

Аксональная дегенерация и вторичная демиелинизация в центральной и периферической нервной системе

Е.А.Ковражкина[✉], Л.В.Стаховская, О.Д.Разинская

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Введение. Известно, что течение валлеровской дегенерации, регенерации аксонов после повреждения, вторичной демиелинизации, а также скорость и качество восстановления нервных волокон после повреждения различны в центральной и периферической нервной системе.

Цель – сравнительная оценка выраженности аксонопатии и вторичной демиелинизации у пациентов с миелопатиями и заболеваниями периферической нервной системы.

Методы. Обследованы 115 пациентов с миелопатиями разного генеза и срока давности (основная группа), 70 больных с диабетической периферической сенсомоторной полинейропатией (группа сравнения 1) и 90 пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (группа сравнения 2). Сегментарное (во всех группах) и надсегментарное (в группах основной и сравнения 2) моторные исследования проводились методами электромиографии и транскраниальной магнитной стимуляции. Течение заболевания оценивалось по специализированным количественным шкалам при катамнестическом наблюдении через 3 мес после первичного обследования (FIM – в основной группе, NDS – в группе сравнения 1, ALSFRS-R – в группе сравнения 2).

Результаты. Демиелинизирующие изменения сегментарного моторного проведения оказались достоверно ($p < 0,05$) более выражены в обеих группах сравнения при более агрессивном течении заболевания – в подгруппе пациентов с диабетической полинейропатией при нарастании балла по NDS и в подгруппе пациентов с боковым амиотрофическим склерозом при быстром темпе прогрессирования по шкале ALSFRS-R. У пациентов с преимущественным поражением надсегментарных проводников – с миелопатиями – однократное нейрофизиологическое обследование не позволило судить о дальнейшем течении заболевания.

Заключение. Полученные данные демонстрируют важность учета состояния миелина при оценке динамики течения заболеваний центральной и периферической нервной системы.

Ключевые слова: аксонопатия, демиелинизация, полинейропатия, боковой амиотрофический склероз, миелопатия, центральная и периферическая нервная система.

[✉]elekov2@yandex.ru

Для цитирования: Ковражкина Е.А., Стаховская Л.В., Разинская О.Д. Аксональная дегенерация и вторичная демиелинизация в центральной и периферической нервной системе. Consilium Medicum. 2016; 18 (9): 87–91.

Axonal degeneration and secondary demyelization in the central and peripheral nervous system

E.A.Kovrazhkina[✉], L.V.Stahovskaya, O.D.Razinskaya

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Introduction. It is known that during Wallerian degeneration, regeneration of axons after injury, secondary demyelination, as well as speed and quality recovery after nerve fiber damage are different in the central and peripheral nervous system.

Objective – comparative assessment of the severity of axonopathy and secondary demyelination in patients with myelopathy, and diseases of the peripheral nervous system.

Methods. The study involved 115 patients with myelopathy of different genesis and the statute of limitations (main study group), 70 patients with diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy (comparison group 1) and 90 patients with amyotrophic lateral sclerosis (comparison group 2). Segmental (all groups) and suprasegmental (Group principal and comparisons 2) engine research conducted electroneuromyography methods and transcranial magnetic stimulation. The disease was assessed by the specialized quantitative scales with the follow-up 3 months after the initial evaluation (FIM – the main group, NDS – group comparison 1, ALSFRS-R – in the comparison group 2).

Results for: change of segmental demyelinating motor conduction were significantly ($p < 0,05$) were more pronounced in the two comparison groups with a more aggressive course of the disease – in a subgroup of patients with diabetic polyneuropathy with an increase in magnitude on the NDS, and in the subgroup of patients with amyotrophic lateral sclerosis with rapid progression rate on a scale ALSFRS-R. In patients with a primary lesion of segmental conductors – with myelopathy – a single neurophysiological examination is not allowed to judge the future course of the disease.

Conclusion. The findings demonstrate the importance of considering the state of myelin in assessing the dynamics of the flow diseases of the central and peripheral nervous system.

Key words: axonopathy, demyelination, neuropathy, amyotrophic lateral sclerosis, myelopathy, central and peripheral nervous system.

[✉]elekov2@yandex.ru

For citation: Kovrazhkina E.A., Stahovskaya L.V., Razinskaya O.D. Axonal degeneration and secondary demyelization in the central and peripheral nervous system. Consilium Medicum. 2016; 18 (9): 87–91.

Наиболее частой причиной миелопатий является позвоночно-спинномозговая травма, причем более 80% пострадавших – лица молодого возраста, от 17 до 45 лет [1–4]. Инвалидизация в результате повреждений спинного мозга, по данным разных авторов, варьирует, достигая по отдельным публикациям 100%. В последние годы значительно увеличилась и продолжает расти продолжительность жизни спинальных больных, значимо изменилось качество их жизни. Однако ведущим подходом в реабилитации таких пациентов по-прежнему является не восстановление утраченных функций, а обучение пользованию сохранившимися. Одной из причин этого является недостаточность наших знаний о течении и особенностях регенерации, различиях регенераторных процессов в центральной (ЦНС) и периферической нервной системе (ПНС).

Даже ограниченные повреждения ЦНС взрослого субъекта вызывают серьезные и необратимые нарушения функций, что является следствием недостаточной способности ЦНС в отличие от ПНС к регенерации нервных волокон. Аксональное повреждение вызывает целый каскад молекулярных и клеточных ответов как в месте «разрыва», так и на уровне тела нейрона. Важное требование для регенерации аксонов – выживаемость тела нервной клетки и ее способность вызывать необходимую для возобновления роста экспрессию генов [5–7]. Однако даже если нейрон переживает такое повреждение, его аксоны и весь дистальный к месту повреждения сегмент будут дегенерировать, этот процесс называется валлеровским перерождением (дегенерацией) [6]. Способность нервных клеток к росту меняется в течение жизни. Зародышевые аксоны ЦНС восстанавливаются легко, но теряют эту способность

со временем [8–10]. Регенераторный ответ взрослых нейронов несостоятелен, потеря этой способности совпадает с взрослением глиальных клеток [10].

Итак, после повреждения весь дистальный сегмент нерва подвергается валлеровской дегенерации, протекающей с деградацией миелиновых оболочек (так называемая вторичная демиелинизация) и цитоскелета аксона. Аксональное повреждение запускает поступление макрофагов из периферической крови, участвующих в удалении остатков аксонов и миелина [6, 11–13]. По сравнению с ПНС в область повреждения ЦНС мигрирует гораздо меньшее количество макрофагов [6, 12]. В ЦНС вместо этого активируются ее резидентные клетки – микроглии, они приобретают свойства макрофагов и поглощают остатки миелина и аксонов.

Головной и спинной мозг являются «забарьерными» тканями, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) непроницаем (в нормальных условиях) для иммунокомпетентных клеток крови, в результате чего деградация миелина при повреждении ЦНС протекает медленно и недостаточно полно – остатки миелина в ЦНС длительно существуют в области повреждения [13]. Гематоневральный барьер в ПНС не является препятствием для иммунокомпетентных клеток крови, вторичная демиелинизация при повреждениях аксонов здесь всегда значительно выражена. На ее выраженность влияет и массивность травмы, при значительных повреждениях барьеры (ГЭБ и гематоневральный барьер) разрушаются в большей степени, соответственно, более значительным будет и вторичное разрушение миелина.

Разрушение миелина, вторичное по отношению к повреждению аксона, усугубляет симптоматику поражения и неврологический дефицит. С другой стороны, при глубоких аксональных повреждениях наличие остатков миелина тормозит регенерацию аксона за счет так называемых миелин-ассоциированных ингибиторов роста. И сам миелин, и вырабатывающие миелин глиальные клетки способны ингибировать рост аксонов *in vitro* [14, 15], с чем согласуются и наблюдения *in vivo*, демонстрирующие, что повреждения ЦНС новорожденных млекопитающих, проведенные до начала образования миелинового слоя, нередко обеспечивают полное функциональное восстановление [16–21], т.е. способность к регенерации аксонотомированных клеток зависит от возраста.

Таким образом, широко известным является факт, что периферические нервы регенерируют быстрее и полнее, чем аксоны ЦНС. Применение антител к миелин-ассоциированным ингибиторам роста нейронов и аксонов в эксперименте и клинических испытаниях продемонстрировало улучшение восстановления при спинальных травмах, церебральных инсультах [22–25], а также боковом амиотрофическом склерозе (БАС) [26–28]. При этом вторичная демиелинизация – и в ПНС, где она более выражена, и в ЦНС – также является фактором, тормозящим восстановление нервных проводников. Дальнейшее изучение и уточнение особенностей течения регенераторного процесса в ЦНС и ПНС должны вести к поиску эффективных путей управления восстановлением повреждений нервной ткани.

Цель исследования – сравнительная оценка выраженности аксонопатии и вторичной демиелинизации у пациентов с миелопатиями и заболеваниями ПНС, влияния демиелинизации на течение заболевания.

Материал и методы

Обследованы 115 пациентов, 40 женщин и 75 мужчин, средний возраст – 39±15 лет, с миелопатиями разного генеза и срока давности (основная группа); 70 больных, 35 женщин и 35 мужчин, средний возраст – 53,2±13,6 года, с диабетической периферической сенсомоторной полинейропа-

тией (группа сравнения 1) и 90 пациентов, 46 женщин и 44 мужчин, средний возраст – 58,2±12,4 года, с БАС (группа сравнения 2).

Состояние сегментарного проведения во всех группах больных исследовалось методом электронейромиографии (ЭНМГ), включая нейрографию задних большеберцовых нервов (*nn. tibialis*) с двух сторон – оценивались амплитуда М-ответов (в мВ), скорость распространения возбуждения – СРВ (в м/с), дистальная латентность – ДЛ (в мс) и параметры F-волн (минимальная и максимальная латентности, в мс; СРВ по F-волне максимальная – по минимальной латентности – в м/с; процент выпадений F-волн). Соответственно, дополнительным, нейрофизиологическим, критерием исключения пациента из исследования было отсутствие М-ответов с обеих *n. tibialis*, для участия в исследовании было необходимо наличие М-ответа 0,1 мВ и более хотя бы с одной стороны. У больных основной группы, с миелопатиями, и группы сравнения 2, с БАС, дополнительно исследовалось надсегментарное – кортикоспинальное проведение методом транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС).

Выраженность аксонального и миелінопатического компонентов поражения по ЭНМГ оценивалась также специальной балльной оценкой. Аксонопатия оценивалась в баллах следующим образом: снижение амплитуды М-ответа *n. tibialis* менее 3,5 мВ – 1 балл с каждой стороны; наличие выпадений F-ответов – 1 балл с каждой стороны, повышение порога вызывания М-ответа более 30 мА – 1 балл с каждой стороны. Миелінопатия оценивалась в баллах по следующей модели: снижение СРВ *n. tibialis* менее 40 м/с – 1 балл с каждой стороны; увеличение ДЛ > 5 мс – 1 балл с каждой стороны; полифазия ответов (политурновость М-ответов и увеличение длительности F-ответов более 5 мс) – 1 балл с каждой стороны. Соответственно, максимальный балл аксонопатии составлял 6 баллов, как и миелінопатии, что позволило наглядно видеть преобладание аксонального или миелінопатического компонентов нарушения проведения в каждом случае.

Течение заболевания в каждой из выделенных групп оценивалось по специализированным количественным шкалам при катamnестическом наблюдении через 3 мес после проведения первичного обследования: для основной группы пациентов с миелінопатиями – по балльной шкале FIM (выделены подгруппа с уменьшением глубины инвалидизации – снижением общего балла по шкале и подгруппа без динамики), для группы сравнения 1 больных с диабетической полинейропатией – по балльной шкале нейропатического дисфункционального счета (Neuropathic Dysfunctional Score – NDS; выделены подгруппа с нарастанием тяжести нейропатии – увеличением общего балла по шкале и подгруппа без динамики/с улучшением); для группы сравнения 2 пациентов с БАС – по балльной шкале ALSFRS-R (выделены подгруппы с быстрым и медленным темпом прогрессирования).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программ Microsoft Excel и Biostat. Данные для удобства восприятия представлены в табл. 1–3 в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Выявленные внутригрупповые и межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительное исследование сегментарного проведения (табл. 1) в основной группе пациентов с миелінопатиями позволило выявить немногие параметры сегментарного проведения при первом обследовании и у больных с дальнейшим улучшением по шкале FIM ($n=51$), и у пациентов без функциональной динамики ($n=64$) оказались практически сопоставимы.

Таблица 1. Параметры сегментарного и надсегментарного проведения у пациентов с миелопатиями (основная группа)		
Нейрофизиологический параметр	Подгруппа «без динамики» (n=64)	Подгруппа «с улучшением» (n=51)
Сегментарное проведение по данным ЭНМГ		
М-ответы n. tibialis:		
• амплитуда, мВ	3,2±3,0	2,5±2,5
• СРВ, м/с	42,1±5,9	45,1±6,4
• ДЛ, мс	4,8±0,9	5,0±1,5
F-ответы n. tibialis:		
• минимальная латентность	51,9±5,8	47,5±8,6*
• максимальная латентность	59,1±9,1	56,1±8,9
• СРВ по F-волне max	43,9±4,6	45,8±7,4
• процент выпадений	5,0±5,0	10±7,0
Аксонопатия, баллы	3,0±2,1	4±2,5*
Миелинопатия, баллы	2,0±1,5	2±1,7
Надсегментарное проведение по данным ТКМС		
Нет ответов с двух сторон	37/57,8%	20/39,2%*
ВЦМП, мс	25,3±6,5	22,2±7,1
Амплитуда кортикальных ВМО	0,1±0,1	0,1±0,1
Порог генерации кортикальных ВМО, %	83,3±3,9	80,3±9,8
*Здесь и в табл. 2, 3: достоверные различия параметра между подгруппами, $p < 0,05$.		

Таблица 2. Параметры сегментарного проведения у пациентов с диабетической полинейропатией (группа сравнения 1)		
Нейрофизиологический параметр	Подгруппа «без динамики» (n=29)	Подгруппа «с ухудшением» (n=41)
Сегментарное проведение по данным ЭНМГ		
М-ответы n. tibialis:		
• амплитуда, мВ	5,5±3,5	4,1±3,6
• СРВ, м/с	47,5±5,0	38,7±6,0*
• ДЛ, мс	4,0±1,1	5,3±1,9*
F-ответы n. tibialis:		
• минимальная латентность	50,9±7,8	56,4±8,0*
• максимальная латентность	58,1±8,0	63,1±9,5*
• СРВ по F-волне max	46,8±5,5	43,8±5,1
• процент выпадений	6,5±5,5	5,0±5,0
Аксонопатия, баллы	1,7±1,0	3±1,9
Миелинопатия, баллы	1,7±1,3	4,4±1,4*

В подгруппе пациентов с дальнейшим улучшением функционального статуса выявлены лишь несколько меньшая минимальная латентность F-волны ($p < 0,05$) при несколько большем суммарном балле аксонопатии ($p < 0,05$), что, вероятно, отражает разнонаправленные изменения сегментарного проведения у пациентов с поражением кортикоспинальных путей. Немногое выявляют и данные сравнительного исследования надсегментарного (кортикоспинального) проведения (см. табл. 1): большинство параметров, за исключением частоты 2-стороннего выпадения кортикальных витков миелиновой оболочки (ВМО), несколько большей в подгруппе пациентов с отсутствием функциональной динамики ($p < 0,05$), оказались идентичны.

Таким образом, у больных с миелопатиями однократное нейрофизиологическое обследование не выявляет преобладания аксонального или демиелинизирующего компонента поражения в зависимости от динамики восстановления [29].

Результаты сравнительного исследования параметров сегментарного проведения (по данным ЭНМГ) у пациентов с диабетической полинейропатией представлены в табл. 2.

Включенные в исследование больные были дважды (при первом обследовании, включая нейрофизиологические методы) и через 3 мес обследованы по шкале NDS, что позволило выделить две подгруппы – без динамики ($n=29$; 12 мужчин и 17 женщин; средний возраст – 42,2±17,3 года) и с нарастанием симптоматики ($n=41$; 22 мужчины и 19 женщин; средний возраст 57,6±9,2 года). Следует отметить, что в 1-й подгруппе оказались более молодые пациенты, среди них было больше больных сахарным диабетом типа 1 (12 и 3 – в 1 и 2-й подгруппах соответственно).

У пациентов с нарастанием балла по NDS (более агрессивным течением полинейропатии) уже при первом нейрофизиологическом обследовании выявлено преобладанием демиелинизирующего компонента (см. табл. 2): достоверное более низкие СРВ ($p=0,001$), более высокие дистальные латентности ($p=0,025$), более высокие латентности F-волн ($p < 0,05$), больший суммарный балл миелинопатии ($p=0,02$) во 2-й подгруппе.

Таким образом, у пациентов с более агрессивным течением диабетической полинейропатии выявлен аксонально-демиелинизирующий тип поражения периферических нервов по сравнению с чисто аксональным типом поражения при клинически менее выраженной симптоматике [30, 31].

Результаты сравнительного исследования параметров сегментарного (по данным ЭНМГ) и надсегментарного (по данным ТКМС) проведения у пациентов с БАС представлены в табл. 3.

Включенные в исследование больные были дважды (при первом обследовании и через 3 мес) обследованы по шкале ALSFRS-R. Были выделены две подгруппы – с медленным прогрессированием заболевания ($n=44$; 21 мужчина и 23 женщины; средний возраст – 54,8±12,0 года) и быстрым прогрессированием ($n=46$; 23 мужчины и 23 женщины; средний возраст 61,6±12,0 года). Видно, что в 1-й подгруппе пациенты оказались несколько моложе, чем во 2-й (недостоверно).

Результаты нейрофизиологического исследования (см. табл. 3) показали большую представленность демиелинизирующего компонента поражения у пациентов с быстрым прогрессированием БАС: по данным ЭНМГ в этой подгруппе оказались достоверно более низкая СРВ ($p=0,017$) и достоверно больший суммарный балл миелинопатии ($p=0,004$). При этом со стороны параметров надсегментарного (кортикоспинального) проведения по данным ТКМС достоверных различий между подгруппами не получено (см. табл. 3): видно, что у больных с медленным прогрессированием относительно удлинено время центрального моторного проведения (ВЦМП) и несколько больше представлен «центральный» компонент поражения, однако различия оказались недостоверными, вероятно, в связи с большим разбросом показателей ТКМС в обеих подгруппах.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют важность учета состояния миелина при оценке динамики самых разных заболеваний ПНС и ЦНС. Предполагается, что при более агрессивном и длительном течении заболевания, большем объеме аксонального и нейронального поражения, присоединении вторичного иммунного компонента в связи с повреждением гематоневрального барьера и ГЭБ выраженность миелинопатии должна нарастать. Это и показали результаты исследования – для пациентов с диабетической полинейропатией и БАС. Важно, что в группе больных с диабетической полинейропа-

Таблица 3. Параметры сегментарного и надсегментарного проведения у пациентов с БАС (группа сравнения 2)

Нейрофизиологический параметр	Подгруппа с медленным прогрессированием (n=44)	Подгруппа с быстрым прогрессированием (n=46)
<i>Сегментарное проведение по данным ЭНМГ</i>		
М-ответы n. tibialis:		
• амплитуда, мВ	3,6±2,5	2,9±2,7
• СРВ, м/с	46,9±7,9	42,2±8,0*
• ДЛ, мс	5,2±1,4	5,8±1,7
F-ответы n. tibialis:		
• минимальная латентность	51,2±6,4	51,4±7,1
• максимальная латентность	59,5±6,4	59,0±7,5
• СРВ по F-волне max	44,1±5,6	44,0±6,1
• процент выпадений	33,0±21,0	40,0±27,0
Аксонопатия, баллы	3,3±2,0	4,1±1,7
Миелінопатия, баллы	1,8±1,7	3,6±1,8*
<i>Надсегментарное проведение по данным ТКМС</i>		
Нет ответов с двух сторон	2/4,5%	3/6,5%
ВЦМП, мс	37,2±20,3	26,0±12,7
Амплитуда кортикальных ВМО	0,5±0,4	0,9±0,8
Порог генерации кортикальных ВМО, %	91,3±9,2	86,5±11,4

тией большая представленность демиелинизирующего компонента оказалась у больных диабетом типа 2 и старших по возрасту (с более длительным анамнезом гипергликемии), а у пациентов с БАС – с быстрым темпом прогрессирования заболевания. Необходимость принимать во внимание демиелинизирующий компонент поражения (аксонально-демиелинизирующий тип полинейропатий, вторичная демиелинизация при нейропатиях), учет дизиммунных механизмов патогенеза важны не только в диагностическом плане, но и для разработки современных методов лечения данных патологий [32–34]. Следует отметить, что по данным проведенного исследования выявить значительное присутствие демиелинизирующего компонента поражения и, следовательно, сделать прогноз относительно дальнейшего течения заболевания и скорректировать терапию можно уже при первом нейрофизиологическом обследовании.

Относительно надсегментарного поражения, т.е. заболеваний ЦНС, получены не столь явные результаты. Ясно, что при первичном (единственном) нейрофизиологическом обследовании судить о дальнейшей динамике восстановления и, следовательно, реабилитационных перспективах часто невозможно. Тем не менее именно для данной категории пациентов состояние миеліна проводящих путей, влияющее как на остаточную сохранность проведения (ухудшается при демиелинизации), так и возможность регенерации аксонов (хуже при сохранности остатков миеліна в месте аксонального повреждения), особенно важно [22, 35, 36]. Однако динамика ремиелинизации и демиелинизации в случае повреждения ЦНС, очевидно, более сложна, чем в ПНС. В подобных случаях (у пациентов с миелопатиями в данном исследовании) необходимы динамические нейрофизиологические обследования [29].

Литература/References

1. Морозов И.Н., Млявях С.Г. Эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы (обзор). Мед. альманах. 2011; 4 (7): 157–9. / Morozov I.N., Mlyavykh S.G. Epidemiologia pozvonocno-spinnomozgovoi travmy (obzor). Med. al'manakh. 2011; 4 (7): 157–9. [in Russian]

2. Миронов Е.М. Анализ первичной инвалидности среди больных с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2004; 1: 33–4. / Mironov E.M. Analiz pervichnoi invalidnosti sredi bo'nykh s posledstviyami pozvonocno-spinnomozgovoi travmy. Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya. 2004; 1: 33–4. [in Russian]

3. Кондаков Е.Н., Симонова И.А., Поляков И.В. Эпидемиология травм позвоночника и спинного мозга в Санкт-Петербурге. Вopr. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. 2002; 2: 34. / Kondakov E.N., Simonova I.A., Poliakov I.V. Epidemiologiai travm pozvonocnika i spinnogogo mozga v Sankt-Petepbuge. Vopr. neirokhirurgii im. N.N.Burdenko. 2002; 2: 34. [in Russian]

4. Иванова Г.Е., Крылов В.В., Цикунов М.Б. и др. Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга. М., 2010. / Ivanova G.E., Krylov V.V., Tsikunov M.B. i dr. Reabilitatsiya bo'nykh s travmaticheskoi boleznu spinnogogo mozga. M., 2010. [in Russian]

5. Goldberg J, Barres B. The relationship between neuronal survival and regeneration. Annu Rev Neurosci 2000; 23: 579–612.

6. Stoll G, Jander S, Myers R. Degeneration and regeneration on the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation. J Peripher Nerv Syst 2002; 7: 13–27.

7. Schwaiger F, Hager G, Schmitt A et al. Peripheral but not central axotomy induces changes in Janus kinases (JAK) and signal transducers and activators of transcription (STAT). Eur J Neurosci 2000; 12: 1165–76.

8. Dusart L, Airaksinen M, Sotelo C. Purkinje cell survival and axonal regeneration are age dependent: an in vitro study. J Neurosci 1997; 17: 3710–26.

9. Gianola S, Rossi F. Evolution of the Purkinje cell response to injury and regenerative potential during postnatal development of the rat cerebellum. J Comp Neurol 2001; 430: 101–17.

10. Steeves J, Keirstead H, Ethell D et al. Permissive and restrictive periods for brainstem-spinal regeneration in the chick. Prog Brain Res 1994; 103: 243–62.

11. Shamash S, Reichert F, Rotshenker S. The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1alpha and interleukin-1beta. J Neurosci 2002; 22: 3052–60.

12. Stoll G, Jander S. The role of microglia and macrophages in the pathophysiology of the CNS. Prog Neurobiol 1999; 58: 233–47.

13. George R, Griffin J. Delayed macrophage responses and myelin clearance during Wallerian degeneration in the central nervous system: the dorsal radiculotomy model. Exp Neurol 1994; 129: 225–36.

14. Caroni P, Schwab M. Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. J Cell Biol 1988; 106: 1281–8.

15. Bandlow C, Zachleder T, Schwab M. Oligodendrocytes arrest neurite growth by contact inhibition. J Neurosci 1990; 10: 3837–48.

16. Kalil K, Reh T. A light and electron microscopic study of regrowing pyramidal tract fibers. J Comp Neurol 1982; 211: 265–75.

17. Saunders N, Kitchener P, Knott G et al. Development of walking, swimming and neuronal connections after complete spinal cord transection in neonatal opossum, Monodelphis domestica. J Neurosci 1998; 18: 339–55.

18. Young W. Strategies for the development of new and better pharmacological treatment for acute spinal cord injury. In: F.G.Seil. Advances in neurology. New York: Raven Press, 1993; p. 249–56.

19. Mori N, Morii H. SCG10-related neuronal growth-associated proteins in neural development, plasticity, degeneration and aging. J Neurosci Res 2002; 70: 264–73.

20. Bouslama-Oueghlani L, Wehrle R, Sotelo C, Dusart I. The developmental loss of the ability of Purkinje cells to regenerate their axons occurs in the absence of myelin: an in vitro model to prevent myelination. J Neurosci 2003; 23: 8318–29.

21. Colemann M, Perry V. Axon pathology in neurological disease: a neglected therapeutic target. Trends Neurosci 2002; 25: 532–7.

22. Baldwin K, Giger R. Insights into the physiological role of CNS regeneration inhibitors. Front Mol Neurosci 2015; 11 (8): 23.

23. Barbay S, Plautz E, Zoubina et al. Effects of postinfarct myelin-associated glycoprotein antibody treatment on motor recovery and motor map plasticity in squirrel monkeys. Stroke 2015; 46 (6): 1620–5.

24. Goldshmit Y, Frisca F, Kaslin J et al. Decreased anti-regenerative effects after spinal cord injury in spry4-/- mice. Neuroscience 2015; 287C: 104–12.

25. Kubo T, Yamaguchi A, Iwata N, Yamashita T. The therapeutic effects of Rho-ROCK inhibitors on CNS disorders. Ther Clin Risk Manag 2008; 4 (3): 605–15.

26. Tönges L, Gяnthel R, Surh M et al. Rho kinase inhibition modulates microglia activation and improves survival in a model of amyotrophic lateral sclerosis. Glia 2014; 62 (2): 217–32.

27. Sreedharan J, Neukomm L, Brown R, Freeman M. Age-Dependent TDP-43-Mediated Motor Neuron Degeneration Requires GSK3, hat-trick, and xmas-2. *Curr Biol* 2015; 25 (16): 2130–6.
28. Ковражкина Е.А., Стаховская Л.В., Разинская О.Д. Динамика нейрофизиологических показателей сегментарного и надсегментарного моторного проведения у пациентов с миелопатиями и церебральным инсультом. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 118–24. / Kovrazhkina E.A., Stahovskaya L.V., Razinskaya O.D. The dynamics of neurophysiological signs of segmental and suprasegmental motor conduction at patients with myelopathy and cerebral stroke. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 118–24. [in Russian]
29. Ковражкина Е.А. Демиелинизирующие формы полинейропатий у пациентов с сахарным диабетом и хронической алкогольной интоксикацией. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2012; 5: 41–5. / Kovrazhkina E.A. Demieliniziruiushchie formy polineuropatii u patsientov s sakharnym diabetom i khronicheskoi alkogol'noi intoksikatsiei. *Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2012; 5: 41–5. [in Russian]
30. Ковражкина Е.А. Аксональные полинейропатии: патогенез и лечение. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2013; 6: 22–5. / Kovrazhkina E.A. Aksonal'nye polineuropatii: patogenez i lechenie. *Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2013; 6: 22–5. [in Russian]
31. Niemi J, DeFrancesco-Lisowitz A, Roldán-Hernández L et al. A critical role for macrophages near axotomized neuronal cell bodies in stimulating nerve regeneration. *J Neurosci* 2013; 33 (41): 16236–48.
32. Marinelli S, Nazio F, Tinariet A et al. Schwann cell autophagy counteracts the onset and chronification of neuropathic pain. *Pain* 2014; 155 (1): 93–107.
33. DeFrancesco-Lisowitz A, Lindborg J, Niemi J, Zigmund R. The neuroimmunology of degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. *Neuroscience* 2015; 302: 174–203.
34. Mar F, Da Silva T, Morgado M t al. Myelin Lipids Inhibit Axon Regeneration Following Spinal Cord Injury: a Novel Perspective for Therapy. *Mol Neurobiol* 2016; 53 (2): 1052–64.
35. Armstrong R, Mierzwa A, Marion C, Sullivan G. White matter involvement after TBI: Clues to axon and myelin repair capacity. *Exp Neurol* 2016; 275 (Pt. 3): 328–33.
36. Fujita Y, Yamashita T. Axon growth inhibition by RhoA/ROCK in the central nervous system. *Front Neurosci* 2014; 8: 338.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковражкина Елена Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: elekov2@yandex.ru

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Разинская Ольга Дмитриевна – ассистент каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова