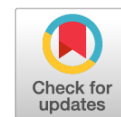


УДК 616.832-001:611.018.8:612.086.3:615.036.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar642372>

Морфологическое ремоделирование спинного мозга после экспериментального невротмезиса на фоне раннего применения ипидакрина (электронно-микроскопическое исследование)

И.В. Литвиненко¹, С.А. Живолупов¹, Л.С. Онищенко¹, А.В. Климкин²,
Е.Н. Гневашев³, К.Р. Магомедов⁴

¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;

³ Институт прикладного психоанализа и психологии автономной некоммерческой организации высшего образования «Университет при Межпарламентской ассамблее ЕвразЭС», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Травмы периферических нервов представляют собой серьезную медико-социальную проблему как в мирное, так и в военное время. Они требуют длительного стационарного лечения и часто приводят к инвалидизации пациентов. В ответ на повреждение нервных волокон в «родительских» нейронах и других связанных с ними клетках спинного мозга происходят ретроградные реактивные изменения, понимание которых даст возможность прогнозирования исходов и сроков восстановления. Знание того, как поясничный отдел спинного мозга реагирует на травму периферического нерва и последующее лечение позволит повысить эффективность терапии.

Цель — изучение закономерностей сегментарных спинальных реактивных изменений при невротмезисе для усовершенствования стратегии и тактики лечения больных с данной патологией.

Материалы и методы. Экспериментальный невротмезис седалищного нерва создавался у 6 самцов крыс Wistar хирургическим путем. 3 крысы в течение 7 сут получали лечение ипидакрином, а 3 составили контрольную группу — без лечения.

Результаты. В представленном электронно-микроскопическом исследовании определяли изменения, которые происходили в поясничном сегменте спинного мозга после невротмезиса через 7 сут терапии ипидакрином и без нее. Было установлено, что в ретроградных процессах, происходящих в спинном мозге после травмы седалищного нерва, участвовали не только «родительские» нейроны поврежденных волокон, но и нервные волокна, глиальные клетки (олигодендроциты) и микроциркуляторное русло. Обнаружены качественные и количественные различия в морфологии структур спинного мозга в экспериментальной и контрольной группах и определены морфологические предикторы их успешного восстановления.

Заключение. Результаты исследования показали, что применение ипидакрина в течение 7 дней после невротмезиса седалищного нерва оказало положительное влияние на процессы адаптивной нейропластичности в поясничном сегменте спинного мозга.

Ключевые слова: ипидакрин; нейроглия; нейрон; нервные волокна; регенерация; спинной мозг; травма периферических нервов; электронная микроскопия.

Как цитировать

Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Онищенко Л.С., Климкин А.В., Гневашев Е.Н., Магомедов К.Р. Морфологическое ремоделирование спинного мозга после экспериментального невротмезиса на фоне раннего применения ипидакрина (электронно-микроскопическое исследование) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2025. Т. 44, № 1. С. 87–94. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar642372>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar642372>

Morphological Remodeling of the Spinal Cord After Experimental Neurotmesis with Early Ipidacrine Administration: An Electron Microscopy Study

Igor' V. Litvinenko¹, Sergei A. Zhivolupov¹, Lyudmila S. Onishchenko¹, Andrei V. Klimkin², Evgeny N. Gnevyshev³, Kamil' R. Magomedov⁴

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia;

³ Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology of the Autonomous Non-Commercial Organization of Higher Education "University under the Interparliamentary Assembly of the Eurasian Economic Community", Saint Petersburg, Russia;

⁴ Saint Luke's Clinic, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Peripheral nerve injuries represent a significant medical and social concern both in peacetime and during armed conflict. These injuries require prolonged inpatient care and frequently result in long-term disability. In response to peripheral nerve damage, retrograde reactive changes occur in the parent neurons and associated spinal cord cells. Understanding these processes may allow for more accurate predictions of clinical outcomes and recovery timelines. Elucidating the response of the lumbar spinal cord segment to peripheral nerve injury and subsequent treatment may enhance therapeutic efficacy.

AIM: To examine the regularities of reactive changes in the spinal cord segment following neurotmesis in order to improve the strategy and tactics of treating patients with this pathology.

MATERIALS AND METHODS: Experimental neurotmesis of the sciatic nerve was surgically induced in six male Wistar rats. Three animals received ipidacrine for seven days, whereas the remaining three served as untreated controls.

RESULTS: This electron microscopy study examined changes in the lumbar segment of the spinal cord seven days after neurotmesis, with and without ipidacrine treatment. Retrograde processes following sciatic nerve injury affected not only the parent neurons of the damaged fibers but also nerve fibers, glial cells (including oligodendrocytes), and the microcirculatory bed. Qualitative and quantitative differences in spinal cord morphology were observed between the experimental and control groups, and morphological predictors of successful recovery were identified.

CONCLUSION: The results of this study demonstrated that a 7-day course of ipidacrine administration following sciatic nerve neurotmesis exerted a beneficial effect on adaptive neuroplastic processes in the lumbar segment of the spinal cord.

Keywords: ipidacrine; neuroglia; neuron; nerve fibers; regeneration; spinal cord; peripheral nerve injury; electron microscopy.

To cite this article

Litvinenko IV, Zhivolupov SA, Onishchenko LS, Klimkin AV, Gnevyshev EN, Magomedov KR. Morphological Remodeling of the Spinal Cord After Experimental Neurotmesis with Early Ipidacrine Administration: An Electron Microscopy Study. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2025;44(1):87–94. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar642372>

Received: 29.11.2024

Accepted: 11.02.2025

Published: 31.03.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

Значительная распространенность травм периферической нервной системы в мирное и особенно в военное время, частая инвалидизация пациентов, получивших такие травмы, и длительные сроки стационарного лечения определяют медико-социальную значимость этих повреждений. Трудности ведения пациентов с данной патологией связаны с тем, что, несмотря на достигнутые успехи в понимании механизмов регенерации периферических нервов, не до конца обоснованы с фундаментальной точки зрения терапевтические подходы к восстановлению структуры и функции поврежденной нервной ткани. В связи с этим терапевтическая эффективность проводимой терапии напрямую зависит от степени изученности особенностей изменений нервной системы на разных уровнях при травмах нервов, которые исследовались нами ранее [1].

Известно, что после перерезки нервного ствола помимо валлеровской дегенерации периферического отростка поврежденного нерва патологические изменения происходят и в вышележащих отделах нервной системы (спинномозговых ганглиях, спинном мозге и в надсегментарных образованиях) [2]. Повреждение нервных волокон вызывает реактивные изменения как в проксимальной части аксона (в «родительском» нейроне), так и в ближайших нейронах, имеющих связи с поврежденными, что связано с нарушением ретроградного транспорта трофических факторов [2–4].

Однако до сих пор неясно, по каким закономерностям протекают и распределяются ретроградные изменения после повреждения периферического нерва. Известно только, что эти процессы носят неравномерный и непостоянный характер, имеют индивидуальные особенности и зависят от объема и уровня аксональной травмы, кровоснабжения поврежденного сегмента конечности и возраста пострадавшего. Кроме того, не установлен преимущественный тип гибели нейронов в ранние сроки после аксонотомии (по типу некроза или апоптоза), а это имеет огромное значение для клинической практики, поскольку изучение ретроградных изменений нервной системы, вызванных аксонотомией, и применение обоснованных медицинских стратегий, способствующих сохранению функционального состояния сегментарного аппарата спинного мозга, могут улучшить регенераторный и коллатеральный спрутинг и результаты лечения [5, 6].

Ранее нами было установлено положительное влияние магнитной стимуляции и ипидакрина на процессы адаптивной нейропластичности и регенерации нерва через месяц лечения после травматической невропатии [7]. Однако на сегодняшний день недостаточно работ о морфологических изменениях поясничного сегмента спинного мозга после невротмезиса при раннем приеме ипидакрина. В связи с этим и было предпринято настоящее исследование.

Цель исследования: изучение закономерностей сегментарных спинальных реактивных изменений при невротмезисе для усовершенствования стратегии и тактики лечения больных с данной патологией путем сравнительного анализа ретроградных патоморфологических изменений поясничного отдела спинного мозга после экспериментального невротмезиса на ранних сроках терапии ипидакрином и без нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Избранная нами модель травматической невропатии с развитием невротмезиса похожа на повреждения, возникающие вследствие воздействия острых режущих предметов или огнестрельных ранений, с учетом проведения первичной хирургической обработки раны.

Процесс создания экспериментальной модели включал несколько этапов, которые осуществлялись хирургическим путем [7]. Для электронно-микроскопического исследования для каждой группы было отобрано по 3 самца крыс Wistar.

В одной группе животные получали ежедневно внутримышечно в дозе 0,07 мл антихолинэстеразный препарат — ипидакрин после 7 сут от момента операции в течение 7 дней, что эквивалентно его клиническому применению. В другой группе данный препарат не использовали.

Взятый из соответствующего сегмента поясничного отдела спинного мозга материал для электронной микроскопии подготавливали и обрабатывали по стандартным методикам [8]. Ультратонкие срезы контрастировали, и после изучения в трансмиссионном микроскопе JEM-100CX (Япония) полученные электронограммы сканировали и описывали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе в структуре спинного мозга на уровне поясничного сегмента было выявлено преобладание нейронов с плотной структурой ядра и цитоплазмы — гиперхромных нейронов. Количество митохондрий в них было увеличено, однако многие из этих нейронов имели нечеткую структуру, что свидетельствует об их низкой функциональной активности (рис. 1). Вокруг таких нейронов миелиновые и немиелинизированные волокна были сильно изменены.

Также в небольших количествах были обнаружены нормохромные нейроны. Они имели светлые ядра с диффузным распределением хроматина и иногда с плотными неактивными ядрышками. Их цитоплазма была заполнена расширенными канальцами гранулярной эндоплазматической сети (ЭПС), а иногда и плотными липидными включениями. Вокруг ядра в этих нейронах находилось много рибосом, а большинство митохондрий имело типичную структуру матрикса и крист.

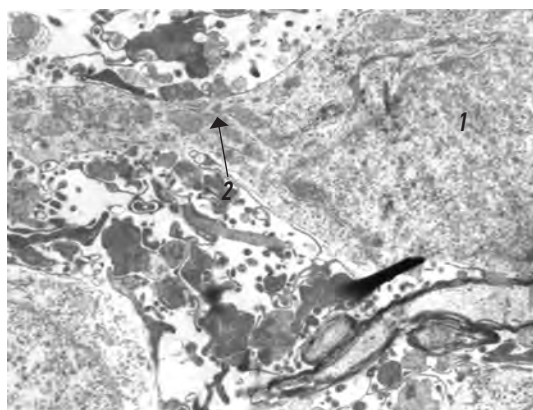


Рис. 1. Гиперхромный нейрон спинного мозга крысы без лечения: 1 — ядро; 2 — митохондрии (стрелка), $\times 8\,300$.

Fig. 1. Hyperchromic neuron rat spinal cord without treatment: 1 — nucleus; 2 — mitochondria (arrow), $\times 8,300$.

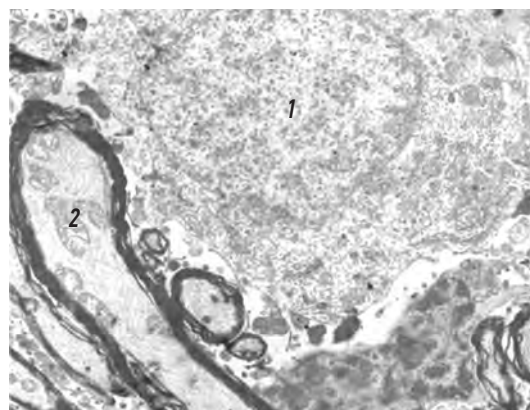


Рис. 2. Нормохромный нейрон спинного мозга крысы без лечения: 1 — ядро; 2 — миелиновое волокно, $\times 5\,000$.

Fig. 2. Normochromic neuron rat spinal cord without treatment: 1 — nucleus; 2 — myelin fiber, $\times 5,000$.

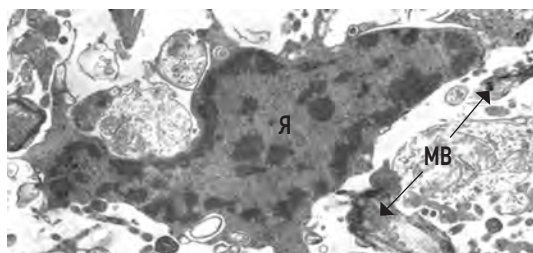


Рис. 3. Олигодендроцит спинного мозга крысы без лечения с признаками апоптоза: Я — ядро с неравномерными и плотными скоплениями гетерохроматина в кариоплазме; MB — миелиновые волокна (стрелки), $\times 10\,000$.

Fig. 3. Oligodendrocyte rat spinal cord without treatment with signs of apoptosis. Я — nucleus with uneven and dense accumulations of heterochromatin in the karyoplasm; MB — myelin fibers, $\times 10,000$.

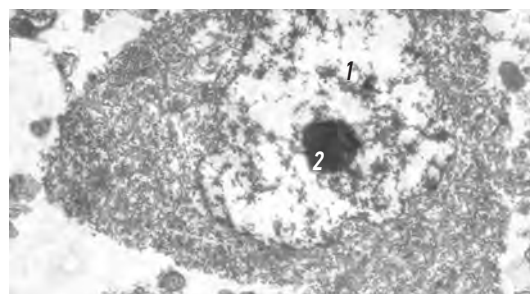


Рис. 4. Нормохромный нейрон крысы после лечения: 1 — ядро, 2 — ядрышко, $\times 4\,000$.

Fig. 4. Normochromic neuron in a treated rat: 1 — nucleus; 2 — nucleolus, $\times 4,000$.

Все это свидетельствует о морфологической и функциональной реактивности нейронов. В нервных волокнах, расположенных рядом, были обнаружены умеренные изменения осевых цилиндров и миелиновых оболочек (рис. 2).

В группе без лечения в ядрах некоторых олигодендроцитов (ОДЦ) была обнаружена характерная для апоптоза локализация хроматина. Вокруг них располагались миелиновые и немиелинизированные волокна, которые были изменены в различной степени (рис. 3). Эта структура ОДЦ указывает на то, что они потеряли свою функциональную активность в результате гибели по типу апоптоза.

Спустя неделю после начала терапии ипидакрином в основной группе были выявлены мелкие нейроны со светлыми ядрами, извилистыми границами и несколько измененной структурой хроматина. Их цитоплазма была наполнена различными органеллами, среди которых преобладали митохондрии. Также можно было заметить канальцы гранулярной ЭПС и комплекса Гольджи (рис. 4). Такая структура нейронов свидетельствует об их высокой функциональной активности. Наряду с нормохромными (активными) нейронами в поясничном отделе

спинного мозга крыс основной группы, хотя и реже, чем в контрольной, встречались гиперхромные нейроны с диффузным распределением гетерохроматина в ядрах и крупными ядрышками. Эти нейроны находились в состоянии пониженной функциональной активности. Также в спинном мозге крыс основной группы были выявлены светлые нейроны, находящиеся в процессе внутриклеточной репарации. Об этом свидетельствовало наличие большого количества рибосом и единичных митохондрий в их цитоплазме при отсутствии других органелл (рис. 5).

Примечательно, что на этом этапе эксперимента в спинном мозге крыс основной группы были обнаружены аксональные «колбы роста». В некоторых случаях они были светлыми и содержали везикулы, митохондрии, гранулярную эндоплазматическую сеть, а иногда микротрубочки и нейрофиламенты (рис. 6). В других случаях «колбы роста» были гиперхромными и имели форму сапога (рис. 7).

Не менее значимыми были обнаруженные у крыс основной группы типичные изменения в цитоплазме ОДЦ. В одном типе клеток был полный набор органелл, в то время как в другом их количество значительно

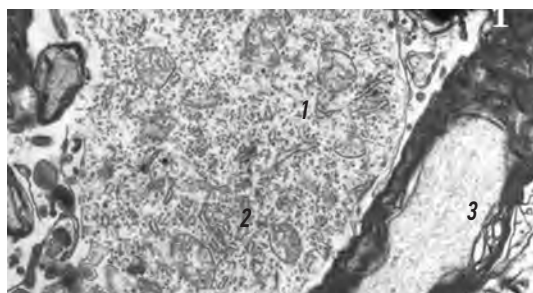


Рис. 5. Нейрон спинного мозга крысы после лечения в состоянии внутриклеточной репарации: 1 — цитоплазма; 2 — митохондрии; 3 — осевой цилиндр миелинового волокна, $\times 10\,000$.

Fig. 5. Neuron rat spinal cord after treatment in the state of intracellular reparation: 1 — cytoplasm; 2 — mitochondria; 3 — axial cylinder of myelin fiber, $\times 10\,000$.

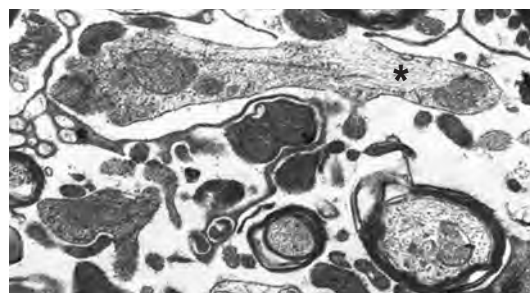


Рис. 6. Колба роста из аксона со светлым осевым цилиндром (*), $\times 5\,000$.

Fig. 6. Growth flask from an axon with light axial cylinder (*), $\times 5\,000$.

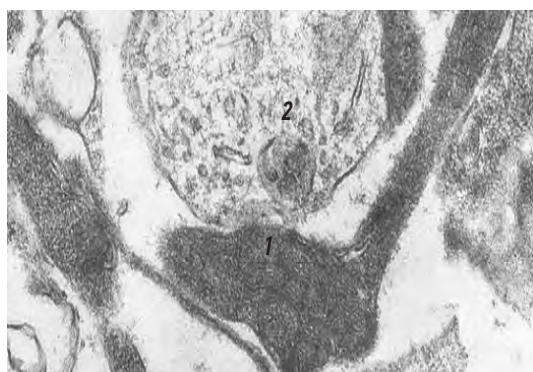


Рис. 7. Колба роста из гиперхромного аксона в виде сапога (1). 2 — отросток обычного вида, $\times 26\,000$.

Fig. 7. Growth flask from a hyperchromic axon in the form of a boot (1). 2 — process of normal axial cylinder, $\times 26\,000$.

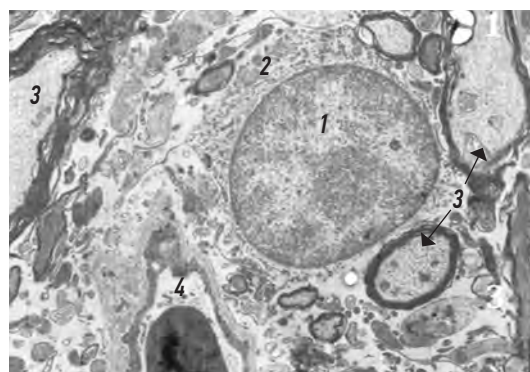


Рис. 8. Олигодендроцит спинного мозга крысы после лечения: 1 — ядро; 2 — цитоплазма; 3 — миелиновые волокна; 4 — капилляр с эритроцитом в просвете, $\times 5\,000$.

Fig. 8. Oligodendrocyte rat spinal cord after treatment: 1 — nucleus; 2 — cytoplasm; 3 — myelinated fibers; 4 — capillary with an erythrocyte, $\times 5\,000$.

уменьшалось, что свидетельствовало о дистрофических изменениях по светлому типу.

Некоторые ОДЦ имели нормальное строение ядра с типичным расположением хроматина. В их цитоплазме обнаруживались крупные вакуолизированные канальцы гранулярной ЭПС, множество рибосом и единичные фаголизосомы (рис. 8). Такая морфология ОДЦ указывала на гетерогенность их популяции и неполное восстановление функциональной активности. В некоторых клетках наблюдалось формирование миелиновых волокон, что считается признаком нормальной морфофункциональной активности ОДЦ.

Через 14 дней после невротомезиса у крыс из контрольной группы (без лечения) в поясничном сегменте спинного мозга были обнаружены миелиновые волокна с плотным миелином, в котором не были различимы ламеллы. Осевые цилиндры этих волокон либо оставались целыми, либо становились очень плотными, что свидетельствовало о дистрофических изменениях по темному типу (аксонопатии). Также были выявлены волокна с плотным миелином, но с осевыми цилиндрами, измененными по светлому типу. В некоторых волокнах осевые цилиндры

были прозрачными, а миелиновая оболочка сильно истончалась или отсутствовала на некоторых участках. Все эти изменения указывают на миелино- и аксонопатию (рис. 1, 3).

Важно отметить, что у крыс из основной группы спустя 2 нед после невротомезиса в единичных миелиновых волокнах спинного мозга наблюдалось заметное восстановление структуры миелиновой оболочки при умеренной дистрофии осевого цилиндра (аксонопатия) и признаки ремиелинизации (рис. 9, а, б).

В поясничном сегменте спинного мозга в группе без лечения в капиллярах микроциркуляторного русла базальная мембрана была в норме. Однако в просвете сосудов наблюдались монетные столбики из эритроцитов, что свидетельствует об эритростазе.

Эндотелиоциты были изменены дистрофически как по светлому, так и (чаще всего) по темному типу. Астроцитарные «ножки» вокруг капилляров часто отсутствовали, а вблизи них находилось большое количество миелиновых волокон с признаками миелино- и аксонопатии (рис. 10). Такое состояние сосудов и перикапиллярного пространства указывает на умеренное нарушение.

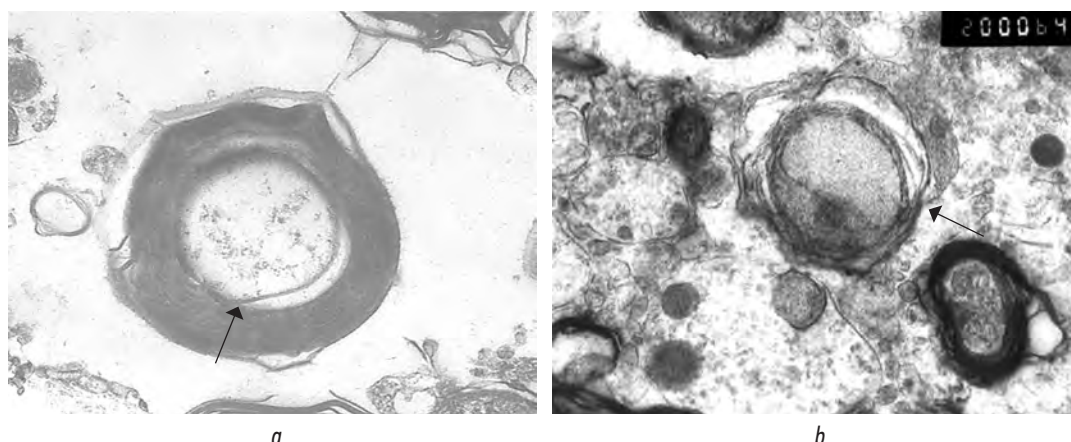


Рис. 9. Миелоновые волокна с признаками ремиелинизации: *a* — за счет внутреннего листка мезаксона, $\times 15\,000$; *b* — за счет наружного листка мезаксона (в центре снимка), $\times 20\,000$. Стрелкой обозначен участок начала ремиелинизации на обоих снимках.
Fig. 9. Myelinated fibers with remyelination patterns: *a* — due to the inner mesaxon leaflet, $\times 15\,000$; *b* — due to the outer mesaxon leaflet (in the center of the image), $\times 20\,000$. The arrow indicates the area of the onset of remyelination in both images.

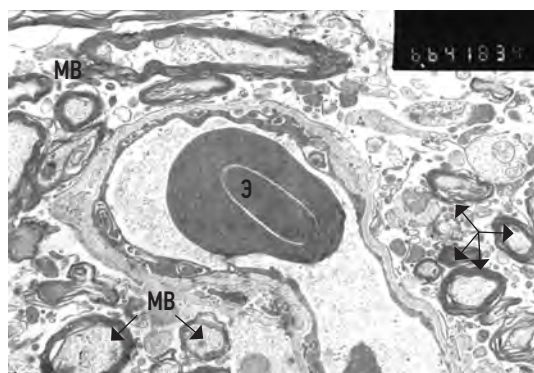


Рис. 10. Капилляр с эритроцитами (3) в просвете. MB — миелоновые волокна (стрелки), $\times 6\,600$.
Fig. 10. Capillary with erythrocytes (3) in the lumen. MB — myelin fibers (arrows), $\times 6\,600$.

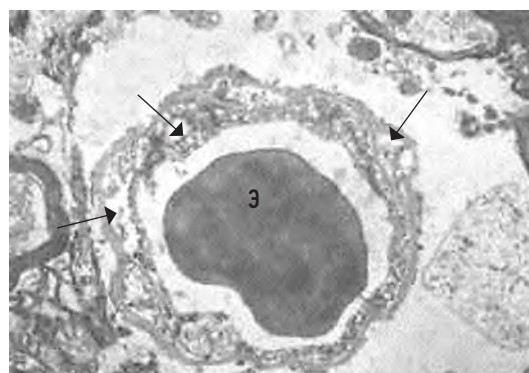


Рис. 11. Капилляр с вакуолизированной стенкой (стрелки) и эритроцитом (3) неправильной формы в просвете, $\times 5\,000$.
Fig. 11. Capillary with vacuolized wall (arrows) and erythrocyte (3) irregularly shaped in the lumen, $\times 5\,000$.

Через семь дней после лечения ипидакрином в изученном сегменте спинного мозга некоторые капилляры были заполнены эритроцитами неправильной формы, которые не собирались в столбики. Стенки капилляров были сильно вакуолизированы, а перикапиллярное пространство прозрачно, то есть в нем отсутствовали «ножки» астроцитов, являющиеся важной составляющей гематоэнцефалического барьера (рис. 11). Это свидетельствует о том, что микроциркуляторное русло восстановилось не полностью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты о состоянии структуры поясничного сегмента спинного мозга после травмы седалищного нерва (по типу невротмезиса) при последующем 7-дневном лечении ипидакрином и без него свидетельствуют о начале структурных улучшений во всех составляющих его элементах: нейронах, глиальных клетках, миелоновых волокнах, микроциркуляторном русле в экспериментальной (основной) группе животных.

Обращает на себя внимание более высокая морфофункциональная активность нейронов на фоне лечения ипидакрином, о чем свидетельствует хорошее состояние органелл, в особенности ядра и митохондрий. Сохраненный энергетический статус клеток спинного мозга препятствует развитию эксайтоксичности и окислительного стресса как основных механизмов повреждения и не дает развиваться некрозу и апоптозу [9].

Морфологические изменения олигодендроцитов были качественно одинаковыми в контрольной и экспериментальной группах, но количество измененных клеток в них различалось. Количество и качество сохраненных ОДЦ отражает возможности последующего восстановления нервной ткани в целом, так как известно, что помимо продуцирования миелина они обеспечивают нейронам трофическую поддержку и регуляцию [10–14].

Обнаруженные нами в спинном мозге нейроны в состоянии внутриклеточной репарации и так называемые «колбы роста» ранее в работах, посвященных травмам нервов, не были описаны. Ранее «колбы роста» после травмы нерва также на 7-е сут лечения ипидакрином

находили лишь в периферических нервах в единичных зарубежных исследованиях [4, 15]. Интересно отметить, что впервые «колбы роста» на ранних этапах восстановления после перерезки нерва были замечены еще в XIX в. Ramon у Cajal. Наличие «колб роста» говорит о целенаправленном характере регенерации от центра к периферии и возможности навигации данного процесса. Сохранность центральных спинальных структур обеспечивает центробежный рост аксона к органу мишени [16].

Реакция микроциркуляторного русла и нарушение гематоэнцефалического барьера на ранних сроках невротмезиса — ключевые факторы гибели нейронов [17]. Через 7 сут лечения ипидакрином мы наблюдали некоторое улучшение состояния микроциркуляторного русла.

Число измененных и типично структурированных миелиновых волокон в контрольной и основной группах было неодинаковым. В обеих группах наблюдались различные варианты аксонопатии и миелинопатии, но без применения ипидакрина миелиновые волокна с нарушениями встречались чаще, чем в основной группе животных. Важным фактом, доказывающим положительный эффект ипидакрина на восстановление миелиновых волокон, является обнаружение ремиелинизации в волокнах изученного сегмента спинного мозга, что совпадает с результатами других исследований по восстановлению периферического нерва [4, 15].

Одним из центральных эффектов невротмезиса является спинальная реорганизация нейрональных «ансамблей», где главную роль играет изменение количества и структуры синапсов [5]. Синаптическая пластичность лежит в основе адаптивной нейропластичности [18]. Этот процесс является динамичным и регулируется активностью нейронов [19]. В ряде работ показано, что в развитии и поддержании адаптивной нейропластичности особую роль играет ацетилхолин и именно поэтому ипидакрин, увеличивающий концентрацию ацетилхолина, повышает возможности адаптивной нейропластичности [20].

В данной работе применение ипидакрина привело к морфологическим изменениям во всех структурах сегментарного аппарата спинного мозга: нейронах, нейроглии, нервных волокнах и в микроциркуляторном русле. Представленное детальное электронно-микроскопическое исследование дает более полную картину развития спинальных реактивных изменений после невротмезиса и позволяет обоснованно подойти к терапии повреждений периферических нервов антихолинэстеразными препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на сходство микроскопической картины ранних ретроградных патоморфологических изменений сегментарного аппарата спинного мозга в обеих группах.

Однако сравнительный анализ выявил следующие особенности у животных, получавших ипидакрин: сохранность органелл нейронов, наличие аксональных «колб роста», признаки активной ремиелинизации миелиновых волокон, относительно большее количество ОДЦ, улучшение состояния гематоэнцефалического барьера.

Учитывая эффекты раннего применения ипидакрина на состояние сегментарного аппарата спинного мозга после травмы седалищного нерва, можно говорить о повышении регенераторного потенциала вследствие лучшей сохранности спинальных структур.

Это, в свою очередь, может способствовать благоприятному исходу и прогнозу лечения пациентов данного профиля.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора. И.В. Литвиненко — дизайн статьи, анализ полученных данных, подготовка рукописи; С.А. Живолупов — дизайн статьи, анализ полученных данных, подготовка рукописи; Л.С. Онищенко — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных электронной микроскопии, подготовка рукописи; А.В. Клишкин — подготовка рукописи; Е.Н. Гневышев — интерпретация данных, подготовка рукописи; К.Р. Магомедов — сбор литературы, подготовка рукописи. **Финансирование.** Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическая экспертиза. Проведенное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» в 2008 г.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: I.V. Litvinenko, article design, data analysis, manuscript preparation; S.A. Zhivolupov, article design, data analysis, manuscript preparation; L.S. Onishchenko, material collection and processing, electron microscopy data analysis and interpretation, manuscript preparation; A.V. Klimkin, manuscript preparation; E.N. Gnevyshev, data interpretation, manuscript preparation; K.R. Magomedov, literature collection, manuscript preparation. **Funding source.** The study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethical expertise. The conducted study was approved by the local ethics committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy in 2008.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Zhivolupov SA, Rashidov NA, Onishchenko LS, et al. Characteristics of reactive neuroplastic changes after experimental traumatic neuropathy of sciatic nerve. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;(2(50)):163–169. EDN: TVSTHP
2. Ranson SW. Alterations in the spinal ganglion cells following neurotomy. *J Comp Neural Psychol*. 1909;19:125–153. Citation by Pannese E, Ledda M, Cherkas PS, et al. Satellite cell reactions to axon injury of sensory ganglion neurons: Increase in number of gap junctions and formation of bridges connecting previously separate perineuronal sheaths. *Anat Embryol*. 2003;206:337–347. doi: 10.1007/s00429-002-0301-6
3. Nechipurenko NI. Current concepts of the pathogenesis of traumatic lesions of peripheral nerves. *Meditinskiye novosti*. 1997;(5):9–16. (In Russ.)
4. Ambron RT, Walters ET. Priming events and retrograde injury signals. A new perspective on the cellular and molecular biology of nerve regeneration. *Mol Neurobiol*. 1996;13(1):61–79. doi: 10.1007/BF02740752
5. Odinak MM, Zhivolupov SA. *Diseases and injuries of the peripheral nervous system: a tutorial*. Saint Petersburg: SpetsLit.; 2009. 367. (In Russ.)
6. Liu Y, Wang H. Peripheral nerve injury induced changes in the spinal cord and strategies to counteract/enhance the changes to promote nerve regeneration. *Neural Regen. Res*. 2020;(15):189–198. doi: 10.4103/1673-5374.265540
7. Zhivolupov SA, Rashidov NA, Onishchenko LS, et al. The comparative pattern of neuromidin and magnetic stimulation influence on neuroplasticity in experimental traumatic neuropathy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2014;114 (6):57–62. EDN: STWNNT
8. Mironov AA, Komissarchik YaYu, Mironov VA. *Methods of electron microscopy in biology and medicine: Methodical guide*. Saint Petersburg: Nauka; 1994. 400. (In Russ.)
9. Pin JP, Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology*. 2005;34(1):1–26. doi: 10.1016/0028-3908(94)00129-g
10. Kubatiev AA, Paltsyn AA. Intracellular brain regeneration: a new view. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(8):21–25. EDN: PDBBSV doi: 10.15690/vramn.v67i8.345
11. Garbern J, Yool D, Moore G, et al. Patients lacking the major CNS myelin protein, proteolipid protein 1, develop length-dependent axonal degeneration in the absence of demyelination and inflammation. *Brain*. 2002;(125):551–561. doi: 10.1093/brain/awf043
12. Fünfschilling U, Supplie LM, Mahad D, et al. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature*. 2012;485(7399):517–521. doi: 10.1038/nature11007
13. Nave K-A, Werner HB. Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014;30:503–533. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013101
14. Duncan GJ, Manesh SB, Hilton BJ, et al. W. The fate and function of oligodendrocyte progenitor cells after traumatic spinal cord injury. *Glia*. 2020;68(2):227–245. doi: 10.1002/glia.23706
15. Tarasidis G, Watanabe O, Mackinnon SE, et al. End-to-side neurorrhaphy: A long term study of neural regeneration in a rat model. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;119(4):337–341. doi: 10.1016/S0194-5998(98)70074-9
16. Goldberg JL. How does an axon grow? *Genes Dev*. 2003;17(8):941–958. doi: 10.1101/gad.1062303
17. Gordh T, Sharma HS. Chronic spinal nerve ligation induces microvascular permeability disturbances, astrocytic reaction, and structural changes in the rat spinal cord. *Acta Neurochir Suppl*. 2006;96:335–340. doi: 10.1007/3-211-30714-1_70
18. Lanskaya OV. Synaptic and neuronal plasticity in various functional states of the nervous system. *NovInfo.Ru*. 2016;2(57):35–52. EDN: XETGPR
19. Semchenko VV, Stepanov SS, Bogolepov NN. *Synaptic plasticity of the brain (fundamental and applied aspects)*. M.: Directmedia; 2014. 498 p. (In Russ.)
20. Kuo MF, Grosch J, Fregni F, et al. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*. 2007;27(52):14442–14447. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4104-07.2007

ОБ АВТОРАХ

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792

Сергей Анатольевич Живолупов, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-0363-102X; eLibrary SPIN: 4627-8290

Людмила Семеновна Онищенко, канд. биол. наук; ORCID: 0000-0003-3562-1029; eLibrary SPIN: 4985-7683

Андрей Васильевич Клишкин, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-6180-4403; eLibrary SPIN: 6309-3260; e-mail: klinkinpark@mail.ru

Евгений Николаевич Гневисhev, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-9671-462X; eLibrary SPIN: 9885-0260; e-mail: evg-gnevyshev@yandex.ru

***Камиль Рабазанович Магомедов**, врач-невролог; ORCID: 0009-0000-5649-2321; eLibrary SPIN: 8555-9957; e-mail: Kmagomedov@gmail.com

AUTHORS' INFO

Igor' V. Litvinenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792

Sergey A. Zhivolupov, MD Dr Sci (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-0363-102X; eLibrary SPIN: 4627-8290

Lyudmila S. Onishchenko, Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0003-3562-1029; eLibrary SPIN: 4985-7683

Andrei V. Klimkin, MD Cand. Sci (Medicine); ORCID: 0000-0002-6180-4403; eLibrary SPIN: 6309-3260; e-mail: klinkinpark@mail.ru

Evgeny N. Gnevyshev, MD Cand. Sci (Medicine), Associated Professor; ORCID: 0000-0001-9671-462X; eLibrary SPIN: 9885-0260; e-mail: evg-gnevyshev@yandex.ru

***Kamil' R. Magomedov**, MD doctor neurologist; ORCID: 0009-0000-5649-2321; eLibrary SPIN: 8555-9957; e-mail: Kamagomedov@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author