N E W S
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL
ISSN 2224-5308
Volume 5, Number 317 (2016), 106 – 112

S. K. Akshulakov, T. T. Kerimbayev, V. G. Aleinikov

«National Centre for Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan.
E-mail: serik.akshulakov@nmh.kz, talgat.kerimbayev@nmh.kz, viktor.aleynikov@nmh.kz

THE ANALYSIS OF MODERN METHODS OF INJURED SPINAL CORD CONDUCTANCE RESTORATION BY COMBINING WAYS OF RECOVERY AND STIMULATION OF AXONAL REGENERATION

Abstract. According to the modern world literature, nowadays there is an increased growth of interests towards the problem of damaged spinal cord areas rehabilitation. Thereby, publications describing the results of recovery of injured spinal cord areas using various auto transplants and regeneration factors arose. Axonal regeneration is inhibited by different mechanisms in the adult central nervous system. While neurotrophic factors have contributed to stimulate axonal growth in numerous animal models of nervous system injury, a lack of suitable growth substrates, an insufficient activation of neuron-intrinsic regenerative programs and extracellular inhibitors of regeneration limit the efficacy of neurotrophic factor delivery for anatomical and functional recovery after spinal cord injury. We will review the rationale for combinatorial treatments in axonal regeneration and summarize some recent progress in promoting axonal regeneration in the injured CNS using such approaches.

Keywords: neurotrophic factors, gene therapy, axonal regeneration, spinal cord injury, cell transplantation.

ӘОЖ 616.832-001 : 616.71-003.93

С. К. Акшулаков, Т. Т. Керимбаев, В. Г. Алейников

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан

АКСОНДАРДЫҢ РЕГЕНЕРАЦИЯСЫН СТИМУЛЯЦИЯЛАУ МЕН ЗАҚЫМДАЛҒАН ЖЕРДІ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУДІҢ ҚҰРАМДАСТЫРЫЛҒАН ЖОЛДАРЫН ҮЙЛЕСТІРУ АРҚЫЛЫ ЖҰЛЫННЫҢ ЗАҚЫМДАЛҒАН ЖЕРІНІҢ СЕЗГІШТІГІН ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ ӘДІСТЕРІНІҢ АНАЛИЗІ

Аннотация. Қазіргі заманғы әлемдік әдебиет көздерінің мәлімеметтеріне сәйкес соңғы кездері жұлынның жарақатталған аймағын қалпына келтіру мәселесіне қызығушылықтың артуы байқалады. Осыған байланысты әртүрлі аутотрансплантанттардың және регенерация факторлардың көмегімен жұлынның жарақатталған аймағын қалпына келтірудің нәтижелерін сипаттайтын публикациялар пайда болды. Орталық жүйке жүйесі аксондарының регенерациясы адам ағзасындағы көптеген механизмдермен ингибирленеді. Нейротрафиялық факторларды қолдануға қарамастан, жануарларға жүргізілген көптеген тәжірибелік жұмыстарда аксондық регенерациядағы нейрон бағдарламаларының ішкі регенеративті белсенділіктің жеткіліксіздігі және жасушадан тыс регенерация ингибиторлары жарақаттан кейінгі жұлынның анатомиялық және функционалдық регенерациясы үшін нейроторофиялық факторларды жеткізу тиімділігін шектеуге себепші болды. Осыған байланысты, аксондардың өсуін тездететін факторларды аксондық регенерация басымдылығын барынша пайдалану үшін регенеративті терапияның басқа да әдістерімен араластыру маңызды. Бұдан басқа, нейротрофиялық факторлардың концентрациясы және босатылу уақыты биологиялық белсенді концентрация жетістігі, бұл аксондық өсуді және өсу факторлары концентрациясының шектен тыс керексіз тиімділігін

реттеу үшін бақылануы тиіс. Мақалада біз аксондық регенерацияны жақсарту үшін аралас терапияның тиімділігін қарастырамыз және аталған әдісті қолдана отырып жұлынның зақымдалған аймағындағы аксондық өсу ынталандыру прогресін зерттейміз.

Түйін сөздер: нейротроптық факторлар, гендік терапия, аксондық регенерация, жұлын жарақаты, жасушалы трансплантация.

Кіріспе. Соңғы жылдары омыртқаның асқынған зақымының жиі кездесуі мен ауыртпалығы жұлын функциясын қалпына келтіру мәселесінің өзектілігінайқындайды. Науқастар арасындағы өлім-жітім мен мүгедектікке шалдығу көрсеткіштерінің жоғарылығы, емдеу мен оңалтудың қымбаттылығы экономикалық шығынға алып келеді және зақымнан кейін жоғалған жұлын функциясын қалпына келтіру мүмкіндіктері туралы мәліметтерді іздеуді талап етеді [1].

Жұлын функциясын қалпына келтірудің теориялық мәселелеріндегі соңғы онжылдықтағы орасан ғылыми өрлеуге және жануарларда жасалған тәжірибелердің оң нәтижелеріне қарамастан, олар іс жүзінде клиника практикасында қолданылмайды десе де болады.

Соңғы жылдары жүргізіліп жатқан инвиво және инвитро зерттеулер ересек сүтқоректілердің орталық жүйке жүйесінің аксондық регенерациясын жақсарту жолында шешілуі тиіс негізгі мәселелерді айқындады. Аксондық өсудің ингибиторлары регенерация үшін қолайсыз орта жасауда үлкен мәнге ие екендігі туралы жеткілікті дәлелдер бар [1, 2]. Жарақатқа деген глиалды тіннің рекациясы және реаквтивті қабынуы аксондық регенерация үшін қолайсыз орта жасауға алып келеді [3-5]. Жарақат кезінде жойылған нейрондар мен глиа тіндері бағаналық жасушаның өзіндік қорынан толықтай қалпына келтіріле алмайды жәнеликворлық сарысулы ісіктің пайда болуымен жұлынның дегенерациясына себепші болады, бұл аксон өсуі үшін жарақат өзегі арқылы субтратты жасауды талап етеді.

Бір де бір тәжірибелік зерттеу осы факторалардың бәрін ескере алмайды және аксон өсуінің жақсаруына тек шектеулі әсер етеді. Зақымдалған перифериялық жүйке жүйесінде аксондардың регенерациясы және өсуі кезінде көптеген механизмдер бақыланатын және тиімді аксон өсуі үшін өзара әрекеттеседі. Аксон өсуінің бағытын қамтамасыз ететін және жасушадан тыс матрикстердің өсуіне ықпал ететін физиологиялық механизмдер аксон өсуінің бағытын келтіру үшін әрекеттеседі. Оған қоса, морфологиялық жағдайына қарай нейрондардың өздері жоғары аксондық өсу қабілетіне ие [6, 7].

Жұлын жарақатын емдеудегі қарапайым әдіс тиімсіздігінің жоғарыда аталған мысалдары аксон өсуіндегі кедергілерді жоюда бірнеше факторларға әсер етудің қажеттілігін айқындайды. Алынған нәтижелер жұлынды қалпына келтіру бойынша хирургиялық оталарды клиникалық практикада кеңінен қолдануға және ем нәтижесін жақсартуға мүмкіндік береді.

Жұлын регенерациясы әдістеріне шолу. Әдебиеттерде зақымдалған жұлынның қимылдық және сезімталдық функцияларын қалпына келтіру бойынша көптеген тәжірибелік мәліметтер сипатталады. Егеуқұйрықтардың орталық жүйке жүйесінің аксондары регенерация қабілетіне ие, адамдардағы бұл қабілет көптеген физиологиялық механизмдердің әсерінен, сондай-ақ аксондардың өсіп шығуы үшін қажетті нысаналардың рецепторларына дейінгі үлкен арақашықтық себебінен жойылады. Жұлындағы аксондардың көптігі аксондардың 90%-нан көбі зақымдалғанның өзінде бірқатар жойылған функцияларды қалпына келтіруге мүмкіндік береді. Мысықтарда жасалған тәжірибелердің көрсетуінше. жұлын аксондарының зақымдалуынан кейін қалыпты аксондар санының 5–10% ғана сақталғанның өзінде жоғалған қимылдардың қалпына келуі көрініс тапқан. Адам жұлынындағы ақ заттың жіңішке бөлігі ғанабүлінбей қалған зақымдардың өзінде қимылдың ішінара қалпына келуі туралы мәліметтер де әдебиеттерде кездеседі. Осылайша, жоғалған функцияларды қалпына келтіру үшін аксондардың шағын бөлігінің регенерациясы қажет.

Жұлынның сәтті регенерациясы үшін ортаның маңыздылығын ең алдымен Aguayo және әріптестер сипаттады, олар ми мен жұлын нейрондары перифериялық жүйкенің имплантацияланған трансплантатында аксон өсімін беретіндігін көрсетті [1, 2]. Аксондардың перифериялық жүйкеде сәтті регенерацияланатындығы белгілі, бұдан орталық жүйке жүйесінің және перифериялық жүйкенің зақымдалған аксонының анастомозы регенерация үшін басты бағыт болып табылады деуге болады. Бұл жағдайда сәтті регенерация үшін аксон өсуіне глиалды жасушалар ферменттерінің тежеуші рөлінде тұрған бірқатар мәселелерді шешу қажет. Зақымдалмаған орталық жүйке жүйесінде аксондар астроциттермен және олигодендроциттермен байланыста болады. Зақымнан

кейін жасушалық мембраналардың көптеген ферменттерінің бөлінуі жүреді және астроциттердің мөлшерден тыс бөлінуі, глиалды жиектің құрылуы, миеланның бұзылуы, микроглиа мен олигодендроцит бастамашыларының бөлінуі мен миграциясы стимуляцияланады. Сондықтан зақым ошағы төрт басты жасушалық типті қамтиды: астроциттер, олигодендроциттер, олигодендроцит пен микроглиа бастамашылары.Өкінішке орай, осы жасушалардың барлығы аксондық өсуді баяулатады [1-3].

Трансплантациялық технологияны сәтті қолданудың тағы бір көрінісі эмбриондық тінді, сондай-ақ өсірілген нейробластарды ауыстырып салу болып табылады. Ауыстырып салынған эмбриобластар өсімнің жоғары әлеуетіне ие және бірқатар жағдайларда жоғалған функцияларды қалпына келтіруге алып келеді. Ауыстырып салынған жасушалардың ұласып кететіндігі, дифференцияланатыны және өсетіні, реципиенттің өмір бойына дерлік сақталып, иесінің жүйке жүйесімен тығыз функционалдық және морфологиялық байланысқа түсетіндігі анықталған [3, 4]. Ұзын жолдардың өсуші аксондары эмбриондық трансплантатқа регенерацияланады және онымен байланыс орнатады, бірақ олар эмбриондық жасушалар арқылы жұлынның алшақ бөлігіне өсіп шыға алмайды. Бұл жағдайда эмбриондық трансплантат аралық коллектор ретінде қызмет етеді: иесінің аксондары трансплантат нейрондарымен байланыс орнатады, ал соңғылары өз кезегінде тиісті өсуші аксондардың көмегімен біршама қашықтықта жаңа синапстерді құрады [4]. Трансплантаттың реципиент миына әсер етуінің басқа да механизмдері қарастырылады: нейротрофиялық өскіндік факторлардың бөлінуі, нейрогормондар мен нейротрансмитгерлердің секрециясы, трансплантатты нейриттердің өсуі үшін матрица ретінде қолдану, реципроктық инневация және трансплантаттың реципиент жұлынының өзіндік өткізуші жолдарына интеграциясы [5]. Аксон өсуінің факторлары – бұл пептидтер тобы, олардың әрекет ету механизмі нуклеиндік қышқылдардың синтезін стимуляциялау және тиісті гендерді индукциялау арқылы жанамаланады. Өскіндік факторлар нейрондар регенерациясын және глиалды жасушалардың пролиферациясын стимуляциялайды. Жұлынның барлық дерлік жасушаларында өсу факторларының рецепторлары бар және олардың әрқайсысы онтогенездің белгілі бір уақытында, сондай-ақ жұлынның зақымдалу кезінде экспрессияланады. Өсу факторларының және морфогенетикалық индукторлардың толық жиынтығы бар өсуші эмбриондық тінді ауыстырып салу арқылы ми жарақаты аймағындағы регенерациялық үрдісті күшейтуге болады [6, 7]. Жұлынға ауыстырып салу үшін жүйке тінінің өсу факторларының продуценттері ретінде эмбриондық мидың көптеген бөлімдері қолданылады: неокортекс, симпатикалық тізбектің нейрондары, ішектің жүйке ганглиалары, GNF секрециясына гендік модификацияланған фибробластар, ісік тіндері – феохромоцитомалар. Миелин көзі ретінде трансплантат жарақатталған жерден өтетін демиелинизацияланған талшықтарды миелинизациялай алады немесе қиылыспағанымен импульсті өткізу мүмкіндігінен айрылған талшықтардың айналасын өзгертіп, функциясын қалпына келтіруге мүмкіндік бере алады – мұны дәлелдейтін және жоққа шығаратын мәліметтер бар [8-10].

Бұл зерттеулер трансплантат ретінде перифериялық жүйкенің қасиеттерін имитациялайтын немесе тіпті одан да жақсы ортаны қамтамасыз ете алатын жасушалық немесе жасушасы жоқ матрицаларды іздеуді стимуляциялайды. Фибробластардан, сүйек кемігінің стромалық жасушаларынан, шванномалық жасушалардан, ольфакторлық шұңқырлардан, бағаналық жасушалардан және эмбриондық тіндерден тұратын жасушалық трансплантаттар бұл осы контекстіде тестіленген субтраттар болып табылады cells [10-15]. Дегенмен, бір ғана жасушалық трансплантат өсу факторларысыз тиімділікті көрсетпеді. Зерттеулердің көрсетуінше, өсу факторлары жоғалтылған жануарларда регенерация үрдісі тоқтатылады [16, 17]. Шванномалық жасушалар жүйкелердің өсу факторларының, бас миы шығаратын нейротрофиялық факторды, глианың нейротрофиялық факторын және аксондардың алшақ бөліктеріндегі факторлар санының көбеюімен сипатталатын таза нейротрофиялық факторлардың экспрессиясын реттейді. Реиннервациядан кейін нейротрофиялық факторлардың саны төмендейді declines [18, 19]. Жүйке өсуінің факторлары мен бас миында шығарылатын өсу факторлары жүйке жүйесі жарақатының әр түрлі фазаларында активтендірілетіндігі туралы дәлелді мәліметтер бар [20, 21]. Осылайша, әр түрлі нейротрофиялық факторлардың экспрессиясын уақыттық контекстіде қарастыру қажет.

Жарақаттан кейін нейротрофиялық факторлардың кеңістіктік және уақыттық бөлінуі аксондар өсуінің бағытынасебепші болады. Олар зақымдалған тіндегі аксондардың регенерациясына бағыт-