

Оригінальна стаття = Original article = Оригінальная статья

УДК 591.482:616-001-092.9

Модель пересічення половини поперечника спинного мозку.**Частина I. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості**Цимбалюк В.І.¹, Медведєв В.В.², Семенова В.М.³, Гридіна Н.Я.⁴, Сенчик Ю.Ю.⁵, Величко О.М.⁴, Дичко С.М.⁶, Васлович В.В.⁷

¹ Відділ відновлювальної та функціональної нейрохірургії, відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Кафедра нейрохірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України. Київ, Україна

³ Лабораторія культивування тканин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁴ Відділ експериментальної нейрохірургії та клінічної фармакології, лабораторія експериментальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁵ Відділення хірургії хребта та спинного мозку, Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, Київ, Україна

⁶ Відділення інтенсивної терапії та анестезіології №1, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁷ Лабораторія електронної мікроскопії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 03.10.15.
Прийнята до публікації 21.12.15.

Адреса для листування:

Медведєв Володимир Вікторович,
Кафедра нейрохірургії,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
вул. Платона Майбороди, 32, Київ,
Україна, 04050, e-mail: vavo2010@gmail.com

Актуальність. Перспективним інструментом відновлення функції спинного мозку (СМ) є використання тканинної нейроінженерії, апробація її засобів можлива при використанні якісних моделей спінальної травми, що дозволяють здійснювати трансплантацію солідних нейроінженерних матриксів.

Мета. Оптимізувати й апробувати модель пересічення половини поперечника СМ щура у нижньогрудному відділі.

Матеріали і методи. Експериментальні тварини. 2 групи: 1-ша — зрілі (3–6 міс, n=40), 2-га — молоді (1 міс, n=32); травма — лівобічне пересічення половини (ЛПП) поперечника СМ на рівні T₁₁; моніторинг функції задніх кінцівок (за шкалою Basso, Beattie, Bresnahan — BBB), патоморфологічне дослідження.

Результати. ЛПП забезпечує одночасне відтворення легкої, середньої тяжкості та тяжкої спінальної травми, кореляти — відповідно, дефіцит функції задньої контралатеральної кінцівки (ЗКК) та задньої іпсилатеральної кінцівки (ЗІК) у тварин за кращих та гірших показників відновлення. Через 11 тиж спостереження показник функції становив у 1-й групі (3,2±0,58) бала за шкалою BBB, у 2-й — (5,31±0,79) бала (p<0,05), що свідчило про повноту пересічення всіх груп низхідних волокон. Летальність у 1-й групі на етапі втручання та у гострому періоді травми становила 25%, у віддаленому періоді — 15%, з них 5% — за двобічного ураження. За повного двобічного пересічення летальність протягом 10 діб за звичних умов утримання становила 100%.

Висновок. Модель ЛПП забезпечує технічну простоту, відтворюваність, низьку летальність на тлі глибокого іпсилатерального дефіциту функції СМ, одночасне відтворення трьох варіантів спінальної травми, придатна для апробації нейроінженерних засобів впливу.

Ключові слова: модель спінальної травми; лівобічне пересічення половини поперечника спинного мозку; експеримент.

Український нейрохірургічний журнал. — 2016. — №2. — С.18-27.

The model of lateral spinal cord hemisection.**Part I. The technical, pathomorphological, clinical and experimental peculiarities**Vitaliy Tsybaliuk¹, Volodymyr Medvediev², Vera Semenova³, Nina Grydina⁴, Yuriy Senchuk⁵, Olga Velychko⁴, Sergiy Dychko⁶, Viktoria Vaslovych⁷

¹ Restorative Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

² Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kiev, Ukraine

³ Tissue Cultivating Laboratory, Romodanov Neurosurgery Institute NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

⁴ Laboratory of Experimental Neurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

⁵ Department of Spinal and Vertebral Surgery, Kyiv City Clinical Emergency Hospital, Kiev, Ukraine

⁶ 1st Department of Anesthesiology and Intensive Care, Romodanov Neurosurgery Institute NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

Relevance of the topic. A promising tool for restoring the spinal cord function is the application of tissue neuroengineering. The approbation of its techniques is possible on qualitative spinal cord injury models that makes the transplantation of solid neuroengineered matrices feasible.

Objective. To optimize and test a model of lower thoracic rat's spinal cord hemisection.

Materials and methods. 2 groups of experimental animals: 1 — mature animals (3–6 months, n=40) and 2 — young animals (1 month, n=32), the injury — left-side spinal cord hemisection (LHS) at T₁₁ level; monitoring of hindlimbs' function (BBB scale), pathomorphological study.

Results. LHS provides simultaneous display of a slight, moderate and severe spinal cord injury (the correlates, respectively, are: the function deficit of a contralateral hindlimb [CH] and an ipsilateral hindlimb [IH] among the animals with better and worse recovery indicators). As of the 11th week of the observation a function indicator was 3,2±0,58 points under BBB scale and 5,31±0,79 (p<0.05) in group 2, which indicates a significant fullness of the intersection of all descending fibers. Mortality in group 1 at the stage of intervention and in the acute phase of trauma consists 25%, in the remote

⁷ Electronic Microscopy Laboratory, Romodanov Neurosurgery Institute NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

Received, October 3, 2015.

Accepted, December 21, 2015.

Address for correspondence:

Volodymyr Medvediev, Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, 32 Platona Mayborody St, Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: vavo2010@gmail.com

phase — 15%, including 5 percent of animals with bilateral injury. At full bilateral intersection mortality within 10 days with relevant conditions of detention comprises 100 percent.

Conclusion. LHS model is technically simple, easy to be reproduced, has low mortality under the condition of deep ipsilateral spinal cord function deficit, provides for three simultaneous options of spinal cord injury, is adapted for testing the neuroengineering tools.

Key words: *model of spinal cord injury; left-side lateral spinal cord hemisection; experiment.*

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2016;(2):18-27.

Модель пересечения половины поперечника спинного мозга. Часть I. Технические, патоморфологические и клинично-экспериментальные особенности

Цымбалюк В.И.¹, Медведев В.В.², Семенова В.М.³, Гридина Н.Я.⁴, Сенчик Ю.Ю.⁵, Величко О.Н.⁴, Дичко С.Н.⁶, Васлович В.В.⁷

¹ Отдел восстановительной и функциональной нейрохирургии, отделение восстановительной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

² Кафедра нейрохирургии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, Украина

³ Лаборатория культивирования тканей, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

⁴ Отдел экспериментальной нейрохирургии и клинической фармакологии, лаборатория экспериментальной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

⁵ Отделение хирургии позвоночника и спинного мозга, Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Киев, Украина

⁶ Отделение интенсивной терапии и анестезиологии №1, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

⁷ Лаборатория электронной микроскопии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 03.10.15.
Принята к публикации 21.12.15.

Адрес для переписки:

Медведев Владимир Викторович, Кафедра нейрохирургии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: vavo2010@gmail.com

Актуальность. Перспективным инструментом восстановления функции спинного мозга (СМ) является тканевая нейроинженерия, апробация ее средств возможна при использовании качественных моделей спинальной травмы, позволяющих осуществлять трансплантацию солидных нейроинженерных матрицков.

Цель. Оптимизировать и апробировать модель пересечения половины поперечника СМ крысы в нижнегрудном отделе.

Материалы и методы. Экспериментальные животные, 2 группы: 1-я — зрелые (3–6 мес, n=40), 2-я — молодые (1 мес, n=32); травма — левостороннее пересечение половины (ЛПП) поперечника СМ на уровне T_{x1}; мониторинг функции задних конечностей (по шкале BBB), патоморфологическое исследование.

Результаты. ЛПП обеспечивает одновременное воспроизведение легкой, средней тяжести и тяжелой спинальной травмы, корреляты — соответственно, дефицит функции задней контралатеральной конечности (ЗКК) и задней ипсилатеральной конечности (ЗИК) у животных при лучших и худших показателях восстановления. Через 11 нед наблюдения показатель функции (ПФ) составлял в 1-й группе (3,2±0,58) балла по шкале BBB, во 2-й — (5,31±0,79) балла (p<0,05), что свидетельствовало о полноте пересечения всех групп нисходящих волокон. Летальность в 1-й группе на этапе вмешательства и в остром периоде травмы составляла 25%, в отдаленном периоде — 15%, из них 5% — при двустороннем поражении. При полном пересечении СМ летальность в течение 10 сут при обычных условиях содержания составляла 100%.

Вывод. Модель ЛПП характеризуется технической простотой, воспроизводимостью, низкой летальностью, на фоне глубокого ипсилатерального дефицита функции СМ, обеспечивает одновременное воспроизведение трех вариантов спинальной травмы, приспособлена для апробации нейроинженерных средств влияния.

Ключевые слова: *модель спинальной травмы; левостороннее пересечение половины поперечника спинного мозга; эксперимент.*

Украинский нейрохирургический журнал. — 2016. — №2. — С.18-27.

Вступ. Відновлення функції СМ після його травматичного ушкодження є однією з ключових проблем сучасної медичної науки, що завдяки поєднанню вдової простоти та тривалої неприступності стала "idée fixe" кількох поколінь фахівців практичної та експериментальної нейрохірургії, набула ширших, світоглядних реляцій, позиціонується як один з глобальних викликів, зіставний з подоланням онколо-

гічних чи серцево-судинних захворювань. Проблема відновлення функції мозку, зокрема, СМ, переросла у своєрідний "верифікатор" технологічного й пізнавального прогресу людства.

Сьогодні у світі майже 2,5 млн. хворих, які перенесли спінальну травму, щороку реєструють близько 180 тис. нових постраждалих [1]. Контингент спінальних хворих на 75% складається з чоловіків працездатного

віку; попри низьку частоту, спінальна травма у більшості хворих супроводжується тяжкою інвалідизацією, відзначають руховий дефіцит, як правило, обох частин тіла та кінцівок нижче рівня ураження.

Відновлення функції СМ передбачає розробку методів реставрації апарату нижхідного адресного проведення збудження (біогенні, трансплантаційні методи) або протезування периферійних відділів системи руху (використання так званих «екзоскелетів»). Розробка біогенних (нейроінженерних) засобів неможлива без їх експериментального вивчення й апробації. Ключовим напрямком нейроінженерії є створення штучного оточення для регенеруючих аксонів; випробування таких засобів здійснюють на моделях травми, що дозволяють виконувати імплантацію солідних матриксів. Такі моделі спінальної травми розроблені, проте, їх оптимізація є актуальною проблемою [2].

У теперішній час найбільш широко використовують такі моделі спінальної травми: забиття відкритого СМ шляхом падіння вантажу, удару рідини або електромеханічним ударником; перетискання СМ артеріальною кліпсою або затиском; різні види лацерації СМ — фокальна мієлотомія, однобічне пересічення половини (ОПП, англ. — lateral hemisection), латералізована розширена понадгемісекція, дорзальна гемісекція, повне поперечне пересічення, резекція сегмента СМ; аспіраційне ушкодження [3].

Метою дослідження є апробація оптимізованої моделі ЛПП СМ щура у нижньогрудному відділі [4].

Завдання дослідження: модифікувати модель ОПП, проаналізувати клініко-експериментальні, патоморфологічні, функціональні та вікові особливості перебігу травми СМ щура на запропонованій моделі.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальні тварини та експериментальні групи. У роботі висвітлені результати експериментів, проведених у період 2006–2015 рр. на базі лабораторії експериментальної нейрохірургії Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України та лабораторії сенсорної фізіології Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України. З тварин контрольних груп (здійснення ЛПП) різних експериментальних сезонів, аналогічної породи (білі безпородні щурі-самці) та умов утримання сформовані дві експериментальні групи: 1-ша група — тварини зрілого віку (3–6 міс на момент травми, $n=40$; віварій Інституту нейрохірургії), 2-га група — тварини молодого віку (1 міс на момент травми, $n=32$, віварій Інституту нейрохірургії та Інституту фізіології).

Моделювання травми СМ. Оперативні втручання здійснювали під загальним знеболюванням шляхом внутрішньоочеревинного введення суміші розчинів ксилазину ("Sedazin", "Biowet", Польща в дозі 15 мг/кг) і кетаміну ("Calypsol", "Гедеон Ріхтер А.О.", Угорщина в дозі 70 мг/кг). Після ретельного видалення шерсті на спині та поперекової ділянці поверхню шкіри дезінфікували 5% спиртовим розчином йоду. Зону ймовірного розташування T_{XI} визначали шляхом пальпації каудального кінця грудної клітки з боку її фіксації до хребта. Тварину фіксували на операційному столику головою ліворуч, з огляду на подальше виконання ламінектомії залежно від домінантності мануальних навичок хірурга. Дотримуючись правил асептики, шкіру розсікали по лінії, що з'єднує остисті відростки $T_{VIII}-L_{II}$ хребців. Скелетували остисті відростки $T_{IX}-L_I$, кровотечу припиняли шляхом тампонування. Робочий

кінець напівтупого списоподібного сталевого стрижня (довжина 15 см, рукоятки 7 см, товщина робочого кінця 1 мм) укладали під кутом 45° (вершина кута рostrально) у жолоб, утворений прикореневою частиною остистого відростка T_{XI} та скелетованою лівою частиною дорзальної поверхні дуги цього самого хребця. Здійснювали рostrальний рух у жолобі до моменту потрапляння робочого кінця під каудальний край дуги T_{XI} , який черепицеподібно розташований поверх (дорзальніше) рostrального краю дуги T_{XI} . Кінець спису заглиблювали у перфорований в такий спосіб канал хребта до моменту, коли незначні рухи рукоятки в верх супроводжувалися легкими руховими відповідями лівої кінцівки. У сформоване вікно хребтового каналу заводили браншу зігнутого по ребру москітоподібного затискача, за допомогою якого здійснювали обмежену, латералізовану ліворуч ламінектомію на рівні T_{XI} , зберігаючи при цьому суглобові відростки, максимально відкриваючи ліве півколо задньобічної поверхні СМ, асоційованої з задніми корінцями та спінальними нервами рostrальних сегментів.

Під час виконання ламінектомії, особливо найбільш латеральних ділянок дуги хребця виникла венозна кровотеча внаслідок руйнування елементів епідурального венозного сплетення. Кровотеча припинялася самостійно протягом близько 5 хв, після чого за допомогою списоподібного офтальмологічного скальпеля (як варіант, голки інсулінового шприца) здійснювали наскрізний прокол тканини СМ біля лівого краю задньої серединної артерії так, щоб лезо скальпеля було розташоване у сагітальній площині, а рукоятка — перпендикулярно дорзальній поверхні СМ. Після здійснення гемостазу в рану СМ заводили одну з бранш офтальмологічних ножиць, щоб при повному їх відкритті в проміжок між браншами потрапляла тканина усєї лівої половини поперечника СМ. При цьому ножиці встановлювали рукоятковою частиною в площині поперечника СМ, перпендикулярно його дорзальній поверхні. В декілька прийомів пересікали тканину лівої половини поперечника СМ на рівні T_{XI} .

Після досягнення гемостазу контролювали повноту пересічення пучків лівої половини СМ. З цією метою в місце дефекту тканини СМ вводили зведені бранші скривленого по ребру офтальмологічного пінцета, обтягнуті марлею і, впираючись ними в передню поверхню хребтового каналу в ділянці пересічення, проходили по внутрішній поверхні каналу в напрямку від його передньої серединної лінії до краю відлому кореня дуги хребця. У такий спосіб уникали неповного пересічення латеральних ділянок білої речовини СМ. При цьому виникало повторне ушкодження епідуральних венозних сплетень, що супроводжувалося досить інтенсивною венозною кровотечею. Після самостійного припинення кровотечі вікно доступу в хребтовий канал прикривали фрагментом підшкірної фасції, на м'які тканини та шкіру в зоні доступу накладали шви крученими поліамідними хірургічними нитками у 2 ряди. Ділянку рани обробляли 5% спиртовим розчином йоду.

З метою попередження інфекційних ускладнень у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 (ОАО «Київмедпрепарат») у дозі 1 млн. Од на 1 кг маси тіла (150–200 тис. Од, 1 мл приготовленого розчину на 1 тварину). З метою протизапальної і проти набрякової терапії внутрішньоочеревинно вводили розчин дексаметазону (KRKA, Словенія) у дозі 6 мг/кг маси тіла. Після цих маніпуляцій тварин протягом 2–4

год утримували в приміщенні з температурою повітря 30 °С, у подальшому — у спеціальних клітках по 3–6 особин при середній температурі 21–24 °С, за умови постійного провітрювання приміщення та заміни тирсової підкладки через кожні 3 доби.

Реєстрація функціональної активності задніх кінцівок. Функціональну активність ЗІК та ЗКК оперованих тварин оцінювали за шкалою BBB, запропонованою D.M. Basso, M.S. Beattie, J.C. Bresnahan (1995) [5–7], (таблиця).

Важливим моментом є прилаштованість шкали BBB для визначення наслідків двобічного ураження СМ, наприклад, при класичному моделюванні його

забиття. Так, шкала в діапазоні 0–21 бал дозволяє встановити рівень функції задньої кінцівки, з огляду на широту рухової активності у кожному з трьох ключових суглобів, а також установку стопи та тривалість підтримання маси тіла паретичною кінцівкою під час пересування по горизонтальній поверхні (0–11 балів). Починаючи з 12 балів, використання шкали в умовах моделі ЛПП утруднене, оскільки виражена відмінність функціональної активності ЗІК та ЗКК ускладнює визначення співдружності рухових патернів обох кінцівок. Достовірна оцінка рухової активності ЗКК можлива лише в діапазоні 15–18 балів, оскільки підтримання хвоста під час крокової локомоції

Шкала оцінки рухової активності задніх кінцівок щура після травматичного пошкодження СМ (BBB) [5, 6].

Кількість балів	Основні характеристики рухової активності задньої кінцівки
0	Видима спонтанна рухова активність у задній кінцівці при пересуванні тварини по горизонтальній поверхні відсутня
1	Слабкі ("slight"; 50% і менше звичної амплітуди) рухи в одному–двох суглобах задньої кінцівки
2	Поширені ("extensive"; понад 50% звичної амплітуди) рухи в одному суглобі; або поширені рухи в одному суглобі і слабкі рухи — ще в одному суглобі задньої кінцівки
3	Поширені рухи у двох суглобах задньої кінцівки
4	Слабкі рухи в усіх трьох суглобах задньої кінцівки
5	Слабкі рухи у двох суглобах і поширені — у третьому
6	Поширені рухи у двох суглобах і слабкі — у третьому
7	Поширені рухи в усіх трьох суглобах задньої кінцівки
8	"Sweeping" без підтримання маси тіла; або крокові синергії задньої кінцівки підшоною вниз (плантарна установка) без підтримання маси тіла
9	Крокові синергії задньої кінцівки підшоною вниз, підтримання маси тіла лише у стаціонарній позиції (поза крокової локомоції); або поодинокі, часте чи постійне підтримання маси тіла вздовж траєкторії крокового руху, установка стопи постійно підшоною вгору
10	Поодинокі (5–50% часу руху) моменти крокового руху з підтриманням маси тіла; плантарна установка стопи; координація крокового ритму передніх і задніх кінцівок відсутня
11	Часто або постійно (понад 50% часу руху) підтримує масу тіла під час руху по горизонтальній поверхні; плантарна установка стопи; координація крокового ритму передніх і задніх кінцівок відсутня
12	Часто або постійно (понад 50% часу руху) підтримує масу тіла під час руху по горизонтальній поверхні; плантарна установка стопи; поодинокі (5–50% часу ходьби) послідовності координації крокового ритму передніх і задніх кінцівок
13	Постійно підтримує масу тіла під час руху по горизонтальній поверхні; плантарна установка стопи; часто (51–95% часу ходьби) координує рухи передніх і задніх кінцівок
14	Постійно підтримує масу тіла під час руху по горизонтальній поверхні; плантарна установка стопи; постійно (понад 95% часу ходьби) координує рухи передніх і задніх кінцівок; при контакті лапи з опорою (або під час крокового руху) — установка лапи з ротацією пальців латерально чи медіально; або часте плантарне крокування з постійним підтриманням маси тіла та передньо-задньою координацією кінцівок, проте, з поодинокими кроками з дорзальною установкою стопи
15	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування присутні поодинокі моменти (понад 50% часу ходьби) повного відриву стопи у межах крокового циклу від горизонтальної поверхні (у тому числі носкова частина — "toe clearance"), тобто, відсутність "волочіння лапи" ("raw dragging"); виявляють візуально або аускультативно; за наявності феномену, тобто, за відсутності повного відриву лапи від поверхні виявляють звук шкрябання стопи чи її носка по поверхні [6]); при первинному контакті з горизонтальною поверхнею — паралельна установка лап
16	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування часто (50–94% часу ходьби) присутні моменти повного відриву стопи у межах крокового циклу від горизонтальної поверхні; при первинному контакті з горизонтальною поверхнею — паралельна установка лап, яка одразу на початку крокового руху чи при різкому піднятті з горизонтальної поверхні ("lift off") змінюється ротацією ("curved")
17	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування часто (50–94% часу ходьби) присутні моменти повного відриву стопи у межах крокового циклу від горизонтальної поверхні; паралельна установка лап при контакті з горизонтальною поверхнею чи одразу при початку руху пальцем чи при різкому піднятті з горизонтальної поверхні
18	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування повний відрив стопи у межах крокового циклу спостерігають постійно (понад 95% часу ходьби); при первинному контакті з горизонтальною поверхнею — паралельна установка лап, яка одразу на початку крокового руху чи при різкому піднятті з горизонтальної поверхні змінюється ротацією ("curved")
19	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування повний відрив стопи у межах крокового циклу спостерігають постійно; паралельна установка лап при контакті з горизонтальною поверхнею чи при різкому піднятті з горизонтальної поверхні; під час інтенсивного крокового руху не піднімає або тимчасово повністю піднімає хвіст над поверхнею руху
20	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування повний відрив стопи у межах крокового циклу спостерігають постійно; паралельна установка лап при контакті з горизонтальною поверхнею чи при різкому піднятті з горизонтальної поверхні; під час інтенсивної крокової локомоції повністю піднімає хвіст над поверхнею руху; певна нестабільність тулуба
21	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування повний відрив стопи у межах крокового циклу спостерігають постійно; паралельна постановка лап за будь-яких рухів ("throughout stance"); під час інтенсивної крокової локомоції повністю піднімає хвіст над поверхнею руху; розлади просторової координації та рівноваги тулуба відсутні

за умови глибокого парезу однієї з кінцівок (ЗІК) неможливе.

ПФ ЗІК та ЗКК визначали, починаючи з 2-ї доби після виконання оперативного втручання з огляду на етичний регламент роботи з експериментальними тваринами. Тривалість спостереження після виконання ЛПП в експериментальних групах та підгрупах становила від 11 до 26 тиж.

З метою деталізації перебігу відновного процесу визначали швидкість зміни ПФ задньої кінцівки з точністю до 1 тиж. Розрахунки проводили за формулою:

$\{V_{\text{ПФ}}\}_n = \text{ПФ}_n - \text{ПФ}_{n-1}$, де n — тиждень спостереження.

Патоморфологічні дослідження. Матеріал для патоморфологічних досліджень забирали у тварин 1-ї групи за наявності типового неврологічного дефіциту. Одразу після виведення тварини з експерименту шляхом передозування зазначених наркотичних речовин ділянку хребта довжиною 5 см, що включала зону виконання ЛПП, видаляли і вміщували у 10% розчин нейтрального формаліну, через кілька тижнів шляхом мікропрепарування вилучали СМ, лезом відсікали каудальну та ростральну ділянки препарату, звужуючи зону навколо ЛПП до 5 мм. Сформовані фрагменти СМ вміщували у 20% розчин формаліну, протягом 1 доби витримували у розчині етилового спирту зростаючої концентрації (70%, 90%, 96%), хлороформі (протягом 24 год), далі — у хлороформі та парафіні, формували парафінову заливку. Зрізи фарбували за стандартними протоколами гематоксиліном та еозином, гематоксиліном та пікрофуксином, тіоніном (за Нісслем).

Для електронно-мікроскопічного дослідження фрагменти тканини СМ поряд з зоною ЛПП, розміром 1 мм³ забирали одразу після виведення тварин з експерименту, фіксували у суміші 4% параформальдегіду, 2,5% глутаральдегіду і 4% сахарози на 0,1 молярному фосфатному буфері (pH=7,4) з подальшою дофіксацією в 1% розчині чотириокису осмію, зневоднювали в розчинах етанолу та оксипропілену зростаючої концентрації, заливали сумішшю епоксидних смол (епон-аралдит) за стандартними методиками. Для прицільного ультратомування і поглибленої оцінки отриманих даних з епоксидних блоків виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 1 нм, які забарвлювали метиленовим синім – піроніном і переглядали в світлооптичному мікроскопі Ахіорфот (OPTON, Німеччина). Ультратонкі зрізи товщиною 0,6 нм отримували на ультратомачах LKB (Швеція) і Reicherdt-Jung (Австрія), забарвлювали за Reynolds та переглядали в електронному мікроскопі EM-400T (PHILIPS, Нідерланди).

Статистичну обробку даних моніторингу функції задніх кінцівок здійснювали за допомогою програмного пакету Statistica 6.0 на персональному комп'ютері. Використовували непараметричний U-тест Мана-Уїтні, в межах якого перевіряли «нульову гіпотезу» про те, що вектори x та y є незалежними виборками з однакових розподілів з рівними середніми. Для цього використовували двобічний тест суми рангів. Результати оцінки статистичної значущості представляли у вигляді значень показника p зі звичним їх трактуванням.

Результати та їх обговорення

Технічні особливості моделі. На основі власного досвіду використання моделі ЛПП відзначимо особливості техніки виконання втручання. У зрілих щурів площа поперечника хребтового каналу у нижньогрудному відділі значно перевищує площу поперечного перерізу

СМ. В латероventральних напрямках від центральної осі формуються симетричні кишенеподібні заглиблення, вповнені епідуральними венозними сплетеннями. Дуги хребців на цьому рівні мають своєрідну анатомію: лише незначна дорзальна поверхня може бути легко звільнена від прилягаючих м'язів і видалена блоком з остистими відростками. Більш об'ємна частина щільно зв'язана з м'язами спини, суглобовими відростками і формує дорзальну стінку латерального кишенеподібного заглиблення. Повне руйнування цієї структури пов'язане з резекцією суглобових поверхонь, спричиняє втрату стабільності хребта, супроводжується значною травматизацією, вираженою венозною кровотечею і значно ускладнює перебіг післяопераційного періоду. Латеральне розташування волокон важливих для локомоції низхідних шляхів [8] може бути причиною їх неповного пересічення, саме зважаючи на наведену анатомічну особливість хребтового каналу (майже у 5% тварин уже протягом першого тижня ПФ ЗІК перевищувала 11 балів за шкалою BBB, ці тварини виключені з експерименту), тому сліпий контроль повноти пересічення є важливим моментом виконання ЛПП.

Ще однією умовою коректного виконання ЛПП є збереження цілісності задньої серединної артерії СМ. За її ушкодження спостерігали блискавичне прогресування набряку-набухання СМ на рівні втручання, формування глибокої нижньої параплегії, що практично не регресувала з часом (майже у 5% оперованих тварин). Тому важливо обмежувати зону мієлотомії парасагітально.

Летальність та показник відтворюваності моделі. Однією з провідних характеристик експериментальної моделі є летальність — наслідок поєднання багатьох чинників, часто — неусувних.

Під час виконання оперативного втручання та у перші години після його завершення загинули близько 25% тварин через неадекватність анестезіологічного супроводу, помилки при наркотизації, збільшення тривалості чи, навпаки, надмірне прискорення оперативного втручання, тяжку крововтрату.

За умови значної крововтрати, грубого та інтенсивного маніпулювання, травмування м'яких тканин чи недостатньої наркотизації тварин після операції спостерігали ознаки системного порушення гемостазу: просякнення кров'ю шкіри та слизової оболонки ока, гематурію, виражену слабкість, що часто закінчувалося смертю тварини.

Летальність у віддаленому періоді травми становила близько 15% і зумовлена, ймовірно, виникненням інфекційно-запальних ускладнень.

В моделі повного поперечного пересічення СМ на нижньогрудному рівні в аналогічних умовах виконання оперативного втручання летальність протягом перших 2 тиж експерименту становила 100%.

Відтворюваність моделі у зрілих тварин (1-ша група) становила близько 55%, у молодих тварин (2-га група) — близько 70%.

Патоморфологічні особливості моделі. При виконанні ЛПП за протоколом у значній кількості спостережень вдається досягти досить повного пересічення усієї половини СМ (рис. 1–3).

Через 1 тиждень після здійснення ЛПП відзначали чітке розмежування зони травми та протилежної частини речовини СМ. У зоні травми СМ виявлені ознаки розпаду, фрагментації сірої та білої речовини, запальної

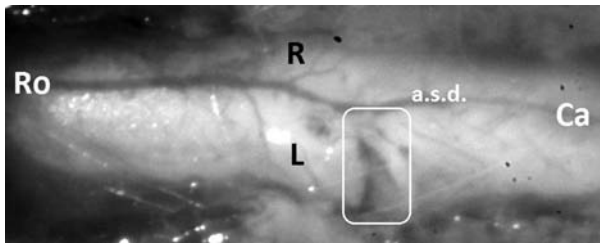


Рис. 1. Операційне поле одразу після виконання ЛПП. Ro — ростральний напрямок; Ca — каудальний напрямок; R — праворуч; L — ліворуч; a.s.d. — задня спинномозкова артерія. Рамкою виділена зона ЛПП. 36.×12.

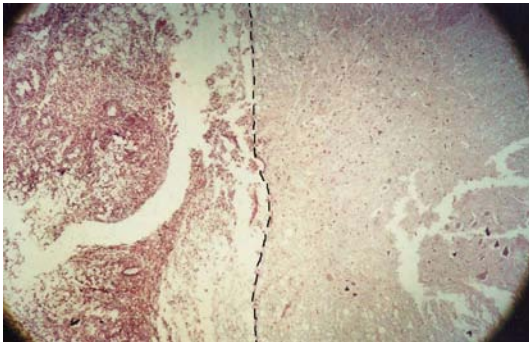


Рис. 2. Мікрофото. Зона ЛПП через 1 тиждень після втручання. Поперечний гістологічний зріз. Межа ЛПП вказана пунктирною лінією. Стінка центрального каналу наполовину зруйнована. Зона ЛПП заповнена нейроінженерним матриксом. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.×50.

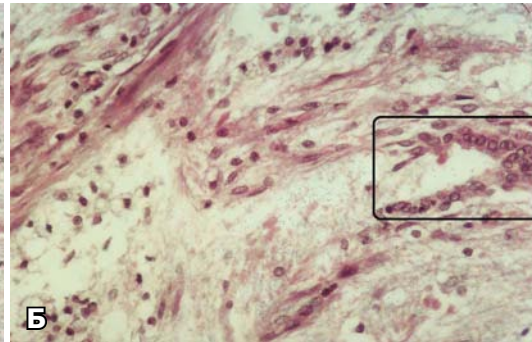
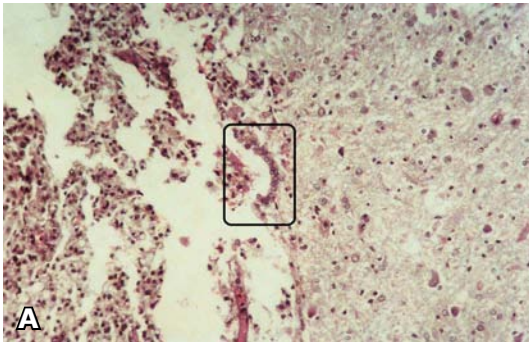


Рис. 3. Мікрофото. Варіанти руйнування іпсилатеральної половини стінки центрального каналу (обведено рамкою) у зоні ЛПП через 1 (А) та 2 (Б) тижні після втручання. Поперечний гістологічний зріз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.×200 (А) та ×400 (Б).

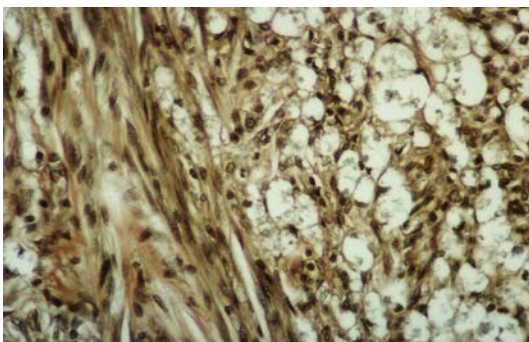


Рис. 4. Мікрофото. Формування гліо-фіброзної капсули навколо вогнища травматичного ураження. Через 2 тижні після ЛПП. Поперечний гістологічний зріз на рівні пошкодження. Забарвлення гематоксиліном та пікрофуксином. 36.×400.

клітинної інфільтрації. У суміжній зоні контралатеральної частини відзначали некробіотичні зміни нейронів у вигляді каріолізу та цитолізу з утворенням «клітин-тіней», нейрофагії, розрідження сірої речовини.

Через 2 тиж (рис. 4) у зоні деструктивного розм'якшення речовини СМ спостерігали ознаки поступового очищення, у прилеглих ділянках іпсилатеральної частини переважала резорбція продуктів розпаду тканини клітинами глії та мікроглії, що накопичували у цитоплазмі ліпідні включення («зернисті кулі»). Характерні ознаки реакції сполучної тканини у вигляді розростання пучків ніжних аргірофілних волокон, що об'єднувалися з клітинами волокнистої глії, формуючи незрілу капсулу вогнища деструкції, що відображало початкову стадію посттравматичної організації (**рис. 5**).

Через 1 місяць вогнище деструкції зменшувалося, площа навколишніх гліальних та сполучнотканинних розростань помітно збільшувалася, переважав гліальний компонент, виявлені ознаки заміщення ушкодженої тканини у вигляді гліально-сполучнотканинної організації з утворенням пучкових та нещільних клітинних структур, що імітували гліоз. Розростання сполучнотканинних волокон набувало ознак гіалінозу, вогнище деструкції пронизували окремі пучки. У суміжних ділянках іпсилатеральної частини спостерігали перичелюлярний набряк, виражені некробіотичні зміни нейрокитів у вигляді деформації цитоплазми, втрату відростків, гомогенізацію тигроїдної субстанції, ознаки лізису ядер з втратою контурів ядерної мембрани (**рис. 6**) та формуванням клітин-тіней, що відображувало термінальну стадію дегенерації нейрокитів.

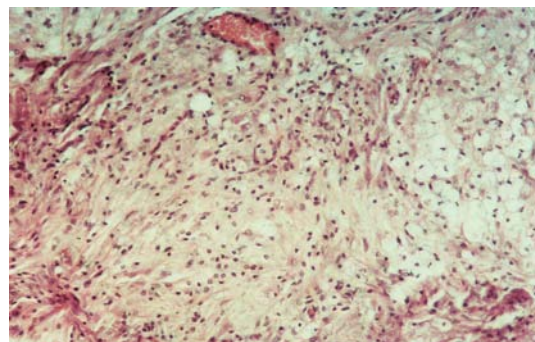


Рис. 5. Мікрофото. Гліально-сполучнотканинне заміщення тканини СМ щура на боці ураження через 1 місяць після ЛПП. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.×200.

Більшість нейроцитів протилежної половини СМ на рівні ураження зберігали характерний фенотип (рис. 7). Виявлені ознаки гіпертрофії та гіперплазії окремих клітинних елементів, передусім, метаболічного апарату нейронів, новоутворення колатеральних нервових волокон, що свідчило про перебудову існуючих нейрональних мереж. У товщі білої речовини контралатеральної половини СМ на рівні ураження відзначали гіпертрофовані олігодендроцити та значну кількість новоутворених мієлінізованих волокон невеликого діаметра.

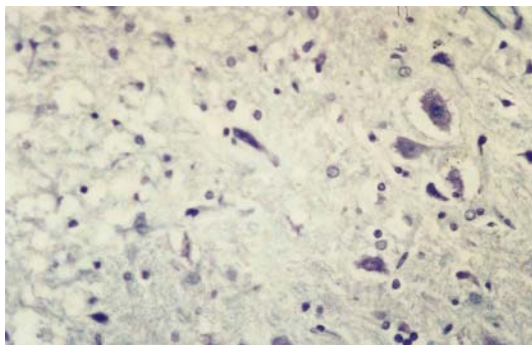


Рис. 6. Мікрофото. Нейроцити СМ шурів в іпсилатеральній ділянці, суміжній з зоною ЛПП через 1 міс після моделювання ЛПП. Забарвлення тійніном за Нісслем. 36.х400.

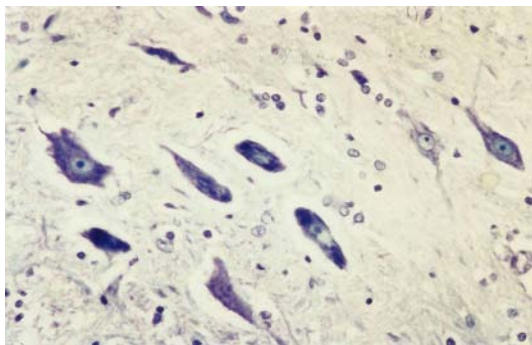


Рис. 7. Мікрофото. Нейроцити СМ шурів у ділянці, контралатеральній місцю ЛПП, через 1 міс після моделювання ЛПП. Забарвлення тійніном за Нісслем. 36.х400.

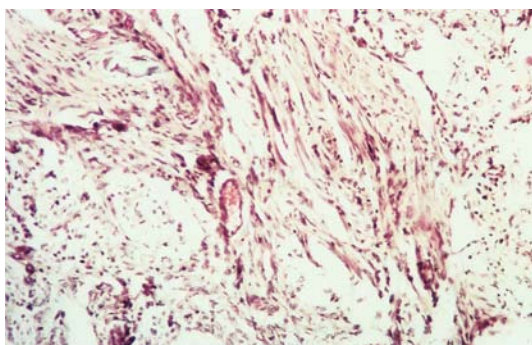
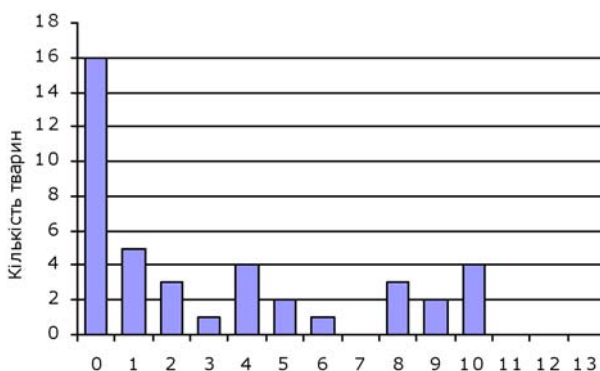


Рис. 8. Мікрофото. СМ шура через 6 міс після моделювання ЛПП. Поперечний зріз на рівні посттравматичного рубця. Фрагменти рубцевої тканини змішаного типу у травматичному вогнищі. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.х200.

Через 6 міс спостерігали ознаки залишкового процесу дифузної організації травматичного вогнища, заміщення рубцевою тканиною змішаного типу (рис. 8). Стан речовини СМ у суміжних ділянках іпсилатеральної та контралатеральної частин близький до задовільного, ядра нейроцитів містили чітке ядрце, виявлені глибоки тигроїдної субстанції — показники високої синтетичної активності.

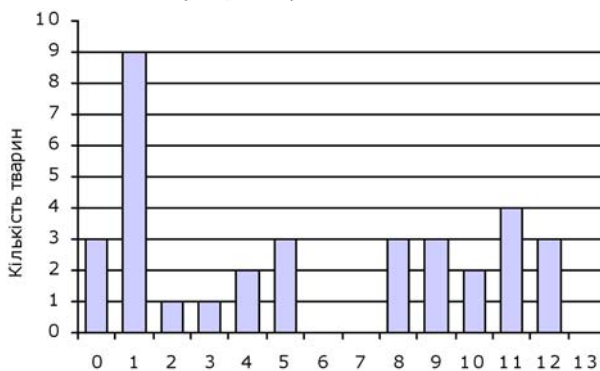
Таким чином, за даними гістологічного та ультроструктурного дослідження СМ після моделювання ЛПП констатували стадійність перебігу травматичного процесу з типовими ознаками гострого періоду травми, виникненням асептичного запалення, згодом — поступове очищення та організацію вогнища деструкції за участю сполучнотканинних та гліальних компонентів.

Розподіл значень ПФ в експериментальних групах. Розподіл значень ПФ ЗІК свідчив про наявність двох варіантів рухового дефіциту при моделюванні ЛПП (рис. 9) — з гіршими (у 32 тварини 1-ї групи і 19 — 2-ї групи) та кращими (у 9 тварин 1-ї групи і 15 — 2-ї) показниками відновлення. Між обома підгрупами є інтервал довжиною 1–2 бали за шкалою ВВВ. Розподіл ПФ ЗІК у двох підгрупах кожної групи не можна вважати нормальним, у 1-й групі спостерігали тенденцію до маргіналізації показника: у підгрупі за гірших показників — у напрямку до нуля, у підгрупі за кращих показників — до 9–10 балів за шкалою ВВВ. У 2-й групі маргіналізацію спостерігали щодо підгрупи за гірших показників, у напрямку до 5 балів. Наявність такого розподілу ПФ має певне пояснення.



А

Функція ЗІК, балів за шкалою ВВВ



Б

Функція ЗІК, балів за шкалою ВВВ

Рис. 9. Розподіл ПФ ЗІК* у 1-й групі (А) та 2-й групі (Б) на 11-й тиждень після виконання ЛПП.

* — за половинного значення показника додавали по одиниці попередньому і наступному цілому числу величини показника.

Шкала BBB неоднорідна з точки зору зв'язку ПФ зі ступенем збереження її матеріального субстрату. У проміжку 0–11 балів вона містить кілька кардинальних точок, подолання яких потребує відновлення якісно відмінних характеристик топології нейрональної мережі: 0–1 бал — поява рухів в 1–2 суглобах задньої кінцівки; 6–7 балів — поява злагоджених рухів у межах усіх м'язів однієї кінцівки; 9–11 балів — установка стопи підшовою вниз і підтримання маси тіла.

Між бальним показником і кількісними значеннями процесу реіннервації популяції мотонейронів нижче рівня ЛППП немає лінійної залежності. Реалізація крокової локомоції з підтриманням маси тіла задніми кінцівками у щурів (10–11 балів за шкалою BBB) потребує збереження 10% поперечного перерізу білої речовини СМ вище поперекового потовщення; реалізація ПФ на рівні 12–16 балів корелює зі збереженням 11–25% поперечного перерізу білої речовини СМ, 17–19 балів — 45–90%, 20–21 балів — 90–100% [9].

Отже, для подолання різних кардинальних точок шкали BBB необхідний різний рівень збереження та регенераційного приросту кількісних характеристик апарату передачі супраспінальних впливів. Така ситуація на сучасному етапі розвитку знань щодо функції та регенерації рухової системи може мати виключно спекулятивні пояснення. Наведемо деякі з них. Передусім, нерівноцінність функціонального приросту та його матеріальних корелятивів спостерігають вздовж градієнту організаційної складності тваринного царства, що має топологічні передумови. Окрім того, існують дві групи механізмів реставрації супраспінальних впливів на генератор рухових патернів ЗІК: 1) ріст низхідних волокон *de novo*; 2) відновлення шляхів іннервації в обхід зони ЛППП внаслідок синаптичної пластичності, спраунтингу та синаптогенезу. Очевидно, ці механізми суттєво різняться результатом: реалізація другого механізму зумовлює збільшення ПФ ЗІК у вигляді 1–2 балів, виключно на проміжках між кардинальними точками, не забезпечує проходження цих точок і деформує (маргіналізує) розподіл ПФ ЗІК; реалізація першого механізму забезпечує перехід через кардинальні точки, збереження нормального розподілу величини матеріального субстрату (передусім, кількості функціонуючих низхідних волокон), перекидає

вплив першого механізму. Крім того, вторинна альтерація тканини СМ при ЛППП характеризується власним варіантом ймовірного розподілу наслідків впливу на елементи тканини СМ, який, очевидно, спотворює існуючий розподіл ПФ у групі. Активне підтримання регенеративного процесу, передусім, другою його складовою, а також пригнічення реакції альтерації сприяє збереженню нормального розподілу ПФ ЗІК у кожній підгрупі, що відзначено нами за умови негайної імплантації нейрогелю у зону ЛППП [10].

Особливості динаміки відновлення рухової функції у межах використаної моделі.

Через 1 добу після операції ПФ ЗІК у 1-й групі становив у середньому $(0,14 \pm 0,05)$ бала за шкалою BBB, у 2-й групі — $(0,23 \pm 0,07)$ бала ($p > 0,05$, **рис. 10**). Статистично значущу різницю між ПФ ЗІК в обох групах відзначали у строки між 1-м та 3-м тижнем, а також починаючи з 8-го тижня і до кінця періоду спостереження. Протягом 1-го тижня спостерігали максимальну швидкість збільшення ПФ ЗІК в обох групах, більш виражену у 2-й групі. При цьому ПФ ЗІК у 1-й групі збільшився до $(1,5 \pm 0,33)$ бала за шкалою BBB, протягом усього подальшого періоду спостереження — до $(3,2 \pm 0,58)$ бала. У 2-й групі ПФ ЗІК протягом 1-го тижня збільшився до $(4,03 \pm 0,61)$ бала, у подальшому — до $(5,31 \pm 0,79)$ бала. Через 11 тиж ПФ ЗІК у 1-й групі становив у середньому $(3,2 \pm 0,58)$ (понад 50% рухів у двох суглобах задньої кінцівки), у 2-й групі — $(5,31 \pm 0,79)$ бала ($p < 0,02$; 50% і менше у двох суглобах та понад 50% рухів у третьому суглобі задньої кінцівки). У строки 4–7 тиж у 2-й групі спостерігали регрес ПФ ЗІК з $(5,17 \pm 0,74)$ до $(4,83 \pm 0,82)$ бала внаслідок додаткового процесу альтерації (ймовірно, мієлітичного) в одній з підгруп 2-ї групи, сформованій для вивчення динаміки спастичності при спінальній травмі. Дослідження динаміки ПФ ЗІК у 1-й групі та в інших групах, а також дані інших дослідників [9, 10] свідчать, що зазначеним періодом спостереження (11 тиж) вичерпується переважна частина регенераційного приросту ПФ.

Більш інформативним з точки зору процесуального аналізу відновлення функції ЗІК є дослідження швидкості зміни ПФ ЗІК протягом періоду спостереження (**рис. 11**). Статистично значуща різниця швидкості відновлення функції ЗІК на 1-му тижні у 2-й групі

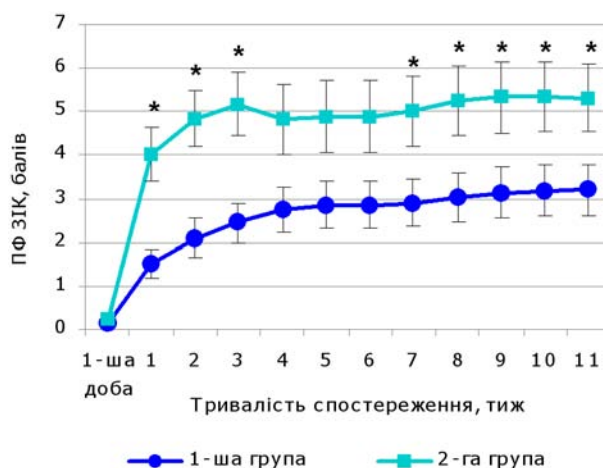


Рис. 10. Динаміка ПФ ЗІК у групах тварин після виконання ЛППП протягом періоду спостереження. * — відмінність між середніми в групах статистично значуща.

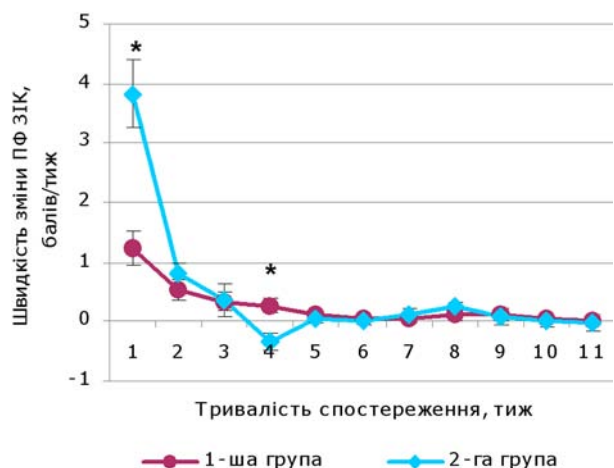


Рис. 11. Динаміка швидкості зміни ПФ ЗІК у групах тварин протягом періоду спостереження. * — відмінність між середніми в групах статистично значуща.

відображає кількісні відмінності відновного процесу, на 4-му тижні — якісні. Подібне зменшення швидкості приросту протягом 3–4-го тижня спостерігали у підгрупі за гірших показників відновлення при ЛПП у тварин 1-ї групи [10].

Особливості розподілу ПФ ЗІК в обох групах зумовили необхідність проведення роздільного порівняльного аналізу динаміки відновлення у підгрупах за нижчих та вищих значень ПФ ЗІК, результати якого, а також результати моніторингу ПФ ЗІК висвітлені нами у попередніх роботах [10].

На підставі аналізу динаміки ПФ ЗІК у посттравматичному періоді виділені кілька фаз. Так, в 1-й групі перша фаза відновлення функції СМ тривала протягом 1 тиж після травми і пов'язана, на нашу думку, з відновленням функції провідності волокон, що зазнали найменш значного ураження. Друга фаза (3–4 тиж) характеризувалася, ймовірно, відновленням волокон, що зазнали більш значного демієлінізуючого впливу. Третя фаза (4-й тиждень) відображала результативність не лише відновлення волокон, що зазнали демієлінізуючого впливу, а й деякою мірою — пластичної перебудови систем низхідного проведення збудження. У четвертій фазі (7–9-й тиждень) слід очікувати результат більш тривалих механізмів пластичності — формування довгих відгалужень аксонів, регенеративне проростання аксонів нижче зони ЛПП тощо.

Дефіцит ЗКК на моделі ЛПП за незначної ймовірності пересічення волокон контралатеральної частини СМ слід пов'язувати з їх вторинним ураженням, можливо — демієлінізацією, а також з загибеллю поодиноких нейронів і гліальних клітин прилеглих ділянок сірої речовини.

Попри поширення в експериментальній нейрохірургії моделі ОПП, дані щодо особливостей відновлення функції СМ за такого варіанта травми неоднозначні.

За даними літератури [9], при виконанні ОПП на рівні T_{XII} (щурі-самці масою тіла 100–125 г) ПФ ЗІК на 35-ту добу становив 15,0 балів (порода Long-Evans), 15,6 бала (порода Wistar) і 17,0 балів (порода Sprogue-Dawley) за шкалою BBB. ЗКК а priori (чи а posteriori?) вважали інтактною. Найгірші показники відновлення функції ЗІК через 7 діб відзначали у тварин старшого віку (12 міс на момент виконання ОПП, 1,63 бала за шкалою BBB), найкращі — у зрілих (2 міс, 11,5 бала) та молодих (40 днів, 11,29 бала); наприкінці 1-го місяця спостереження ця різниця зменшувалася до 2–3 балів (відповідно 11 та 13–14 балів). Крім того, при пересіченні дорзальної групи провідних шляхів СМ практично повне відновлення функції ЗІК відзначали протягом 1-го тижня; при дорзальній гемісекції відновлення функції до рівня 11 балів відзначають через 2 тиж; при ушкодженні кірково-спинномозкового шляху відновлення до 13 балів — протягом 1-го тижня, червоноядерно-спинномозкового шляху — через 7 тиж. Ушкодження інших низхідних шляхів супроводжувалося суттєво регресуючим протягом 1–4 тиж неврологічним дефіцитом [9], за винятком одного спостереження — руйнування сітчасто-спинномозкового шляху.

Сітчасто-спинномозковий шлях у щурів є важливим елементом вентролатеральних ділянок білої речовини СМ; він відіграє провідну роль у реалізації крокової локомоції; збереження менш ніж 5% площі білої речовини вентролатерального пучка на рівні $T_{IX}-T_{XI}$ є достатньою умовою можливості суттєвого

відновлення локомоторної функції ЗІК [9]. Важливо, що двобічна демієлінізація (на відміну від механічної деструкції) волокон вентролатеральної групи на рівні $T_{IX}-T_{XI}$ не спричиняє значний дефіцит локомоторної функції задніх кінцівок. При моделюванні ОПП на рівні $C_{IV}-C_V$ [11] у зрілих щурів передня іпсилатеральна кінцівка зазнає практично непоправного глибокого рухового дефіциту (що можна пов'язувати з руйнуванням значної кількості мотонейронів *m. spinodeltoideus*, *m. biceps brachii*, *m. extensor pollicis longus*, *m. extensor carpi radialis longus*, розташованих в основному на зазначеному рівні), тоді як ЗІК — обмеженого дефіциту, що суттєво регресує протягом 1-го тижня.

Наведені в роботах варіанти швидкого відновлення функції ЗІК після ОПП [9, 11] не можна пов'язувати виключно з компенсаторною перебудовою збереженої системи внутрішньоспинальних зв'язків або ростом низхідних закінчень аксонів *de novo*, оскільки, на нашу думку, обидва варіанти регенеративних процесів характеризуються більш значною тривалістю (наприклад, спраутинг волокон кірково-спинномозкового шляху у статевозрілих тварин після його пересічення відзначали не раніше ніж через 2 тиж [10]. Відсутність неврологічного дефіциту у контралатеральних ділянках іннервації свідчить, що автори наносили таку травму, за якої виникала тимчасова обернена дисфункція деяких магістральних низхідних шляхів, а поширення вторинних альтеративних реакцій не виходило за межі ушкодженої половини поперечника СМ. Ймовірно, при виконанні ОПП найбільш латерально та вентрально розташовані волокна (передусім, сітчасто-спинномозкового шляху) зазнавали лише вторинного, демієлізаційного ушкодження.

Проте, слід відзначити, що ретельно проведені гістологічні дослідження після ОПП [12] виключають можливість неповного пересічення білої речовини СМ на боці травми, при цьому через 40 діб після травми у зрілих щурів відзначали ПФ на рівні 21 бала за шкалою BBB ($n=5$, ОПП на шийному рівні, без ушкодження контралатеральних ділянок) та 15 балів ($n=4$, ОПП на нижньогрудному рівні, поширення зони деструкції на медіальні ділянки контралатеральної частини СМ). За такої ситуації єдиною можливою причиною погіршення функціонального результату регенеративного процесу з точки зору авторів слід вважати ушкодження контралатеральної частини СМ, адже відновлення супраспинальних впливів на денервовані іпсилатеральні мотонейрони нижче рівня травми протягом 40 діб якщо і можливе (у заявленому авторами обсязі), то лише за умови суттєвого залучення низхідних шляхів контралатеральної частини і пропріоспинальних ретикулярних нейронів [10]. З огляду на те, що ураження контралатеральної частини СМ відбувається вторинно, слід визнати, що особливості імунної реактивності тварин, які, у свою чергу, формуються різними чинниками — генетичними особливостями, умовами утримання та харчування, післяопераційного медикаментозного супроводу тощо, відіграють у результативності регенеративного процесу значну, якщо не визначальну роль. Крім того, не можна не звернути уваги на вкрай малу кількість тварин в експериментальних групах, заявлених у деяких роботах (приміром, [12]).

Результати нашого дослідження свідчать про можливість отримання більш глибокого однобічного дефіциту функції СМ на моделі ОПП, вони зіставні з даними, отриманими на моделі повного пересічення СМ

на аналогічному рівні (T_x , зрілі миші): ПФ ЗІК та ЗКК через 35 діб після травми становив ($1,62 \pm 0,18$) бала за шкалою BBB [13], у нашому дослідженні в 1-й групі — ($2,75 \pm 0,51$) бала, у 2-й групі — ($4,83 \pm 0,81$) бала.

Висновок. Незважаючи на деякі негативні моменти, притаманні тою чи іншою мірою будь-якій експериментальній моделі, запропонований варіант ЛПП має низку позитивних рис: простота виконання, можливість одночасного отримання виокремленого аналізу різних за тяжкістю варіантів спінальної травми, відтворюваність, відносно низька летальність на тлі досягнення глибокого дефіциту функції ЗІК, можливість застосування для апробації засобів тканинної інженерії. При використанні моделі ЛПП можливо вивчати всі аспекти патофізіології спінальної травми, включаючи синдром спастичності та хронічний больовий синдром, про що йтиметься у наступній частині публікації.

Список літератури

- The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate / B.B. Lee, R.A. Cripps, M. Fitzharris, P.C. Wing // *Spinal Cord*. — 2014. — V.52, N2. — P.110–116.
- Onifer S.M. Rat models of traumatic spinal cord injury to assess motor recovery / S.M. Onifer, A.G. Rabchevsky, S.W. Scheff // *ILAR (Institute for Laboratory Animal Research) J.* — 2007. — V.48, N4. — P.385–395.
- Minimum Information about a spinal cord injury experiment: a proposed reporting standard for spinal cord injury experiments / V.P. Lemmon, A.R. Ferguson, P.G. Popovich, X.M. Xu, D.M. Snow, M. Igarashi, C.E. Beattie, J.L. Bixby; MIASCI Consortium // *J. Neurotrauma*. — 2014. — V.31, N15. — P.1354–1361.
- Пат. 92522 Україна, МПК А 61 В 17/00. Спосіб моделювання травми спинного мозку щура шляхом половинного його розрізу у нижньогрудному відділі / В.І. Цимбалюк, В.В. Медведєв, Ю.Ю. Сенчик, В.Ю. Молотковець; заявник і патентовласник (Україна) ДУ «Ін-т нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». — 201401115; заявл. 06.02.14; опубл. 26.08.14. Бюл. №16.
- Optimization of locomotor rating system to evaluate compression-induced spinal cord injury: correlation of locomotor and morphological injury indices / Y. Li, R.J. Oskouian, Y.-J. Day, J.A. Kern, J. Linden // *J. Neurosurg. Spine*. — 2006. — V.4, N2. — P.165–173.
- Methods for behavioral testing of spinal cord injured rats / J. Sedy, L. Urdzikova, P. Jendelova, E. Sykova // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2008. — V.32, N3. — P.550–580.
- Burke D.A. Basso, Beattie, and Bresnahan scale locomotor assessment following spinal cord injury and its utility as a criterion for other assessments / D.A. Burke, D.S.K. Magnuson // *Springer Protocols Handbooks*; eds. J. Chen, X.-M. Xu, Z.C. Xu, J.H. Zhang. — Humana Press, 2012. — V.2. Animal models of acute neurological injuries II: injury and mechanistic assessments. — P.591–604.
- Ноздрачев А.Д. Анатомия крысы (Лабораторные животные) / А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков; под ред. А.Д. Ноздрачева. — СПб.: Лань, 2001. — 464 с.
- Majczynski H. Locomotor recovery after thoracic spinal cord lesions in cats, rats and humans / H. Majczynski, U. Slawinska // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. — 2007. — V.67, N3. — P.235–257.
- Цимбалюк В.И. Спинной мозг. Элегия надежды: монография / В.И. Цимбалюк, В.В. Медведєв. — Винница: Нова Книга, 2010. — 944 с.
- Motor deficits and recovery in rats with unilateral spinal cord hemisection mimic the Brown-Sequard syndrome / L. Filli, B. Zorner, O. Weinmann, M.E. Schwab // *Brain*. — 2011. — V.134, Pt8. — P.2261–2273.
- Webb A.A. Compensatory locomotor adjustments of rats with cervical or thoracic spinal cord hemisections / A.A. Webb, G.D. Muir // *J. Neurotrauma*. — 2002. — V.19, N2. — P.239–256.
- Spontaneous recovery of hindlimb movement in completely spinal cord transected mice: a comparison of assessment methods and conditions / R.V. Ung, N.P. Lapointe, C. Tremblay, A. Larouche, P.A. Guertin // *Spinal Cord*. — 2007. — V.45, N5. — P.367–379.

References

- Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, Wing PC. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord*. 2014;52(2):110–6. doi:10.1038/sc.2012.158. PMID:23439068.
- Onifer SM, Rabchevsky AG, Scheff SW. Rat models of traumatic spinal cord injury to assess motor recovery. *ILAR J*. 2007;48(4):385–95. PMID:17712224.
- Lemmon VP, Ferguson AR, Popovich PG, Xu XM, Snow DM, Igarashi M, Beattie CE, Bixby JL; MIASCI Consortium. Minimum information about a spinal cord injury experiment: a proposed reporting standard for spinal cord injury experiments. *J Neurotrauma*. 2014;31(15):1354–61. doi:10.1089/neu.2014.3400. PMID:24870067.
- Tsybaliuk VI, Medvediev VV, Senchuk YuYu, Molotkovetz VYu, inventors; Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine, assignee. *Method for modelling spinal cord hemisection in low thoracic level in rats*. Ukraine Patent 92522. 2014 August 26.
- Li Y, Oskouian RJ, Day YJ, Kern JA, Linden J. Optimization of locomotor rating system to evaluate compression-induced spinal cord injury: correlation of locomotor and morphological injury indices. *J Neurosurg Spine*. 2006; 4(2):165–73. PMID:16506485.
- Sedy J, Urdzikova L, Jendelova P, Sykova E. Methods for behavioral testing of spinal cord injured rats. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(3):550–80. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.10.001. PMID:18036661.
- Burke DA, Magnuson DSK. *Basso, Beattie, And Bresnahan scale locomotor assessment following spinal cord injury and its utility as a criterion for other assessments*. In: Chen J, Xu X-M, Xu ZC, Zhang JH, editors. *Springer Protocols Handbooks: Vol.2. Animal models of acute neurological injuries II: Injury and mechanistic assessments*. New York–Dordrecht–Heidelberg–London: Springer, Humana Press; 2012. p. 591–604. doi:10.1007/978-1-61779-782-8.
- Nozdrachev AD., Poliakov YeL. *Anatomia krysy [Anatomy of the rat]*. St. Petersburg: Lan'; 2001. Russian.
- Majczynski H, Slawinska U. Locomotor recovery after thoracic spinal cord lesions in cats, rats and humans. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2007; 67(3):235–57. PMID:17957903.
- Tsybaliuk VI, Medvediev VV. *Spinnoj mozg. Elegia nadezhdy [Spinal cord. Elegy of hope]*. Vinnitsa: Nova Knyga; 2010. Russian.
- Filli L, Zorner B, Weinmann O, Schwab ME. Motor deficits and recovery in rats with unilateral spinal cord hemisection mimic the brown-sequard syndrome. *Brain*. 2011;134(Pt8):2261–73. doi:10.1093/brain/awr167. PMID:21752788.
- Webb AA, Muir GD. Compensatory locomotor adjustments of rats with cervical or thoracic spinal cord hemisections. *J Neurotrauma*. 2002;19(2):239–56. doi:10.1089/0897150252806983. PMID:11893025.
- Ung RV, Lapointe NP, Tremblay C, Larouche A, Guertin PA. Spontaneous recovery of hindlimb movement in completely spinal cord transected mice: a comparison of assessment methods and conditions. *Spinal Cord*. 2007;45(5):367–79. doi:10.1038/sj.sc.3101970.