывать гибель клетки путем апоптоза; IL-6 участвует в регенерации (стимулирует выработку антител В-лимфоцитами, повышает Т-цитотоксичность); IL-10 является противовоспалительным, ограничительным звеном в цепи воспалительных реакций (уменьшает выработку IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , INF) [11].

Одновременно с воспалительной реакцией развивается и глиальный ответ. Глиальные клетки, создающие особое окружение нейронов, играют важную роль в процессе санации очага травмы и обеспечивают возможность нейронального выживания и восстановления. Уже через 24 ч в зоне травмы с участием системы комплемента активируются микроглиоциты, которые превращаются в макрофаги, активно поглощающие детрит. В дальнейшем, комплементнезависимым путем, микроглия активируется вдоль проводящих пучков на отдалении от места травмы, участвуя в процессе вторичной дегенерации волокон [15, 37]. Микроглиальные клетки производят отростки, контактирующие с олигодендроцитами, и путем прямого фагоцитоза или выделения цитокинов (TNF) уничтожают миелин в проксимальном и дистальном (по отношению к месту травмы) отрезках мозга [51]. Несмотря на общую активацию глиальных клеток, в них усиливаются процессы программированной клеточной смерти – апоптоза, что во

многом определяет дальнейшее развитие дегенеративного процесса. Прежде всего апоптозу подвергаются клетки, тесно контактирующие с аксоном. Апоптоз олигодендроцитов приводит к быстрому набуханию миелина и заключению оставшихся олигодендроцитов как бы в изоляты, ловушки. Возможно, смерть этих интерфасцикулярных клеток является необходимой подготовкой для регенерации [8]. На наиболее ранних стадиях глиального ответа (1–3 дня после травмы) реагируют астроциты как компонент гематоспинно-мозгового барьера. При этом клетки перестраиваются на ранние стадии онтогенетического функционирования, что подтверждается продукцией виментина, глиального фибриллярного кислого протеина – белков быстроразвивающихся астроцитов [19].

Травматическое повреждение не просто разрушает клеточные структуры путем травматического, ишемического некроза, но глобально изменяет всю жизнедеятельность сохранившихся клеток, вызывая развитие отсроченной программированной гибели клеток – апоптоза.

Гибель клеток путем апоптоза признается посттравматическим механизмом естественной клеточной смерти. Причиной развития апоптоза может быть прямое воздействие на геном клетки (вирусы) или не прямое влияние через нейромедиаторы (глутамат), медиаторы воспаления, ишемию и прочие факторы. Такая полиэтиологичность апоптоза связывает его со многими патологическими состояниями – травмой, ишемией, инфекцией. Современные методы позволяют выявить самые ранние стадии апоптоза в клетках травмированного спинного мозга. При этом механизм травмы – сдавление мозга в эксперименте (drop-weight model) или его пересечение – не имеет значения. Процессы, связанные с апоптозом, наблюдаются уже через 6 ч после травмы. Первый пик гибели клеток происходит примерно через 3 дня – апоптозу подвергаются как нейроны, микроглия, так и, в меньшей степени, олигоден-

дроглия; второй пик – максимальная гибель олигодендроцитов к концу 2-й недели. Предполагают, что глиальный апоптоз может быть причиной аксональной дегенерации [57]. Изменения ДНК, сопровождающие апоптоз, проявляются экспрессией особых генов и трансляцией им соответствующих белков. Такие агенты, как  $Ca_2+$ , глутамат, ишемия, гипоксия запускают включение ранних немедленных генов с продукцией соответствующих белков, в частности теплового шокового протеина, белка p53. Последний, известный как белок-супрессор опухолей, участвует в восстановлении ДНК поврежденной клетки. Максимум его содержания находят через 2 сут; исчезает к 7-м сут посттравматического периода. Обнаруживается p53 в глиальных клетках и на некотором удалении от места травмы спинного мозга, и это является ранним ответом, предшествующим валлеровской дегенерации волокон [49, 51]. Конечная фрагментация хроматина связана с активацией эндонуклеаз, расщепляющих ДНК. Параллельно происходит оксидация белка ДНК, маркером которой является накопление протеинкарбониллов [37].

Таким образом, апоптоз нейронов приводит к прогрессирующей потере числа активных клеток, а апоптоз глии препятствует выживанию и прорастанию оставшихся волокон, что выражается в отсутствии полноценной регенерации в спинном мозге.

Из наиболее явных опосредованных механизмов травматического повреждения можно выделить ишемию. Ишемия спинного мозга является непереносимым компонентом его травматического повреждения. Простое сдавление сосудов спинного мозга без травматического повреждения клеток приводит к ишемическому некрозу, развитию воспалительной реакции, запускает апоптоз. Уже через 180 мин компрессии сосудов мозга наступают полностью необратимые изменения нейронов [13]. Травма и ишемия вместе ответственны за клиническое проявление в виде пара-, тетраплегии из-за повреждения белого вещества

спинного мозга. Хотя детали молекулярного каскада, ведущего к необратимой аксональной дисфункции спинного мозга при спинно-мозговой травме и ишемии, только частично изучены и понятны, эти результаты могут иметь практическое применение в отношении таких нарушений. При этом обсуждается роль насосов  $Na^+/Ca_2^+$ ,  $Na^+/H^+$ , возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат), ионов  $Ca_2^+$  в патогенезе ишемических процессов, связанных с травмой спинного мозга [11, 16, 49]. Ишемия приводит к повреждению гематоспинно-мозгового барьера, снижается содержание специальных молекул барьера – глюкозо-1-транспортёр (GLUT-1) и эндотелиально-связанного антигена [31].

Описанные клеточные реакции на субклеточном уровне реализуются путем активации биологически активных веществ, которые изменяют как функционирование клеток, так и внутриклеточную структуру. В свою очередь, первичные структурные повреждения вызывают освобождение ранее неактивных веществ, которые приводят к вторичному повреждению структуры клеток. Такая связь между структурой и функцией лежит в основе формирования пространственной и временной цепи взаимосвязанных первичных и вторичных патологических реакций.

Количественный анализ острой аксональной патологии при экспериментальной контузии спинного мозга показал общую тенденцию в повреждении: в течение 15 мин повреждается серое вещество, в течение 4 ч – белое. Медленное развитие повреждения белого вещества дает терапевтическое окно для воздействия на процесс. Уже через 15 мин 60 % аксонов повреждается: наблюдается аксональный коллапс цитоскелета в виде отсутствия микротрубочек, плотного расположения нейрофиламентов. Это сочетается с развитием внутриклеточного ацидоза, накоплением внутриклеточного  $Ca_2^+$  (вовлекаются насосы  $Na^+/Ca_2^+$ ,  $Na^+/H^+$ ) [11].

Стало бесспорным, что изменения в обмене  $Ca_2^+$  играют роль в пато-

физиологическом каскаде клеточных изменений, которые ведут к нейрональной смерти и дегенерации после травмы ЦНС. Изменения в гомеостазе ионов  $Ca_2^+$  лежат в основе клеточной смерти при ишемии спинного мозга. Отмеченные изменения в концентрации ионов  $Ca_2^+$  в зоне травмы линейно коррелируют с размером нанесенной травмы спинного мозга в эксперименте [45].  $Ca_2^+$  является одним из вторичных мессенджеров между мембраной и клеточными ферментными системами, между мембраной и генным аппаратом. Отмечена экспрессия некоторых генов при достижении концентрации  $Ca_2^+$  определенного уровня. Повышение внутриклеточного  $Ca_2^+$  приводит к абсорбции его митохондриальными мембранами и последующим блокированием дыхательной цепи электронов. Повышенное внутриклеточное содержание  $Ca_2^+$  активирует нелизосомальную цистеиновую протеазу кальпейн, приводя к лизису цитоскелета, деградации энзимов (киназ, фосфолипаз), мембранно-ассоциированных белков (ионных каналов, переносчиков, рецепторов, молекул адгезии). Расположенный и в нейронах, и в глии кальпейн оказывается вовлеченным в постишемическую и посттравматическую цитотоксическую реакцию, связанную с повышением внутриклеточного  $Ca_2^+$  [51]. Несмотря на большое число публикаций, вопрос о роли  $Ca_2^+$  при травме спинного мозга остается открытым [11, 49]. Исследуется также аспект о роли каналов  $Na^+/Ca_2^+$  в выживании нейронов. В частности, указывается на открытие электровозбудимых каналов при ишемии с дальнейшим включением насосов  $Na^+/Ca_2^+$ ,  $Na^+/H^+$ , развитием внутриклеточного ацидоза и повышением внутриклеточного  $Ca_2^+$  [11, 46].

Особую роль в механизмах первичного и вторичного повреждения клеток уделяют возбуждающим медиаторным аминокислотам – глутамату и аспартату. На моделях животных доказана токсичность этих аминокислот в отношении нейронов. Избыточное содержание данных медиаторов

при травме, ишемии может привести как к некрозу, так и к апоптозу клеток. Установлены некоторые механизмы их влияния на клетку: через инфлюкс  $Ca_2^+$  в клетку либо через лизис фосфатидилинозитола фосфолипазой С с освобождением  $Ca_2^+$  из внутриклеточных депо (эндоплазматической сети, митохондрий). Данные о влиянии возбуждающих аминокислот *in vitro* и *in vivo* имеют некоторые противоречия, механизмы их действия спорны. Но каким бы механизм ни был, доказательства на моделях животных их цитотоксичности указывают на возможную ответственность за посттравматические эффекты, которые можно блокировать антагонистам рецепторов возбуждающих аминокислот [46, 47, 53, 58].

*Свободнорадикальное окисление, метаболиты арахидоновой кислоты.* Исследуется связь рецепторов глутамата, аспартата, ионов  $Ca_2^+$  с образованием метаболитов арахидоновой кислоты. Посттравматическое изменение в содержании внутриклеточного  $Ca_2^+$  усиливает атаку на клеточные мембраны и цитоархитектуру путем активации кальпейна, липаз и индуцирует образование патологических элементов из каскада арахидоновой кислоты. Показано, что травма вызывает отсроченную продленную деградацию мембранных фосфолипидов [45]. Значительно повышается содержание инозитол-3-фосфата, что самостоятельно приводит к росту внутриклеточного  $Ca_2^+$  [20].

Посттравматические повреждения мембран и уменьшение доставки субстрата при ишемии могут участвовать в продукции метаболитов арахидоновой кислоты, активных форм кислорода (АФК). Источник АФК – освобождение его из митохондрий при повышении содержания  $Ca_2^+$ , моноаминоксидазы, циклоксигеназа, синтетаза NO. Высокий уровень глутамата может генерировать высокий уровень АФК после травмы ЦНС. В образовании АФК также может участвовать свободное реактивное железо. АФК приводит к деструкции билипидных мембран, окислению протеинов,

нуклеиновых кислот, может повреждать некоторые регуляторные процессы, включая цитокины и факторы роста, которые обуславливают включение генов, участвующих в апоптозе [20, 45, 52]. Травма приводит к истощению эндогенных антиоксидантов – витаминов А, Е, С, убихинона, что способствует посттравматической клеточной смерти путем неконтролируемого перекисного повреждения, которое может распространяться в изначально неповрежденном мозге [45].

Суммарный эффект травмы можно оценить как сумму первичной гибели нервной ткани и вторичного распространённого повреждения – апоптоза вблизи места травмы и на отдалении. При этом сохранённые аксоны вследствие демиелинизации теряют нормальную проводимость. В сочетании с низким регенераторным потенциалом нервной ткани такое повреждение приводит к стойкому неврологическому дефициту.

Ингибирование апоптоза может способствовать регенерации, а ее стимуляция, в свою очередь, может подавлять вторичное повреждение [21, 25].

Разработка терапевтического воздействия на апоптоз в настоящий момент находится на начальном этапе. Существенным аргументом в пользу антиапоптозной терапии при спинальной травме является ограниченность регенераторного потенциала спинного мозга. Поэтому такое вмешательство будет проводиться по жизненным показаниям, несмотря на риск возможных последствий в виде возникновения неполноценных клеток. Задача терапии предотвратить апоптоз как можно раньше, на этапах, когда исполнители апоптоза еще не задействованы. Чтобы уменьшить риск, связанный с переходом в необратимую фазу или с появлением каких-то неполноценных клеток, подавление апоптоза в этом случае должно быть произведено в кратчайшие сроки после травмы [1].

Уже сейчас появляются возможности воздействия на различные этапы механизма развития апоптоза. Значительная роль придается токсическим эффектам возбуждающих аминокис-

лот, среди них – глутамату. Нейротоксичность этих медиаторов реализуется через рецепторы типа NMDA и AMPA, поэтому особое внимание уделяется изучению блокаторов этих рецепторов – МК801, циклогексимида и декстрофана [32, 38, 56]. При этом оцениваются как выраженность апоптоза, сохранность нервной ткани, так и клинический эффект [56].

Канал, ассоциированный с NMDA-рецептором, проницаем для  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca_2^+$ . Внутри канала находится участок (или участки) связывания канальных блокаторов (фенциклидин, кетамин, мемантин). Длительная избыточная активация NMDA-рецепторов приводит к патологическому повышению внутриклеточной концентрации кальция и запускает необратимые изменения (активация  $Ca_2^+$ -зависимых протеаз, эндонуклеаз, фосфолипаз), ведущие к гибели нейрона (так называемый механизм кальциевой смерти). Гибель нейронов наблюдается при системном и локальном введении больших доз агонистов, а также в культурах нейронов, обогащенных высокими концентрациями агонистов [43, 44].

Нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот стало предметом интенсивного изучения после того, как была установлена глутаматергическая природа многих нейродегенеративных расстройств и возбуждающие аминокислоты стали рассматривать в качестве эндогенных факторов нейротоксичности. К нейропатологическим состояниям, обусловленным гиперактивностью глутаматергической системы, относят не только классические нейродегенеративные расстройства (болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз), но и ишемические поражения головного мозга, различные энцефалопатии (включая диабетические), когнитивные и мнестические расстройства на поздних стадиях эпилепсии, алкоголизма и др. [16, 39, 44]. Иными словами, речь идет практически обо всех патологических состояниях, при которых наблюдается гибель нейронов. При этом избы-

точное высвобождение глутамата может быть как первичным (генетически детерминированные отклонения в уровнях экспрессии глутаматных рецепторов, транспортеров и т.д.), так и вторичным (нарушение кислородного баланса нейрональной ткани, ослабление гетеросистемного контроля пресинаптического высвобождения глутамата и т.д.) звеном патологического процесса. В том и в другом случае глутамат играет ключевую роль в каскадной реакции гибели нейрона, что подтверждается большими повреждениями в тех структурах мозга, которые наиболее богаты глутаматными рецепторами. Например, даже при краткосрочной ишемии головного мозга наблюдается практически полная гибель пирамидных нейронов гиппокампа [17].

В экспериментальных условиях антагонисты NMDA-рецепторов эффективно противодействуют различным проявлениям ишемии мозговой ткани. Они влияют не только на размеры инфаркта, но и на метаболические нарушения и некоторые электрофизиологические феномены (например, распространяющаяся корковая депрессия), которые усугубляют последствия ишемии [54].

В эксперименте выявлено, что введение антагонистов NMDA-рецепторов через три дня после глобальной или фокальной ишемии оказывает нейропротективное действие в зонах вторичного поражения [18].

Фенциклидин, кетамин, а также ряд других арилциклоалкиламинов относятся к так называемым *designer drugs* – фармакологическим агентам, которые связываются не только с NMDA-рецепторами, но и с фенциклидиновым и опиатным рецепторами.

Кетамин также относится к низкоаффинным канальным блокато-

рам. Так как психотомиметические свойства кетамина хорошо известны, клиническая безопасность канальных блокаторов, очевидно, определяется не только аффинностью, но и кинетикой взаимодействия вещества с местом связывания.

Знания о временной характеристике развития апоптоза позволяют прогнозировать и планировать лечебную тактику: в частности, отсроченная гибель олигодендроцитов дает терапевтическое окно для проведения фармакологической коррекции вторичного повреждения. Среди факторов, которые исследуются в связи с влиянием на апоптоз, можно перечислить следующие:

1) введение ганглиозида GM1 или метилпреднизолона [48]; однако современными исследованиями установлено, что метилпреднизолон, который используется в схемах лечения острой травмы позвоночника и спинного мозга, подавляет апоптоз на отдалении от очага травмы, но стимулирует его в области травмы; на данный момент использование ганглиозида GM1 и метилпреднизолона не рекомендуется в связи с выраженными побочными явлениями при отсутствии клинически значимого эффекта [29];

2) исследование влияния ингибиторов каспаз и других протеаз на апоптоз;

3) изучение связи апоптоза с медиаторами воспаления – введение интерлейкина-10 [23, 28];

4) использование простагландина E [33];

5) введение рилузола – блокатора глутаматергической нейротоксичности и протеолиза цитоскелета [36];

6) исследование влияния факторов роста нервной ткани на апоптоз: NGF, BDNF, NT3 и др.

Проводятся исследования, направленные на обнаружение основных молекулярных мишеней для воздействия на поврежденный спинной мозг. В частности, исследования возможности влияния на экспрессию генов, связанных с апоптозом, например, антиапоптозного протоонкогена *bcl-x* и *p53* [27, 37, 50]. Подавление экспрессии проапоптозных генов с использованием антисмысловых олигонуклеотидов (*antisense oligodeoxynucleotides* – АСОДН). Для ингибирования апоптоза в ткани поврежденного спинного мозга наиболее вероятной мишенью для терапии АСОДН могут быть каспазы, в частности каспаза-3 или активирующие ее каспаза-6 и каспаза-9, а также эндонуклеазы [52].

Другим интригующим подходом к антиапоптозному лечению травматического повреждения спинного мозга является генная терапия. Специально конструируются векторные плазмиды или вирусы, способные направленно заражать клетки спинного мозга и экспрессировать в них заданную мРНК (антисенс) или белок (например, ингибитор апоптоза) [12].

Благодаря использованию современных методов интенсивной терапии, снижаются сроки пребывания пострадавших с ПСМТ в ОРИТ, длительность нахождения в стационаре и показатели госпитальной летальности [6, 8]. Несомненно, что механизмы апоптоза, а также возможные пути влияния на него при травматическом повреждении спинного мозга требуют дальнейших исследований в целях поиска и внедрения фармакологических препаратов, предотвращающих развитие апоптоза, что позволит усовершенствовать имеющуюся комплексную терапевтическую стратегию лечения больных с повреждением спинного мозга.

## Литература/References

1. Баснакьян А.Г., Басков А.В., Соколов Н.Н., Борщенко И.А. Апоптоз при травматическом повреждении спинного мозга: перспективы фармакологической коррекции // Вопросы медицин-

ской химии. 2000. № 5. С. 431–443. [Basnakian AG, Baskov AV, Sokolov NN, Borshenko IA. Apoptosis after traumatic spinal cord Injury: prospects of the pharma-

cological correction review. *Vopr Med Khim.* 2000;(5): 431–443. In Russian].

2. Гринь А.А. Проблемы организации и лечения больных с позвоночно-спинномозговой травмой

- (комментарий к статье А.Н. Баринова и Е.Н. Кондакова «Организация помощи пострадавшим с позвоночно-спинномозговой травмой в Архангельской области» // Нейрохирургия. 2011. №3. С. 79–81. [Grin AA. Problems of organization and treatment of patients with spinal trauma (Comment to the paper of Barinov A.N., Kondakov E.N. "Health care organization for patients with spinal trauma in the Arkhangelsk Region"). Russian journal of neurosurgery. 2011; (3):79–81. In Russian].
- Гришенкова Л.Н.** Клинико-морфологическая характеристика травматической болезни спинного мозга // Здравоохранение. 1998. № 1. С. 18–21. [Grishenkova LN. Clinical-morphological characteristics of traumatic spinal cord disease. Zdravookhranenie. 1998;(1):18–21. In Russian].
  - Коган О.Г.** Реабилитация больных при травмах позвоночника и спинного мозга. М., 1975. [Kogan OG. Rehabilitation of Patients in Trauma of Spine and Spinal Cord. Moscow, 1975. In Russian].
  - Лившиц А.В.** Хирургия спинного мозга. М., 1990. [Livshits AV. Surgery of the Spinal Cord. Moscow: Meditsina, 1990. In Russian].
  - Первухин С.А., Лебедева М.Н., Елистратов А.А., Рерих В.В., Садовой М.А.** Интенсивная терапия осложненной травмы шейного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника. 2014. № 4. С. 72–79. [Pervukhin SA, Lebedeva MN, Elistratov AA, Rerikh VV, Sadovoy MA. Intensive therapy for complicated cervical spine injury. Hir Pozvonoc. 2014;(4):72–79. In Russian].
  - Полищук Н.Е., Корж Н.А., Фищенко В.Я.** Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение). Киев, 2001. [Polishchuk NE, Korzh NA, Fishchenko VYa. Injuries of the Spine and Spinal Cord (Mechanisms, Clinical Picture, Diagnosis, Treatment). Kiev, 2001. In Russian].
  - Позвоночно-спинномозговая травма (классификационная характеристика, хирургическое лечение): Учеб. пособие / А.А. Луцки, В.В. Рерих, Г.Ю. Бондаренко, В.С. Карпенко. Новокузнецк, 2011. [Lutsik AA, Rerikh VV, Bondarenko GYu, Karpenko VS. Spine and Spinal Cord Injury: Classification Characteristic and Surgical Treatment. Training Manual. Novokuznetsk, 2011. In Russian].
  - Савченко С.А.** Восстановительная хирургия спинного мозга при его травматическом повреждении (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. [Savchenko SA. Reconstructive surgery of the spinal cord in traumatic injury (experimental clinical study): Abstract of the MD/PhD Thesis. Moscow, 2005. In Russian].
  - Шульга А.Е., Норкин И.А., Нинель В.Г., Пучиньян Д.М., Зарецков В.В., Коршунова Г.А., Островский В.В., Смолькин А.А.** Современные аспекты патогенеза травмы спинного мозга и стволов периферических нервов // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2014. № 2. С. 145–160. [Shulga AE, Norkin IA, Ninel VG, Puchin'yan DM, Zaretskov VV, Korshunova GA, Ostrovskiy VV, Smol'kin AA. Modern aspects of pathogenesis of the trauma of the spinal cord and trunks of peripheral nerves. Russian Journal of Physiology. 2014;(2):145–160. In Russian].
  - Agrawal SK, Fehlings MG.** Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons in vitro: role of Na<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, the Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchanger, and the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger. J Neurosci. 1996;16:545–552.
  - Boulis NM, Turner DE, Dice JA, Bhatia V, Feldman EL.** Characterization of adenoviral gene expression in spinal cord after remote vector delivery. Neurosurgery. 1999;45:131–137. doi: 10.1097/00006123-199907000-00029.
  - Carlson GD, Minato Y, Okada A, Gorden CD, Warden KE, Barbeau JM, Biro CL, Bohiman HH, Lamanna JC.** Early time-dependent decompression for spinal cord injury: vascular mechanisms of recovery. J Neurotrauma. 1997;14:951–962. doi: 10.1089/neu.1997.14.951.
  - Carlson SL, Parrish ME, Springer JE, Doty K, Dossett L.** Acute inflammatory response in spinal cord following impact injury. Exp Neurol. 1998;151:77–88. doi:10.1006/exnr.1998.6785.
  - Casha S, Yu WR, Fehlings MG.** Oligodendroglial apoptosis occurs along degenerating axons and is associated with FAS and p75 expression following spinal cord injury in the rat. Neuroscience. 2001;103:203–218. doi: 10.1016/S0306-4522(00)00538-8.
  - Chapman AG.** Glutamate receptors in epilepsy. In: The Glutamate Synapse as a Therapeutic Target, ed by O.P. Ottersen, I.A. Langmoen, L. Gjerstad. Series: Prog Brain Res. 1998;116:371–383.
  - Davis HP, Tribuna J, Pulsinelli WA, Volpe BT.** Reference and working memory of rats following hippocampal damage induced by transient forebrain ischemia. Physiol Behav. 1986;37:387–392. doi: 10.1016/0031-9384(86)90195-2.
  - Dietrich WD, Lin B, Globus MY, Green EJ, Ginsberg MD, Busto R.** Effect of delayed MK-801 (dizocilpine) treatment with or without immediate postischemic hypothermia on chronic neuronal survival after global forebrain ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab. 1995;15:960–968.
  - Farooque M, Badonic T, Olsson Y, Holtz A.** Astrocytic reaction after graded spinal cord compression in rats: immunohistochemical studies on glial fibrillary acidic protein and vimentin. J Neurotrauma. 1995;12:41–52. doi: 10.1089/neu.1995.12.41.
  - Farooque M, Olsson Y, Hillered L.** Pretreatment with alpha-phenyl-N-tert-butyl-nitron (PBN) improves energy-metabolism after spinal-cord injury in rats. J Neurotrauma. 1997;14:469–476. doi: 10.1089/neu.1997.14.469.
  - Fehlings MG.** Point of view: Characterization of apoptosis in a motor neuron cell-line. Spine. 1998;23:158.
  - Flemming W.** Über die Bildung von Richtungsfiguren in Säugethierein beim Untergang Graaf scher Folikel. Arch Anat Entw Gesch. 1885:221–224.
  - Ghirnikar RS, Lee YL, Eng LF.** Chemokine antagonist infusion attenuates cellular infiltration following spinal cord contusion injury in rat. J Neurosci Res. 2000;59:63–73. doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(20001015)59:1<63::AID-JNR8>3.0.CO;2-W.
  - Gluksmann A.** Cell death in normal vertebrate ontogeny. Biol Rev Camb Philos Soc. 1951;26:59–86.
  - Groves MJ, An SF, Giometto B, Scaravilli F.** Inhibition of sensory neuron apoptosis and prevention of loss by NT-3 administration following axotomy. Exp Neurol. 1999;155:284–294. doi: 10.1006/exnr.1998.6985.
  - Grosso MJ, Matheus V, Clark M, van Rooijen N, Iannotti CA, Steinmetz MP.** Effects of an immunomodulatory therapy and chondroitinase after spinal cord hemisection injury. Neurosurgery. 2014;75:461–471. doi: 10.1227/NEU.0000000000000447.
  - Gu ZZ, Pan YC, Cui JK, Klebuc MJ, Shenaq S, Liu PK.** Gene expression and apoptosis in the spinal cord neurons after sciatic nerve injury. Neurochem Int. 1997; 30: 417–426. doi: 10.1016/S0197-0186(96)00077-0.
  - Hu WH, Qiang WA, Li F, Liu N, Wang GQ, Wang HY, Wan XS, Liao WH, Liu JS, Jen MF.** Constitutive and inducible nitric oxide synthases after dynorphin-induced spinal cord injury. J Chem Neuroanat. 2000;17:183–197. doi:10.1016/S0891-0618(99)00039-3.
  - Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, Rozzelle CJ, Ryken TC, Theodore N.** Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. Neurosurgery. 2013;76 Suppl 1:S71–S83. doi: 10.1227/01.neu.0000462080.01496.f7.
  - Isaksson J, Farooque M, Holtz A, Hillered L, Olsson Y.** Expression of ICAM-1 and CD11b after experimental spinal cord injury in rats. J Neurotrauma. 1999; 16:165–173. doi:10.1089/neu.1999.16.165.
  - Jakeman LB, Wei P, Guan Z.** Brain-derived neurotrophic factor infusion affects hindlimb activity after spinal-cord injury in rats. Exp Neurol. 1998;151:160.
  - Kato H, Kanellopoulos GK, Matsuo S, Wu YJ, Jacquin MF, Hsu CY, Choi DW, Kouchoukos NT.** Protection of rat spinal cord from ischemia with dextrophan and cycloheximide: effects on necrosis and

- apoptosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:609–618. doi:10.1016/S0022-5223(97)70051-5.
33. **Kawamura T, Akira T, Watanabe M, Kagitani Y.** Prostaglandin E1 prevents apoptotic cell death in superficial dorsal horn of rat spinal cord. *Neuropharmacology.* 1997;36:1023–1030. doi:10.1016/S0028-3908(97)00096-8.
  34. **Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR.** Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972;26:239–257.
  35. **Kubota K, Saiwai H, Kumamaru H, Maeda T, Ohkawa Y, Aratani Y, Nagano T, Iwamoto Y, Okada S.** Myeloperoxidase exacerbates secondary injury by generating highly reactive oxygen species and mediating neutrophil recruitment in experimental spinal cord injury. *Spine.* 2012;37:1363–1369. doi:10.1097/BRS.0b013e31824b9e77.
  36. **Lang-Lazdunski I, Heurteaux C, Vaillant N, Widmann C, Lazdunski M.** Riluzole prevents ischemic spinal cord injury caused by aortic crossclamping. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:881–889.
  37. **Leski ML, Bao F, Wu L, Qian H, Sun D, Liu D.** Protein and DNA oxidation in spinal injury: neurofilaments - an oxidation target. *Free Radic Biol Med.* 2001;30:613–624. doi:10.1016/S0891-5849(00)00500-1.
  38. **Li GL, Brodin G, Farooque M, Funo K, Holtz A, Wang WL, Olsson Y.** Apoptosis and expression of Bcl-2 after compression trauma to rat spinal cord. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996;55:280–289. doi:10.1097/00005072-199603000-00003.
  39. **Loopuijt LD, Schmidt WJ.** The role of NMDA receptors in the slow neuronal degeneration of Parkinson's disease. *Amino Acids.* 1998;14:17–23. doi:10.1007/BF01345237.
  40. **Maxwell WL, Kosanlavit R, McCreath BJ, Reid O, Graham DL.** Freeze-fracture and cytochemical evidence for structural and functional alteration in the axolemma and myelin sheath of adult guinea pig optic nerve fibers after stretch injury. *J Neurotrauma.* 1999;16:273–284. doi:10.1089/neu.1999.16.273.
  41. **Majno G, Joris I.** Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol.* 1995;146:3–5.
  42. **McTigue DM, Horner PJ, Stokes BT, Gage FH.** Neurotrophin-3 and brain-derived neurotrophic factor induce oligodendrocyte proliferation and myelination of regenerating axons in the contused adult rat spinal cord. *J Neurosci.* 1998;18:5354–5365.
  43. **Meldrum BS.** The glutamate synapse as a therapeutic target: perspectives for the future. In: *The Glutamate Synapse as a Therapeutic Target*, ed by O.P. Ottersen, I.A. Langmoen, L. Gjerstad. Series: Progr Brain Res. 1998;116:441–458.
  44. **Meldrum B, Garthwaite J.** Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 1990;11:379–387. doi:10.1016/0165-6147(90)90184-A.
  45. **Nasrabad SE, Kuzhandaivel A, Nistri A.** Studies of locomotor network neuroprotection by the selective poly(ADP-ribosyl) polymerase-1 inhibitor PJ-34 against excitotoxic injury to the rat spinal cord in vitro. *Eur J Neurosci.* 2011;33:2216–2227. doi:10.1111/j.1460-9568.2011.07714.x.
  46. **Nashmi R, Fehlings MG, Mutsaers L, Ackerley CA, Becker LE, Jones OT, Scales K, Khanna R, Jugloff DM.** Role of potassium channels in axonal dysfunction after spinal cord injury: molecular and electrophysiological evidence. *J Neurotrauma.* 1998;15:21.
  47. **Obrenovitch TP, Urenjak J, Zilkha E, Jay TM.** Excitotoxicity in neurological disorders - the glutamate paradox. *Int J Dev Neurosci.* 2000;18:281–287. doi:10.1016/S0736-5748(99)00096-9.
  48. **Ray SK, Wilford GG, Matzelle DC, Hogan EL, Banik NL.** Calpeptin and methylprednisolone inhibit apoptosis in rat spinal cord injury. *Ann. NY Acad Sci.* 1999;890:261–269. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb08001.x.
  49. **Rosenberg LJ, Wrathall JR.** Quantitative analysis of acute axonal pathology in experimental spinal cord contusion. *J Neurotrauma.* 1997;14:823–838. doi:10.1089/neu.1997.14.823.
  50. **Sakurai M, Hayashi T, Abe K, Sadahiro M, Tabayashi K.** Delayed and selective motor neuron death after transient spinal cord ischemia: a role of apoptosis? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:1310–1315. doi:10.1016/S0022-5223(98)70213-2.
  51. **Schumacher PA, Eubanks JH, Fehlings MG.** Increased calpain I-mediated proteolysis, and preferential loss of dephosphorylated NF200, following traumatic spinal cord injury. *Neuroscience.* 1999;91:733–744. doi:10.1016/S0306-4522(98)00552-1.
  52. **Springer JE, Azbill RD, Knapp PE.** Activation of the caspase-3 apoptotic cascade in traumatic spinal cord injury. *Nat Med.* 1999;5:943–946.
  53. **Springer JE, Azbill RD, Mark RJ, Begley JG, Waeg G, Mattson MP.** 4-hydroxynonenal, a lipid peroxidation product, rapidly accumulates following traumatic spinal cord injury and inhibits glutamate uptake. *J Neurochem.* 1997;68:2469–2476. doi:10.1046/j.1471-4159.1997.68062469.x.
  54. **Tatlisumak T, Takano K, Meiler MR, Fisher M.** A glycine site antagonist ZD9379 reduces number of spreading depressions and infarct size in rats with permanent middle cerebral artery occlusion. *Acta Neurochir Suppl.* 2000;76:331–333. doi:10.1007/978-3-7091-6346-7\_68.
  55. **Virchow R.** *Cellular Pathology as Based upon Physiological and Pathological Histology.* Ed. 2. Dower Publishers, New York, 1971:356–382.
  56. **Wada S, Yone K, Ishidou Y, Nagamine T, Nakahara S, Niiyama T, Sakou T.** Apoptosis following spinal cord injury in rats and preventative effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *J Neurosurg.* 1999;91(1 Suppl):98–104. doi:10.3171/spi.1999.91.1.0098.
  57. **Yong C, Arnold PM, Zoubine MN, Citron BA, Watanabe I, Merman NE, Festoff BW.** Apoptosis in cellular compartments of rat spinal cord after severe contusion injury. *J Neurotrauma.* 1998;15:459–472. doi:10.1089/neu.1998.15.459.
  58. **Yoon KW, Fuse T, Shah PT, Nguyen S, Klein ML.** Indirect glutamate neurotoxicity. *J Neurotrauma.* 1998;15:141–147. doi:10.1089/neu.1998.15.141.

**Адрес для переписки:**

Волков Сергей Георгиевич  
630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17,  
Новосибирский НИИТО,  
vsereg@ngs.ru

**Address correspondence to:**

Volkov Sergey Georgyevich,  
NIITO, Frunze str., 17,  
Novosibirsk, 630091, Russia,  
vsereg@ngs.ru

Статья поступила в редакцию 27.01.2015

Сергей Георгиевич Волков, научный сотрудник, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна; Евгений Иванович Верещагин, д-р мед. наук, проф., Новосибирский государственный медицинский университет.  
Sergey Georgyevich Volkov, researcher, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsiyuan, Russia; Evgeniy Ivanovich Vereshchagin, MD, DMSc, Prof, Novosibirsk State Medical University, Russia.