

Оглядова стаття = Review article = Обзорная статья

Ukr Neurosurg J. 2020;26(2):24-33

doi: 10.25305/unj.199507

Електрозварна технологія у відновленні цілісності травмованого периферичного нерва: огляд літератури і власних експериментальних даних

Цимбалюк В.І.¹, Медведєв В.В.¹, Іванчов П.В.², Молотковець В.Ю.¹, Чайковський Ю.Б.³, Корсак А.В.³

¹ Кафедра нейрохірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² Кафедра хірургії №3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

³ Кафедра гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Надійшла до редакції 27.03.2020

Прийнята до публікації 22.04.2020

Адреса для листування:

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

Механічне ушкодження периферичного нерва — інвалідизуючий вид травми з високим кумулятивним потенціалом, лікування і реабілітація наслідків якого є важливою медичною проблемою. Убіквітарним засобом з'єднання кукс перерізаного нерва є нейрорафія. Недоліки цього засобу — мануальна складність виконання і збільшення тривалості локальних запальних реакцій персистуючим шовним матеріалом. Як альтернативні розглядають методи клейового, лазерного, фотохімічного, нанокompозитного чи найменш вивченого електрозварного з'єднання.

У серії досліджень, виконаних на дорослих білих безпородних щурах-самцях, проведено оцінку ефективності та безпечності кількаточкового електрозварного епіневрального з'єднання кукс сідничного нерва після його перетину. Зокрема виявлено, що апробований вид з'єднання забезпечує швидку та надійну фіксацію кукс перерізаного нерва, котра за значеннями SFI (sciatic functional index) відбувається на 2 міс швидше, але не відрізняється від такої при застосуванні нейрорафії. Амплітуда електричної М-відповіді паретичного литкового м'яза і щільність нервових волокон у товщі регенераційної невроми через 5 міс після зварного з'єднання значно вища, а кут відхилення волокон від осі нерва — менший, ніж після нейрорафії.

Загалом ефективність зварного з'єднання не поступається такій нейрорафії, а в деяких аспектах — перевершує її, потребує менших витрат часу та засобів. Зроблено спробу патофізіологічно інтерпретувати отримані дані і порівняти їх з результатами апробації інших безшовних засобів відновлення цілісності перерізаного нерва.

На нашу думку, отримані експериментальні дані на тлі результатів інших дослідницьких груп є підставою для клінічної апробації запропонованого методу.

Ключові слова: травма периферичного нерва; нейрорафія; зварне з'єднання біологічних тканин; регенерація периферичного нерва

Electrical welding technology in restoring the integrity of the injured peripheral nerve: review of literature and own experimental research

Vitaliy I. Tsymbaliuk¹, Volodymyr V. Medvediev¹, Pavlo V. Ivanchov², Vitaliy Yu. Molotkovets¹, Yuriy B. Chaikovsky³, Alina V. Korsak³

¹Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Department of Surgery 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Received: 27 March 2020

Accepted: 22 April 2020

Address for correspondence:

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

Mechanical damage to the peripheral nerve is a disabling type of trauma with high cumulative potential, treatment and rehabilitation of which remains an important medical problem. At present, neurorrhaphy is a ubiquitous means of connecting stumps of a crossed nerve. The disadvantages of the method are the manual complexity and prolongation of local inflammatory reactions by persistent suture material. Alternatively, methods of glue, laser, photochemical, nanocomposite or, least studied, electric welding compounds are considered.

A series of studies performed on adult white outbred male rats evaluated the efficacy and safety of multiple point-welded epineural joints of the sciatic nerve stump after crossing it. In particular, it was found that the tested type of connection provides a fast and reliable fixation of the stump of the crossed nerve, which by Sciatic Functional Index values is 2 months faster, but ultimately does not differ from neurorrhaphy. Instead, the amplitude of the electrical M-response of the parietic calf muscle and the density of nerve fibers in the regeneration neuroma thickness are significantly higher after 5 months after the weld, and the angle of deviation of the fibers from the nerve axis is substantially smaller than after neurorrhaphy.

Copyright © 2020 Vitaliy I. Tsymbaliuk, Volodymyr V. Medvediev, Pavlo V. Ivanchov, Vitaliy Yu. Molotkovets, Yuriy B. Chaikovsky, Alina V. Korsak



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

In general, the effectiveness of a welded joint is no worse than an epineural surgical suture, in some respects better, as it requires less time and resources. The study also attempts to pathophysiologically interpret the data and compare them with the results of testing other seamless means of restoring the integrity of the crossed nerve.

In our opinion, the obtained experimental data against the background of the results of other research groups motivate the clinical validation of the proposed method.

Keywords: *peripheral nerve injury; neurorrhaphy; weld biological tissue; peripheral nerve regeneration*

Электросварная технология в восстановлении целостности травмированного периферического нерва: обзор литературы и собственных экспериментальных данных

Цымбалюк В.И.¹, Медведев В.В.¹, Иванчов П.В.², Молотковец В.Ю.¹, Чайковский Ю.Б.³, Корсак А.В.³

¹ Кафедра нейрохирургии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² Кафедра хирургии №3, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

³ Кафедра гистологии и эмбриологии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Поступила в редакцию 27.03.2020
Принята к публикации 22.04.2020

Адрес для переписки:

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

Механическое повреждение периферического нерва – инвалидизирующий вид травмы с высоким кумулятивным потенциалом, лечение и реабилитация последствий которого являются важной медицинской проблемой. Убиквитарным средством соединения культей пересеченного нерва является нейрорафия. Недостатки метода – мануальная сложность и увеличение длительности локальных воспалительных реакций персистирующим шовным материалом. В качестве альтернативных рассматривают методы клеевого, лазерного, фотохимического, нанокompозитного или наименее изученного электросварного соединения. В серии исследований, выполненных на взрослых белых беспородных крысах-самцах, проведена оценка эффективности и безопасности электросварного эпинеурального соединения культей седалищного нерва после его пересечения. В частности установлено, что апробированный вид соединения обеспечивает быструю и надежную фиксацию культей пересеченного нерва, которая по значениям SFI (sciatic functional index) происходит на 2 мес быстрее, но не отличается от такой при применении нейрорафии. Амплитуда М-ответа паретической икроножной мышцы и плотность нервных волокон в толще регенерационной невромы через 5 мес после сварного соединения существенно выше, а угол отклонения волокон от оси нерва – меньше, чем после нейрорафии.

В целом эффективность сварного соединения не уступает нейрорафии, а в некоторых аспектах превосходит ее, требует меньших затрат времени и средств. Предпринята попытка патофизиологически интерпретировать полученные данные и сравнить их с результатами апробации других бесшовных средств восстановления целостности пересеченного нерва.

На наш взгляд, полученные экспериментальные данные на фоне результатов других исследовательских групп являются основанием для клинической апробации предложенного метода.

Ключевые слова: *травма периферического нерва; нейрорафия; сварное соединение биологических тканей; регенерация периферического нерва*

На частку механічного ушкодження периферичного нерва припадає близько 1–3% від загальної кількості травм, з урахуванням специфічних випадків травми сплетіння і корінців спинного мозку – близько 5% [1], під час активних військових дій — до 12% [2]. Характерна вікова (середній вік — близько 38 років; США) [3] і статева (співвідношення чоловіки:жінки — 3:1) [3,4] специфіка цього виду ушкоджень. Травма характеризується комплексом тривалих сенсомоторних, трофічних і больових розладів [5–12], котрі зумовлюють значні прями та супутні фінансові витрати [8–11,13–16]. Найчастіше уражуються дистальні нерви верхніх кінцівок, зокрема променевий нерв вказівного пальця і дрібний ліктьовий нерв мизинця [4,17], лише близько 11% випадків припадає на травму нервів нижньої кінцівки [12,18].

Незважаючи на значні досягнення [17,19–25], вдосконалення методів лікування травми периферичних нервів є актуальною біомедичною проблемою. Базовим технічним засобом відновлення просторової цілісності травмованого нерва залишається нейрорафія [26,27,30] — зшивання кінців нерва за типом «торець-у-торець» за епіневрій чи периневрій біосумісним моноволоконком. Недоліками засобу є великі витрати часу та фінансів, високі кваліфікаційні вимоги до хірурга, персистенція ксеногенного шовного матеріалу та неповна просторова ізоляція зони травми — додаткові тригери локальних запальних реакцій [19,20,28], котрі обмежують і сповільнюють регенераційний ріст нервових волокон. Це зумовлює необхідність розробки засобів безшовного герметичного з'єднання — клейового, лазерного, фотохімічного

[19,20,28–36], нанокompозитного [37] чи найменш вивченого — електрозварного [38].

Використання електрозварної технології у хірургії стало можливим при адаптації засобів високотемпературного впливу до медичних вимог. Каутеризація (гр. каутіρ — *припікання або розпечене залізо, каїєв — пекти*) — один з архаїчних гемостатичних засобів [39,40]. У 1881 р. J. d'Arsonval та N. Tesla запропонували коагулятор, який генерував високочастотний змінний струм [41], однак лише у 1926 р. H. Cushing застосував у хірургічній практиці перший комерційний електрокоагулятор розробки W. Bowie під час видалення меланоми голови [42]. У 1937 р. J. Greenwood Jr. запропонував біполярну коагуляцію, доповнивши іскровий генератор W. Bowie [43]. У 1980-х роках електрохірургічні засоби було вдосконалено шляхом обладнання їх засобами точного контролю форми і частоти генерованих імпульсів [44]. Тоді ж з'явилася технологія біполярного електротермічного склеювання (energy-based vessel sealing (EBVS)) [45], котра у вітчизняній літературі отримала назву «електрозварювання біологічних тканин» або «електролігування». Уже ранні зразки електрозварних пристроїв були обладнані засобами автоматичного вимикання струму при досягненні порогового імпедансу, в конструкції коагуляційних інструментів відтворювали схему затискача, що дало змогу лігувати судини діаметром 7 мм [46]. Подальші вдосконалення стосувалися блока керування [47] і робочої зони інструменту [48] задля збільшення надійності з'єднання та обмеження побічного термічного впливу [49]. Сучасні хірургічні системи дають змогу відтворювати з'єднання артерій діаметром 5,1–7,0 мм з міцністю 571–1740 мм рт. ст. розривного тиску, для артерій діаметром 7,1–9,0 мм — з міцністю до 1676 мм рт. ст., для вен діаметром 5,1–7,0 мм — з міцністю до 730 мм рт. ст. [48].

З огляду на актуальність проблеми, нами виконано серію експериментальних досліджень ефективності зварного з'єднання кукс периферичного нерва [50–54], в яких відтворено 4 експериментальні ситуації: вивільнення стовбура сідничного нерва дорослого щура у середній третині стегна (несправжньо прооперовані тварини), ізольовану невротомію, невротомію з наступною епіневральною нейрорафією, а також невротомію з наступним кількаточковим зварним епіневральним з'єднанням за допомогою апарата ЕКВЗ-300 («Патонмед», Україна) [38,50–54]. В усіх випадках, окрім несправжньо прооперованих тварин, паретичну кінцівку після моделювання травми частково іміобілізували, накладаючи шовну лігатуру між великим поперековим (*m. psoas major*) і краніальним великокомілковим м'язом (*m. tibialis cranialis*), формуючи кут згинання у колінному суглобі 30° [50–54]. Визначення індексу сідничного нерва (*sciatic functional index (SFI)*) проводили згідно з чинним протоколом [55–61]: після нейрорафії чи зварного з'єднання — через 1, 3 та 5 міс, у разі ізольованої невротомії — через 5 міс [52,54]. Електронейроміографічне (ЕНМГ) дослідження [62–67] здійснювали в усіх випадках через 1, 3 і 5 міс після втручання за допомогою цифрового електронейроміографа, стимулюючи сідничний нерв глибоко анестезованої тварини вище за рівень травми і реєструючи електричні відповіді

голковим електродом у литковому м'язі (*m. soleus*) [51,54]. Обраховували амплітуду та латентний період реєстрації М-відповіді, а також швидкість проведення імпульсу руховими волокнами [51,54]. У всіх випадках, окрім несправжньо прооперованих тварин, через 1, 3 та 5 міс після оперативного втручання проводили патоморфологічне дослідження травмованого сідничного нерва [50,53,54] методом імпрегнації азотнокислим сріблом [68].

Отримані дані опрацьовували класичними статистичними тестами [50–54]. Різницю між значеннями вважали статистично значущою, якщо ймовірність нульової гіпотези була меншою ніж 0,05 ($p < 0,05$).

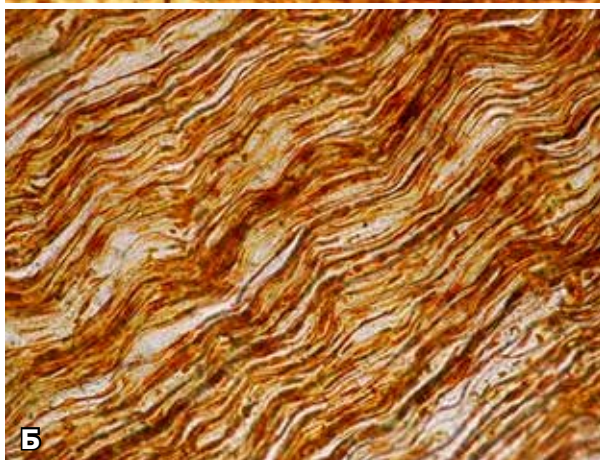
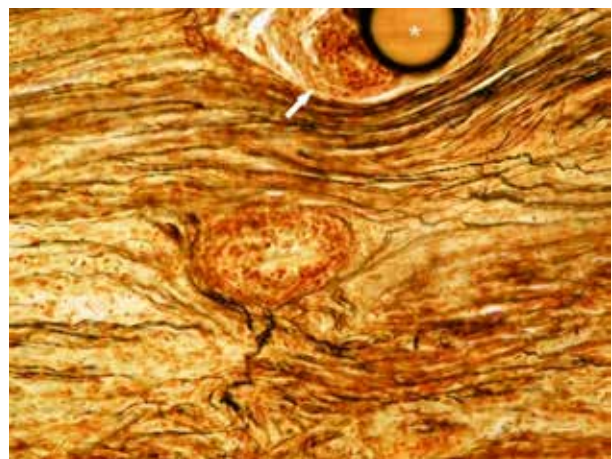
Серед отриманих результатів варті уваги такі. Наприкінці 5-го місяця експерименту констатували однакову ефективність відновлення функції нерва при застосуванні як нейрорафії, так і зварного з'єднання, а також значну різницю за динамікою відновного процесу: статистично значущий приріст SFI у разі зварного з'єднання виявляли протягом перших 3 міс після моделювання травми, у разі нейрорафії — лише у період з 3-го до 5-го місяця [52,54].

При порівнянні значень ЕНМГ-показників на задніх конралатеральних кінцівках тварин у групах (**Табл. 1**) статистично значущу різницю виявлено для амплітуди М-відповіді на тлі зварного з'єднання через 3 міс спостереження, латентного періоду реєстрації М-відповіді та швидкості проведення збудження на тлі нейрорафії через 3 міс і для всіх реєстрованих ЕНМГ-показників у тварин цієї групи через 5 міс [51,54]. Статистично значуще переважання амплітуди М-відповіді паретичної кінцівки зафіксовано при порівнянні результатів зварного з'єднання та нейрорафії [51,54].

Загальна патоморфологічна картина через 1 міс після моделювання травми свідчила про меншу вираженість висхідної дегенерації перерізаних нервових волокон на тлі зварного з'єднання [50,53]. **Через 3 міс** спостереження після нейрорафії та зварного з'єднання виявляли залишкові ознаки висхідної дегенерації. Наприкінці 5-го місяця (**Рис. 1**) у групі зварного з'єднання гістологічні ознаки регенераційного процесу були найвиразнішими [50,53], тоді як після застосування нейрорафії навколо шовних монофіламентів виявляли ділянки гранульоматозної реакції та фіброзу за відсутності нервових волокон (**Рис. 2**) [50,53]. Щільність нервових волокон у товщі регенераційної неврони через 5 міс після ізольованої невротомії статистично значущо була меншою, ніж у несправжньо прооперованих тварин. У випадку нейрорафії цей показник уже з 30-ї доби був значно більшим, ніж у разі ізольованої невротомії [54]. На тлі зварного з'єднання показник наприкінці спостереження значно перевищував такий при нейрорафії, але був значно меншим, ніж показник несправжньо прооперованих тварин [54]. Цікаво, що у разі нейрорафії та зварного з'єднання найбільший приріст щільності нервових волокон фіксували протягом першого місяця (близько 6000 волокон/мм² на місяць), інтенсивність приросту протягом 2–3-го місяця після травми зменшувалася в 4 рази [54]. Кут відхилення нервових волокон від осі нерва у товщі неврони за умов ізольованої невротомії протягом експерименту збільшувався до 48°, у разі нейрорафії на момент

Таблиця 1. Середні значення основних електронейроміографічних показників через 3 і 5 міс після оперативного втручання

Показник		Група					
		ізолювана невротомія		невротомія		зварне з'єднання	
		Через 3 міс (n=8)	Через 5 міс (n=10)	Через 3 міс (n=6)	Через 5 міс (n=7)	Через 3 міс (n=8)	Через 5 міс (n=7)
Ліва кінцівка (травмована)	Амплітуда М-відповіді, мВ	7,4±1,3	14,4±2,5	12,7±3,1	8,4±0,9	10,7±2,5	17,3±2,7
	Латентний період, мс	2,0±0,6	1,1±0,1	1,4±0,1	1,3±0,1	2,1±0,6	1,2±0,1
	Швидкість проведення імпульсу, м/с	18,7±3,3	24,0±1,6	20,3±2,1	21,5±2,1	18,1±3,1	23,1±1,8
Права кінцівка (інтактна)	Амплітуда М-відповіді, мВ	13,9±2,3	22,0±4,3	4,95±3,6	10,4±1,2	17,1±2,5	22,0±3,6
	Латентний період, мс	1,2±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	0,9±0,1	1,3±0,1	1,1±0,1
	Швидкість проведення імпульсу, м/с	24,5±2,6	25,0±2,9	25,7±2,4	30,7±4,5	25,1±2,6	25,3±2,5

**Рис. 1.** Дистальна щодо місця травми частина сідничного нерва після виконання нейролізії (А) і зварного з'єднання (Б) через 5 міс спостереження. Імпрегнація нітратом срібла. ×200**Рис. 2.** Ділянка регенераційної невромі сідничного нерва щура через 5 міс після оперативного втручання. Поздовжній зріз. Імпрегнація нітратом срібла. ×200
Зірочкою позначено перерізаний шовний монофіламент. Ділянки грануляційної реакції вказано стрілкою

завершення експерименту – близько 36°, після зварного з'єднання – близько 23° [54].

Національні епідеміологічні дані щодо зазначеного виду травми [69] потребують перегляду. Так, у США річна захворюваність для травми периферичних нервів, розрахована на основі епідеміологічного тренду 1990-х років [70], становить 200 тис. випадків [71], для розвинених країн загалом – 18 випадків на 100 тис. населення [72], у країнах, які розвиваються, – більша [72]. Попередні дослідження [69] фіксували щорічну захворюваність на травму периферичних нервів в Україні 2,5–3,0 тис. випадків, частоту інвалідизації – 60–75%. Однак за річної захворюваності

для механічної травми загалом в Україні не менше ніж 1 млн випадків [73,74] і середньої частки травм периферичного нерва в її структурі 1–3% [5–12] розрахункова кількість випадків цієї травми має становити 10–30 тис. З огляду на високий рівень інвалідизації (60–70%) [69], середній вік пацієнтів близько 38 років [3], більше поширення серед чоловіків і середню тривалість життя чоловіків в Україні близько 66 років (станом на 2013 р.) [75], для річної захворюваності 15 тис. випадків отримуємо розрахункову кумульовану кількість осіб, інвалідизованих унаслідок травми периферичного нерва, близько 270 тис. Це свідчить про значущість проблеми відновного лікування травми периферичних нервів.

За даними останнього метааналізу [76], серед 49 експериментальних робіт, присвячених вивченню ефективності різних засобів з'єднання перерізаного периферичного нерва, опублікованих протягом 2000–2018 рр., лише у 8 досліджено результати лазерного з'єднання. Не виявлено жодної праці, присвяченої вивченню ефективності електричного зварного з'єднання. Це свідчить про актуальність виконаних нами досліджень.

Отримані нами дані дають підставу стверджувати, що кількаточкове електричне зварне з'єднання кукс перерізаного нерва за ефективністю перевершує традиційну нейрорафію. Наприклад, значущий приріст SFI паретичної кінцівки на тлі зварного з'єднання припадає на перші 3 міс, у разі нейрорафії – на 3–5-й місяць післятравматичного періоду. Через 5 міс після зварного з'єднання кукс сідничного нерва амплітуда М-відповіді паретичного литкового м'яза значущо перевищує аналогічний показник у разі виконання нейрорафії. На тлі зварного з'єднання щільність нервових волокон у товщі регенераційної невроми протягом усього періоду спостереження значно переважає аналогічний показник після виконання нейрорафії, причому збільшення кількості пророслих крізь зону травми волокон на тлі нейрорафії відбувається у перші 3 міс, тоді як на тлі зварного з'єднання триває щонайменше до кінця 5-го місяця післятравматичного періоду. Середній кут відхилення нервових волокон від осі нерва у разі нейрорафії не змінюється протягом усього періоду спостереження, на тлі зварного з'єднання – зменшується протягом 4–5-го місяця.

Результати наших досліджень відрізняються від даних, отриманих щодо клейового і лазерного зварного з'єднання, котрі свідчать про їх у цілому слабку, часто нестатистично значущу перевагу над класичною нейрорафією. Наприклад, при відтворенні різних видів лазерного епіневрального зварного з'єднання кукс перерізаного основної гілки сідничного нерва – великогомілкового нерва щура [77] через 6 тиж виявлено відновлення функції паретичної кінцівки (SFI) близько 90% порівняно з інтактною, тоді як при нейрорафії – близько 85% ($p > 0,05$). При порівнянні методів фібринового склеювання [78], а також лазерного з'єднання, фібринового склеювання і нейрорафії [79] статистично значущої відмінності не виявлено. Відсутність загальної переваги клейового з'єднання над класичною нейрорафією демонструють і результати ЕНМГ-досліджень [80,81]. Цікаво, що у разі лазерного епіневрального з'єднання [79] спостерігали дворазовий приріст SFI у віддалений період травми

(протягом 3–4-го місяця спостереження). При вищій ступінь відновлення функції у такі терміни після з'єднання перерізаного нерва повідомляють також інші автори [82, 83], що обґрунтовує доцільність використання нами періоду спостереження.

Імовірною причиною виявленої нами більшої ефективності зварного з'єднання порівняно з нейрорафією, на нашу думку, є відсутність негативних ефектів шовного матеріалу – тривалого травмування і впливу на перебіг локальних запальних реакцій, промоції сполучнотканинного рубцювання [19,20,84]. Так, за нашими даними, навколо персистоючого шовного матеріалу наявні ділянки запальної гранульоматозної реакції та фіброзу тканини нерва (див. **Рис. 2**).

Основою успішної регенерації травмованого нерва є квазізапальна деконструкція дистальних і проксимальних частин перерізаного нервових волокон, відома як волерівська дегенерація [85, 86]. Так, протягом перших 30 хв після перетину формується максимальний сегмент дегенерації проксимальної частини волокна, дегенеративні зміни дистальної частини маніфестують протягом 8–24 год [86], увесь процес триває близько 1–2 тиж [86] і залежить від нікотинамід-мононуклеотид-адениліл-трансферази-1, нікотинамідмононуклеотиду [87–92], активації MAPK-каскаду, збільшення концентрації йонів кальцію, кальпаїназалежної та убіквітинзалежної дегенерації аксоскелета [86], а також може закінчитися апоптотичною загибеллю нейрона [88–90]. Відомо також, що у залежний від нейролігінів аксолеми спосіб до кінця 2-ї доби продукція мієліну припиняється, мієлінова піхва волокна поступово відшаровується від аксолеми і формуються «мієлінові овоїди» [86,92]. Нейролемоцити руйнують мієлін та продукують ранні фактори атракції макрофагів – LIF і MCP-1 [86,92]. Пізніми атрактантами цих клітин є антитіла до мієліну, фактор C5 комплементу і колаген VI типу [86,92–94]. Утилізація залишків мієліну та підтримання локального квазізапального процесу здійснюється так званими M1-макрофагами, фракція котрих поповнюється з периферичної крові [86,92,93]; M2-макрофаги активують регенераційний ріст проксимальної частини нейритів [93], приваблюють і стимулюють проліферацію попередників нейролемоцитів [94]. Імовірно, що обидві згадані фракції макрофагів генеалогічно взаємопов'язані [95]. Завдяки переліченим тканинним реакціям ініціюється процес регенерації нерва [90,96–98]: нейролемоцити, котрі втратили просторові контакти з аксонами під дією численних факторів проліферують [92,99–101], формують уздовж залишків тунельованого ендоневрію так звані бюнгерівські стрічки, разом з макрофагами, фібробластами, ендотеліоцитами та перицитами дистальної кукси нерва, а також з елементами новоутвореного міжклітинного матриксу спрямовують ріст аксонів [86,90,96,102]. Отже, залежність результату регенерації нерва від перебігу зазначених багатоскладових тканинних реакцій очевидна, тому їх спотворення будь-якими сторонніми впливами, наприклад, персистенцією чужорідного хімічного матеріалу, його постійними мікродислокаційною травмувальною дією, може значно послабити регенераційний процес.

Позитивний ефект зварного з'єднання порівняно з нейрорафією може виявлятися вже на етапі його виконання. Під час класичної нейрорафії неможливо уникнути локальної механічної гомогенізації тканини нерва, котра спричиняє вивільнення і дисемінацію специфічних нейроантігенів. За таких умов слід очікувати формування активнішої імунної реакції на структуру, де зосереджено зазначені антигени, – нервові волокна, їх мієлінові оболонки. Електрозварна дія супроводжується локальною термічною коагуляцією, тобто дегідратацією тканини і тісною асоціацією високомолекулярних сполук, що значно обмежує реалізацію такого сценарію. Повільне виконання нейрорафії збільшує тривалість експозиції торця нерва до ушкоджувальної дії повітря і дисемінації вивільнених антигенів у ділянці шва. Електрозварна технологія має також більший гемостатичний вплив, що, ймовірно, дає змогу досягти кращої герметизації зони з'єднання. Всі ці чинники, на нашу думку, обмежують інтенсивність локальної нейроімунної реакції, ослаблюють висхідну дегенерацію нервових волокон проксимальної кукси нерва. Можна припустити, що це пришвидшує настання регенераційної фази травматичного процесу. Для перевірки цієї гіпотези слід провести дослідження.

Виявлені нами високі значення амплітуди М-відповіді через 5 міс спостереження та відсутність латералізації ЕНМГ-показників через 3 і 5 міс після виконання ізольованої невротомії сідничного нерва можуть свідчити про реіннервацію паретичного м'яза також терміналями інтактних нервових стовбурів задньої кінцівки.

Важливим питанням є молекулярний механізм з'єднувальної дії зварювання. Відомо, що у біологічній тканині інтенсивна електромагнітна енергія на молекулярному рівні трансформується у механічну, потім – у теплову, здебільшого завдяки міжмолекулярним взаємодіям, аналогічним таким, які лежать в основі сили тертя [103]. Механізм з'єднувальної дії зварювання біологічних тканин, ймовірно, полягає у генеруванні локальних термічних змін колагену ІА типу та утворенні зв'язків між волокнистими компонентами міжклітинного матриксу [104]. Сполучнотканинна реакція у зоні зварювання порівняно з класичними видами з'єднання менш виражена [105]. Сучасні хірургічні системи дають змогу відтворити надійне у механічному плані з'єднання трубчастих біологічних структур [48]. Тим не менш, за нашими спостереженнями, для запобігання ранній неспроможності зварного епіневрального з'єднання необхідне тимчасове лінійне знерухомлення нерва, тобто часткова іммобілізація прооперованої кінцівки. Тимчасову іммобілізацію часто використовують також у разі класичної нейрорафії [106–108], причому не лише для усунення травматичного діастазу кінців нерва [72,109,110]. Тривалість іммобілізації визначається тим фактом, що стійкість до лінійного розтягу перерізаного і консолидованого нейрорафією сідничного нерва щура вже до кінця 1-го тижня становить 48% щодо показника інтактного нерва, наприкінці 6-го тижня – 54%, що зумовлено зокрема швидким проростанням нервових волокон у дистальну частину [72].

Виникає питання і щодо ймовірності дисипаційної (побічної) термічної травми нервових волокон під

час зварного з'єднання травмованого нерва [61]. Типова біполярна електрокоагуляційна система в електрозварному режимі роботи за потужності 5–25 Вт і тривалості процедури 15 с у фокусі дії створює температуру 57–83 °С [111], радіус зони термічного ураження тканини може становити 1,5–6,0 мм [112, 113], а у разі зварювання фокусованим ультразвуком [113–116] – до 1,0 мм [49]. На нашу думку, значущість побічного термічного ураження у випадку зварного з'єднання травмованого нерва нівелюється тим фактом, що за будь-яких умов незалежно від додаткового ураження торцевих ділянок обидві частини перерізаного нерва зазнають глибокої самовільної волевільської дегенерації.

Серед недоліків методів відновлення цілісності перерізаного нерва важливе місце посідають техніко-хірургічні: шовне з'єднання характеризується тривалим прецизійним виконанням із застосуванням широкого спектру мікрохірургічних засобів за обов'язкової умови високих мануальних якостей хірурга. Електрозварне з'єднання, апробоване нами, потребує значно менших затрат часу, наявності мікрокоагуляційного пінцета в комплексі зі спеціальним генератором струму, звичайних асистувальних хірургічних інструментів, оптичних засобів та елементарних мікрохірургічних навиків хірурга.

Важливе значення для висновку щодо клінічної перспективи апробованого засобу має адекватність використаної експериментальної моделі травми периферичного нерва та релевантність методів оцінки його регенерації. Відтворена нами модель є найчастіше застосовуваною [117–121]. Оцінка ефективності регенерації травмованого змішаного нерва зазвичай ґрунтується на дослідженні рухової функції гомонімної кінцівки, котра певною мірою відображує також стан сенсорного апарату [122–124]. В умовах експерименту діагностичне значення функціонально-поведінкових тестів обмежена суб'єктивністю дослідника. Патоморфологічні та електрофізіологічні методи дають змогу оцінити процес регенерації нерва лише опосередковано [123], оскільки відновлення рухової функції досягається також шляхом пластичних перебудов на рівні центральних відділів рухової системи [125]. Саме тому найдостовірнішим вважають функціонально-анатомічний метод дослідження регенерації нерва, котрий ґрунтується на виявленні анатомічних корелятивів якості перманентної рухової активності паретичної кінцівки, тобто метод розрахунку SFI [59,60,126–129]. Численними дослідженнями доведено, що значення SFI корелюють з морфометричними характеристиками регенеруючого нерва [130,131], а також із результатами оцінки рухової активності задньої кінцівки щура [132]. Однак слід ураховувати, що протягом перших 3 тиж після травми значущість індексу мінімальна [130], що, ймовірно, зумовлено щадною локомоцією тварини у зв'язку з гомонімною маніфестацією нейропатичного больового синдрому і паретичним обмеженням опорної функції. В пізніші терміни діагностичне значення SFI може нівелювати спричинене посттравматичним больовим синдромом явище автофагії фаланг денервованої стопи [133,134], яке у наших дослідженнях не спостерігалось.

Слід пам'ятати, що особливості експериментального методу як такого [119–121] обмежують клінічну

трансляцію отриманих даних, а отже, зумовлюють необхідність проведення клінічної апробації нового засобу безшовного з'єднання кукс травмованого периферичного нерва.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори роботи засвідчують відсутність будь-яких конфліктів щодо комерційних чи фінансових відношень з організаціями чи особами, котрі могли б бути пов'язані з дослідженням, а також між членами авторського колективу статті.

Етичні норми

Ця стаття являє собою огляд літератури, тому схвалення етичного комітету не було потрібно.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

References

- Bekelis K, Missios S, Spinner RJ. Falls and peripheral nerve injuries: an age-dependent relationship. *J Neurosurg.* 2015 Nov;123(5):1223-9. doi: 10.3171/2014.11.JNS142111. PMID: 25978715.
- Tsybaliuk V, Medvediev V, Semenova V, Grydina N, Senchuk Y, Velychko O, Dychko S, Vaslovych V. [The model of lateral spinal cord hemisection. Part I. The technical, pathomorphological, clinical and experimental peculiarities]. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2016(2):18-27. Ukrainian. doi: 10.25305/unj.72605
- Foster CH, Karsy M, Jensen MR, Guan J, Eli I, Mahan MA. Trends and Cost-Analysis of Lower Extremity Nerve Injury Using the National Inpatient Sample. *Neurosurgery.* 2019 Aug 1;85(2):250-256. doi: 10.1093/neuros/nyy265. PMID: 29889258.
- McAllister RM, Gilbert SE, Calder JS, Smith PJ. The epidemiology and management of upper limb peripheral nerve injuries in modern practice. *J Hand Surg Br.* 1996 Feb;21(1):4-13. doi: 10.1016/s0266-7681(96)80004-0. PMID: 8676027.
- Kouyoumdjian JA. Peripheral nerve injuries: a retrospective survey of 456 cases. *Muscle Nerve.* 2006 Dec;34(6):785-8. doi: 10.1002/mus.20624. PMID: 16881066.
- Taylor CA, Braza D, Rice JB, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008 May;87(5):381-5. doi: 10.1097/PHM.0b013e31815e6370. PMID: 18334923.
- Scholz T, Krichevsky A, Sumarto A, Jaffurs D, Wirth GA, Paydar K, Evans GR. Peripheral nerve injuries: an international survey of current treatments and future perspectives. *J Reconstr Microsurg.* 2009 Jul;25(6):339-44. doi: 10.1055/s-0029-1215529. PMID: 19301234.
- Saadat S, Eslami V, Rahimi-Movaghar V. The incidence of peripheral nerve injury in trauma patients in Iran. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2011 Nov;17(6):539-44. doi: 10.5505/tjtes.2011.75735. PMID: 22290008.
- Antoniadis G, Kretschmer T, Pedro MT, König RW, Heinen CP, Richter HP. Iatrogenic nerve injuries: prevalence, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Apr 18;111(16):273-9. doi: 10.3238/arztebl.2014.0273. PMID: 24791754; PMCID: PMC4010861.
- Castillo-Galván ML, Martínez-Ruiz FM, de la Garza-Castro O, Elizondo-Omaña RE, Guzmán-López S. [Study of peripheral nerve injury in trauma patients]. *Gac Med Mex.* 2014 Nov-Dec;150(6):527-32. Spanish. PMID: 25375283.
- Missios S, Bekelis K, Spinner RJ. Traumatic peripheral nerve injuries in children: epidemiology and socioeconomics. *J Neurosurg Pediatr.* 2014 Dec;14(6):688-94. doi: 10.3171/2014.8.PEDS14112. PMID: 25303155.
- Dalamagkas K, Tsintou M, Seifalian AM. Advances in regenerative therapies for spinal cord injury: a biomaterials approach. *Neural Regen Res.* 2015 May;10(5):726-42. doi: 10.4103/1673-5374.156966. PMID: 26109946; PMCID: PMC4468763.
- Rosberg HE, Carlsson KS, Höjgård S, Lindgren B, Lundborg G, Dahlin LB. Injury to the human median and ulnar nerves in the forearm--analysis of costs for treatment and rehabilitation of 69 patients in southern Sweden. *J Hand Surg Br.* 2005 Feb;30(1):35-9. doi: 10.1016/j.jhsb.2004.09.003. PMID: 15620489.
- Immerman I, Price AE, Alfonso I, Grossman JA. Lower extremity nerve trauma. *Bull Hosp Jt Dis (2013).* 2014;72(1):43-52. Review. PMID: 25150326.
- Wali AR, Park CC, Brown JM, Mandeville R. Analyzing cost-effectiveness of ulnar and median nerve transfers to regain forearm flexion. *Neurosurg Focus.* 2017 Mar;42(3):E11. doi: 10.3171/2016.12.FOCUS16469. PMID: 28245686.
- Khalifeh JM, Dibble CF, Dy CJ, Ray WZ. Cost-Effectiveness Analysis of Combined Dual Motor Nerve Transfers versus Alternative Surgical and Nonsurgical Management Strategies to Restore Shoulder Function Following Upper Brachial Plexus Injury. *Neurosurgery.* 2019 Feb 1;84(2):362-377. doi: 10.1093/neuros/nyy015. PMID: 30371909.
- Trehan SK, Model Z, Lee SK. Nerve Repair and Nerve Grafting. *Hand Clin.* 2016 May;32(2):119-25. doi: 10.1016/j.hcl.2015.12.002. PMID: 27094885.
- Rasulić L. Introduction: Facing the Challenges of Peripheral Nerve Surgery in the 21st Century. *World Neurosurg.* 2015 Aug;84(2):596. doi: 10.1016/j.wneu.2015.05.054. PMID: 26045145.
- Barton MJ, Morley JW, Stoodley MA, Lauto A, Mahns DA. Nerve repair: toward a sutureless approach. *Neurosurg Rev.* 2014 Oct;37(4):585-95. doi: 10.1007/s10143-014-0559-1. PMID: 25015388.
- Li R, Liu Z, Pan Y, Chen L, Zhang Z, Lu L. Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review. *Cell Biochem Biophys.* 2014 Apr;68(3):449-54. doi: 10.1007/s12013-013-9742-1. PMID: 24037713.
- Panagopoulos GN, Megaloikonomos PD, Mavrogenis AF. The Present and Future for Peripheral Nerve Regeneration. *Orthopedics.* 2017 Jan 1;40(1):e141-e156. doi: 10.3928/01477447-20161019-01. PMID: 27783836.
- Kubiak CA, Kung TA, Brown DL, Cederna PS, Kemp SWP. State-of-the-Art Techniques in Treating Peripheral Nerve Injury. *Plast Reconstr Surg.* 2018 Mar;141(3):702-710. doi: 10.1097/PRS.00000000000004121. PMID: 29140901.
- Chaudhry S, Ipaktchi KR, Ignatiuk A. Updates on and Controversies Related to Management of Radial Nerve Injuries. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019 Mar 15;27(6):e280-e284. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00325. PMID: 30856632.
- Narayan SK, Arumugam M, Chittoria R. Outcome of human peripheral nerve repair interventions using conduits: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2019 Jan 15;396:18-24. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.012. PMID: 30391821.
- Midha R, Grochmal J. Surgery for nerve injury: current and future perspectives. *J Neurosurg.* 2019 Mar 1;130(3):675-685. doi: 10.3171/2018.11.JNS181520. PMID: 30835708.
- Liu GY, Jin Y, Zhang Q, Li R. Peripheral nerve repair: a hot spot analysis on treatment methods from 2010 to 2014. *Neural Regen Res.* 2015 Jun;10(6):996-1002. doi: 10.4103/1673-5374.158368. PMID: 26199620; PMCID: PMC4498365.
- Forli A, Bouyer M, Aribert M, Curvale C, Delord M, Corcella D, Moutet F. Upper limb nerve transfers: A review. *Hand Surg Rehabil.* 2017 Jun;36(3):151-172. doi: 10.1016/j.hansur.2016.11.007. PMID: 28521852.
- Eren A, Atalar H, Seymen CM, Alpaslan Pınarlı F, Take Kaplanoglu G, Turanlı S. Sutureless approach with vein grafts and mesenchymal stem cells in primary nerve repair: Functional and immunohistological results. *Microsurgery.* 2018 Oct;38(7):780-789. doi: 10.1002/micr.30315. PMID: 29493008.
- Bloom JD, Bleier BS, Goldstein SA, Carniol PJ, Palmer JN, Cohen NA. Laser facial nerve welding in a rabbit model. *Arch Facial Plast Surg.* 2012 Jan-Feb;14(1):52-8. doi: 10.1001/archfacial.2011.61. PMID: 21844481.
- Fairbairn NG, Meppelink AM, Ng-Glazier J, Randolph MA, Winograd JM. Augmenting peripheral nerve regeneration using stem cells: A review of current opinion. *World J Stem Cells.* 2015 Jan 26;7(1):11-26. doi: 10.4252/wjsc.v7.i1.11. PMID: 25621102; PMCID: PMC4300921.
- Fairbairn NG, Ng-Glazier J, Meppelink AM, Randolph MA, Valerio IL, Fleming ME, Kochevar IE, Winograd JM, Redmond RW. Light-Activated Sealing of Acellular Nerve Allografts following Nerve Gap Injury. *J Reconstr Microsurg.* 2016 Jul;32(6):421-30. doi: 10.1055/s-0035-1571247. PMID: 26878685. Erratum in: *J Reconstr Microsurg.* 2016 Nov;32(9):e1.
- Wang C, Oh S, Lee HA, Kang J, Jeong KJ, Kang SW, Hwang DY, Lee J. In vivo feasibility test using transparent carbon nanotube-coated polydimethylsiloxane sheet at brain tissue and sciatic nerve. *J Biomed Mater Res A.* 2017 Jun;105(6):1736-1745. doi: 10.1002/jbm.a.36001. PMID: 28076883.

33. Henderson PW. Immediate and complete restoration of peripheral nerve function after injury is attainable by a combination of surgical and chemical interventions. *Med Hypotheses*. 2018 Apr;113:65-67. doi: 10.1016/j.mehy.2017.10.032. PMID: 29523297.
34. Turner NJ, Johnson SA, Foster LJR, Badyak SF. Sutureless nerve repair with ECM bioscaffolds and laser-activated chitosan adhesive. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018 Jul;106(5):1698-1711. doi: 10.1002/jbm.b.33975. PMID: 28851086.
35. Wang W, Degrugillier L, Tremp M, Prautsch K, Sottaz L, Schaefer DJ, Madduri S, Kalbermatten D. Nerve Repair With Fibrin Nerve Conduit and Modified Suture Placement. *Anat Rec (Hoboken)*. 2018 Oct;301(10):1690-1696. doi: 10.1002/ar.23921. PMID: 30353694.
36. Soucy JR, Sani ES, Lara RP, Diaz D, Dias F, Weiss AS, et al. Photocrosslinkable Gelatin/Tropoelastin Hydrogel Adhesives for Peripheral Nerve Repair. *Tissue Engineering Part A*. 2018;24(17-18):1393-405. doi: 10.1089/ten.TEA.2017.0502. PMID: 29580168; PMCID: PMC6150941.
37. Frost SJ, Mawad D, Hook J, Lauto A. Micro- and Nanostructured Biomaterials for Sutureless Tissue Repair. *Adv Healthc Mater*. 2016 Feb 18;5(4):401-14. doi: 10.1002/adhm.201500589. PMID: 26725593.
38. Tsybaliuk VI, Molotkovets VYu, Kvasha MS, Medvedev VV, Molotkovets KM, inventors. Romodanov Neurosurgery Institute, assignee. [A way to restore the spatial integrity of the injured peripheral nerve in mature male rats]. Patent of Ukraine 101497. 2015 September 10.
39. SAGES Manual on the Fundamental Use of Surgical Energy (FUSE). Sages Manual on the Fundamental Use of Surgical Energy (Fuse). 2012:1-266. doi: 10.7812/TPP/16-050. PMID: 28241913; PMCID: PMC5283782.
40. Madani A, Jones DB, Fuchshuber P, Robinson TN, Feldman LS. Fundamental Use of Surgical Energy™ (FUSE): a curriculum on surgical energy-based devices. *Surg Endosc*. 2014 Sep;28(9):2509-12. doi: 10.1007/s00464-014-3623-6. PMID: 24939162.
41. Wang K, Advincula AP. "Current thoughts" in electrosurgery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Jun;97(3):245-50. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.03.001. PMID: 17451712.
42. Massarweh NN, Cosgriff N, Slakey DP. Electrosurgery: history, principles, and current and future uses. *J Am Coll Surg*. 2006 Mar;202(3):520-30. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.017. PMID: 16500257.
43. Greenwood J Jr. Two point coagulation: a follow-up report of a new technic and instrument for electrocoagulation in neurosurgery. *Arch Phys Ther*. 1942 Sep;23(9):552-4. PMID: 12336540.
44. Malis LI. Electrosurgery and bipolar technology. *Neurosurgery*. 2006 Feb;58(1 Suppl):ONS1-12; discussion ONS1-12. doi: 10.1227/01.neu.0000204216.05933.19. PMID: 16479623.
45. Kennedy JS, Stranahan PL, Taylor KD, Chandler JG. High-burst-strength, feedback-controlled bipolar vessel sealing. *Surg Endosc*. 1998 Jun;12(6):876-8. doi: 10.1007/s004649900733. PMID: 9602010.
46. Song C, Tang B, Campbell PA, Cuschieri A. Thermal spread and heat absorbance differences between open and laparoscopic surgeries during energized dissections by electrosurgical instruments. *Surg Endosc*. 2009 Nov;23(11):2480-7. doi: 10.1007/s00464-009-0421-7. PMID: 19296174.
47. Wham RH, Buysse SP, Orszulak JH, inventors; Covidien AG, assignee. Vessel sealing system. United States patent US 7,364,577. 2008 Apr 29.
48. Okhunov Z, Yoon R, Lusch A, Spradling K, Suarez M, Kaler KS, Patel R, Hwang C, Osann K, Huang J, Lee T, Landman J. Evaluation and Comparison of Contemporary Energy-Based Surgical Vessel Sealing Devices. *J Endourol*. 2018 Apr;32(4):329-337. doi: 10.1089/end.2017.0596. PMID: 29463122; PMCID: PMC5909080.
49. Kramer EA, Rentschler ME. Energy-Based Tissue Fusion for Sutureless Closure: Applications, Mechanisms, and Potential for Functional Recovery. *Annu Rev Biomed Eng*. 2018 Jun 4;20:1-20. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044702. PMID: 29865874.
50. Molotkovets V, Tsybaliuk V, Chaikovskiy Y, Korsak A, Likhodiievskiy V. [Regenerative neuroma of injured peripheral nerve after immediate nerve stump's epineurium welding and partial hindlimb immobilization]. *World of Medicine and Biology*. 2017;13(62):152. Ukrainian. doi: 10.26724/2079-8334-2017-4-62-152-156.
51. Tsybaliuk VI, Molotkovets VY, Medvediev VV, Luzan BM, Turuk LS, Tatarchuk MM, Draguntsova NG. [Electroneuromyographic correlates of sciatic nerve function restoration after its resection and welded epineural coaptation in the experiment]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2017;(2):44-9. Ukrainian. doi: 10.25305/unj.104503.
52. Tsybaliuk VI, Molotkovets VYu, Medvediev VV, Luzan BM, Petriv TI. [Efficiency weld the damaged peripheral nerve rat according to estimates sciatic nerve functional index]. *Ukrainian Neurological Journal*. 2017;(2):63-8. Ukrainian.
53. Molotkovets VY. [Morphological changes of the nerve after restorative treatment using electric welding technology (experimental study)]. *Endovascular Neuroradiology*. 2019 Jun 13;27(1):91-8. Ukrainian. doi: 10.26683/2304-9359-2019-1(27)-91-98.
54. Tsybalyuk VI, Medvediev VV, Molotkovets VYu, Korsak AV, Chaykovskyy YuB. Restoration of the integrity of the transected peripheral nerve using a technology of electric welding under experimental conditions. *Neurophysiology*. 2020;52(1):38-49.
55. Dellon ES, Dellon AL. Functional assessment of neurologic impairment: track analysis in diabetic and compression neuropathies. *Plast Reconstr Surg*. 1991 Oct;88(4):686-94. doi: 10.1097/0006534-199110000-00020. PMID: 1896540.
56. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods*. 2001 Jul 15;108(1):1-9. doi: 10.1016/s0165-0270(01)00378-8. PMID: 11459612.
57. Tsybalyuk VI, Molotkovets VYu, Petriv TI, Medvediev VV, Luzan BM, inventors. Bogomolets National Medical University, assignee. [The device for the test "walking on the track"]. Patent of Ukraine 118157. 2017 Jul 25.
58. Tsybalyuk VI, Molotkovets VYu, Petriv TI, Medvediev VV, Luzan BM, inventors. Bogomolets National Medical University, assignee. [Method for determining the functional index of the sciatic nerve in rats]. Patent of Ukraine 118156. 2017 Jul 25.
59. Bain JR, Mackinnon SE, Hudson AR, Falk RE, Falk JA, Hunter DA, Makino A. Preliminary report of peripheral nerve allografting in primates immunosuppressed with cyclosporin A. *Transplant Proc*. 1989 Feb;21(1 Pt 3):3176-7. PMID: 2705277.
60. Carlton J, Goldberg N. Quantitating integrated muscle function following reinnervation. *Surg Forum*. 1986;37:611-614.
61. Goldberg SN, Gazelle GS, Halpern EF, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size. *Acad Radiol*. 1996 Mar;3(3):212-8. doi: 10.1016/s1076-6332(96)80443-0. PMID: 8796667.
62. Overgaard K, Nielsen OB, Flatman JA, Clausen T. Relations between excitability and contractility in rat soleus muscle: role of the Na⁺-K⁺ pump and Na⁺/K⁺ gradients. *J Physiol*. 1999 Jul 1;518(Pt 1):215-25. doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.0215r.x. PMID: 10373703; PMCID: PMC2269417.
63. Scaglioni G, Narici MV, Maffiuletti NA, Pensini M, Martin A. Effect of ageing on the electrical and mechanical properties of human soleus motor units activated by the H reflex and M wave. *J Physiol*. 2003 Apr 15;548(Pt 2):649-61. doi: 10.1113/jphysiol.2002.032763. PMID: 12588895; PMCID: PMC2342873.
64. Tan AM, Chakrabarty S, Kimura H, Martin JH. Selective corticospinal tract injury in the rat induces primary afferent fiber sprouting in the spinal cord and hyperreflexia. *J Neurosci*. 2012 Sep 12;32(37):12896-908. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6451-11.2012. PMID: 22973013; PMCID: PMC3499628.
65. Call JA, Warren GL, Verma M, Lowe DA. Acute failure of action potential conduction in mdx muscle reveals new mechanism of contraction-induced force loss. *J Physiol*. 2013 Aug 1;591(15):3765-76. doi: 10.1113/jphysiol.2013.254656. PMID: 23753524; PMCID: PMC3752456.
66. Liu J, Li S, Li X, Klein C, Rymer WZ, Zhou P. Suppression of stimulus artifact contaminating electrically evoked electromyography. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(2):381-9. doi: 10.3233/NRE-131045. PMID: 24419021; PMCID: PMC4000584.
67. Cattagni T, Lepers R, Maffiuletti NA. Effects of neuromuscular electrical stimulation on contralateral quadriceps function. *J Electromyogr Kinesiol*. 2018 Feb;38:111-118. doi: 10.1016/j.jelekin.2017.11.013. PMID: 29202270.
68. Kolomiitsev AK, Chaikovskii IuB, Tereshchenko TL. [Rapid method of silver nitrate impregnation of elements of the peripheral nervous system suitable for celloidin and paraffin sections]. *Arkh Anat Gistol Embriol*. 1981 Aug;81(8):93-6. Russian. PMID: 6172096.

69. Tsybaliuk VI, Chebotarivova LL, Tretyakova AI, Zhylinska HV. Electrophysiological methods of diagnostics in neurosurgery. Kyiv: Fakt; 2005. Ukrainian.
70. Noble J, Munro CA, Prasad VS, Midha R. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. *J Trauma*. 1998 Jul;45(1):116-22. doi: 10.1097/00005373-199807000-00025. PMID: 9680023.
71. Kubiak CA, Kung TA, Brown DL, Cederna PS, Kemp SWP. State-of-the-Art Techniques in Treating Peripheral Nerve Injury. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Mar;141(3):702-710. doi: 10.1097/PRS.0000000000004121. PMID: 29140901.
72. Jiang L, Jones S, Jia X. Stem Cell Transplantation for Peripheral Nerve Regeneration: Current Options and Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 5;18(1). pii: E94. doi: 10.3390/ijms18010094. PMID: 28067783; PMCID: PMC5297728.
73. Ukrainian Database of Medical and Statistical Information [Internet]. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2018. Ukrainian. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/news.html?id=242>
74. Alekseenko SN, Drobot EV. Disease Prevention. Moscow: Akademiya Yestestvoznaniya. 2015. Russian. <https://monographies.ru/en/book/view?id=524>
75. Life expectancy in Ukraine [Internet]. Wikipedia; 2020. Ukrainian. Available from: https://uk.wikipedia.org/wiki/Тривалість_життя_в_Україні
76. Vela FJ, Martínez-Chacón G, Ballestín A, Campos JL, Sánchez-Margallo FM, Abellán E. Animal models used to study direct peripheral nerve repair: a systematic review. *Neural Regen Res*. 2020 Mar;15(3):491-502. doi: 10.4103/1673-5374.266068. PMID: 31571661; PMCID: PMC6921335.
77. Bhatt NK, Mejias C, Kalogjeri D, Gale DC, Park AM, Paniello RC. Potassium titanyl phosphate laser welding following complete nerve transection. *Laryngoscope*. 2017 Jul;127(7):1525-1530. doi: 10.1002/lary.26383. PMID: 27859300.
78. Félix SP, Pereira Lopes FR, Marques SA, Martinez AM. Comparison between suture and fibrin glue on repair by direct coaptation or tubulization of injured mouse sciatic nerve. *Microsurgery*. 2013 Sep;33(6):468-77. doi: 10.1002/micr.22109. PMID: 23836677.
79. Menovsky T, Beek JF. Laser, fibrin glue, or suture repair of peripheral nerves: a comparative functional, histological, and morphometric study in the rat sciatic nerve. *J Neurosurg*. 2001 Oct;95(4):694-9. doi: 10.3171/jns.2001.95.4.0694. PMID: 11596965.
80. Martins RS, Siqueira MG, Silva CF, Godoy BO, Plese JP. Electrophysiologic assessment of regeneration in rat sciatic nerve repair using suture, fibrin glue or a combination of both techniques. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Sep;63(3A):601-4. doi: 10.1590/s0004-282x2005000400009. PMID: 16172708.
81. Leite APS, Pinto CG, Tibúrcio FC, Sartori AA, de Castro Rodrigues A, Barraviera B, Ferreira RS Junior, Filadelpho AL, Matheus SMM. Heterologous fibrin sealant potentiates axonal regeneration after peripheral nerve injury with reduction in the number of suture points. *Injury*. 2019 Apr;50(4):834-847. doi: 10.1016/j.injury.2019.03.027. PMID: 30922661.
82. Maciel FO, Viterbo F, Chinaque Lde F, Souza BM. Effect of electrical stimulation of the cranial tibial muscle after end-to-side neurotomy of the peroneal nerve in rats. *Acta Cir Bras*. 2013 Jan;28(1):39-47. doi: 10.1590/s0102-86502013000100007. PMID: 23338112.
83. Willand MP, Chiang CD, Zhang JJ, Kemp SW, Borschel GH, Gordon T. Daily Electrical Muscle Stimulation Enhances Functional Recovery Following Nerve Transection and Repair in Rats. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 Aug;29(7):690-700. doi: 10.1177/1545968314562117. PMID: 25505222.
84. Eren A, Atalar H, Seymen CM, Alpaslan Pınarlı F, Take Kaplanoglu G, Turanlı S. Sutureless approach with vein grafts and mesenchymal stem cells in primary nerve repair: Functional and immunohistological results. *Microsurgery*. 2018 Oct;38(7):780-789. doi: 10.1002/micr.30315. PMID: 29493008.
85. Waller A. Experiments on the Section of the Glosso-Pharyngeal and Hypoglossal Nerves of the Frog, and Observations of the Alterations Produced Thereby in the Structure of Their Primitive Fibres. *Edinb Med Surg J*. 1851 Oct 1;76(189):369-376. PMID: 30332247; PMCID: PMC5929074.
86. Vargas ME, Barres BA. Why is Wallerian degeneration in the CNS so slow? *Annu Rev Neurosci*. 2007;30:153-79. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094354. PMID: 17506644.
87. Doron-Mandel E, Fainzilber M, Terenzio M. Growth control mechanisms in neuronal regeneration. *FEBS Lett*. 2015 Jun 22;589(14):1669-77. doi: 10.1016/j.febslet.2015.04.046. PMID: 25937120.
88. Chang B, Quan Q, Lu S, Wang Y, Peng J. Molecular mechanisms in the initiation phase of Wallerian degeneration. *Eur J Neurosci*. 2016 Aug;44(4):2040-8. doi: 10.1111/ejn.13250. PMID: 27062141.
89. Geden MJ, Deshmukh M. Axon degeneration: context defines distinct pathways. *Curr Opin Neurobiol*. 2016 Aug;39:108-15. doi: 10.1016/j.conb.2016.05.002. PMID: 27197022; PMCID: PMC4987202.
90. Girouard MP, Bueno M, Julian V, Drake S, Byrne AB, Fournier AE. The Molecular Interplay between Axon Degeneration and Regeneration. *Dev Neurobiol*. 2018 Oct;78(10):978-990. doi: 10.1002/dneu.22627. Review. PMID: 30022605.
91. Sasaki Y. Metabolic aspects of neuronal degeneration: From a NAD(+) point of view. *Neurosci Res*. 2019 Feb; 139:9-20. doi:10.1016/j.neures.2018.07.001. PMID: 30006197; PMCID: PMC6674977.
92. DeFrancesco-Lisowitz A, Lindborg JA, Niemi JP, Zigmond RE. The neuroimmunology of degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. *Neuroscience*. 2015 Aug 27;302:174-203. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.027. PMID: 25242643; PMCID: PMC4366367.
93. Chen P, Piao X, Bonaldo P. Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve injury. *Acta Neuropathol*. 2015 Nov;130(5):605-18. doi: 10.1007/s00401-015-1482-4. PMID: 26419777.
94. Liu P, Peng J, Han GH, Ding X, Wei S, Gao G, Huang K, Chang F, Wang Y. Role of macrophages in peripheral nerve injury and repair. *Neural Regen Res*. 2019 Aug;14(8):1335-1342. doi: 10.4103/1673-5374.253510. PMID: 30964051; PMCID: PMC6524518.
95. Zigmond RE, Echevarria FD. Macrophage biology in the peripheral nervous system after injury. *Prog Neurobiol*. 2019 Feb;173:102-121. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.001. PMID: 30579784; PMCID: PMC6340791.
96. Benarroch EE. Acquired axonal degeneration and regeneration: Recent insights and clinical correlations. *Neurology*. 2015 May 19;84(20):2076-85. doi: 10.1212/WNL.0000000000001601. PMID: 25904690.
97. Fawcett JW, Verhaagen J. Intrinsic Determinants of Axon Regeneration. *Dev Neurobiol*. 2018 Oct;78(10):890-897. doi: 10.1002/dneu.22637. PMID: 30345655.
98. Petrova V, Eva R. The Virtuous Cycle of Axon Growth: Axonal Transport of Growth-Promoting Machinery as an Intrinsic Determinant of Axon Regeneration. *Dev Neurobiol*. 2018 Oct;78(10):898-925. doi: 10.1002/dneu.22608. PMID: 29989351.
99. Wong KM, Babetto E, Beirowski B. Axon degeneration: make the Schwann cell great again. *Neural Regen Res*. 2017 Apr;12(4):518-524. doi: 10.4103/1673-5374.205000. PMID: 28553320; PMCID: PMC5436338.
100. Pellegatta M, Taveggia C. The Complex Work of Proteases and Secretases in Wallerian Degeneration: Beyond Neuregulin-1. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019;13. doi: 10.3389/fncel.2019.00093. PMID: 30949030; PMCID: PMC6436609.
101. Jessen KR, Mirsky R. The Success and Failure of the Schwann Cell Response to Nerve Injury. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019;13. doi: 10.3389/fncel.2019.00033. PMID: 30804758; PMCID: PMC6378273.
102. Cattin AL, Lloyd AC. The multicellular complexity of peripheral nerve regeneration. *Curr Opin Neurobiol*. 2016 Aug;39:38-46. doi: 10.1016/j.conb.2016.04.005. PMID: 27128880.
103. Frew JW. Performing surgery with a single electron: electrosurgery and quantum mechanics. *Anz Journal of Surgery*. 2009;79(10):680-2. doi: 10.1111/j.1445-2197.2009.05051.x PMID: 19878159.
104. Lazarenko VA, Privalova IL, Lipatov VA, Zatolokina MA, Gamazinov IN, Proskurina IV. [Morphological criteria for traumatic injury of the sedimal nerve and environmental its tissues in experimental research on laboratory rats (review of literature)]. *Innova*. 2016;(4(5)):34-39. Russian. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35550937>
105. Paton BE. Welding and related technologies for medical applications. *The Paton Welding Journal*. 2008;(11):11-19. <https://patonpublishinghouse.com/tpwj/pdf/2008/tpwj200811all.pdf>
106. Ruch DS, Smith AM. Articulating external fixation to overcome nerve gaps in lower extremity trauma. *J Orthop Trauma*. 2003 Apr;17(4):290-4. doi: 10.1097/00005131-200304000-00008. PMID: 12679690.

107. Bai L, Wang TB, Wang X, Zhang WW, Xu JH, Cai XM, Zhou DY, Cai LB, Pan JD, Tian MT, Chen H, Zhang DY, Fu ZG, Zhang PX, Jiang BG. Use of nerve elongator to repair short-distance peripheral nerve defects: a prospective randomized study. *Neural Regen Res.* 2015 Jan;10(1):79-83. doi: 10.4103/1673-5374.150710. PMID: 25788924; PMCID: PMC4357122.
108. Socolovsky M, Bataglia D, Barousse R, Robla-Costales J. Use of ultrasound and targeted physiotherapy in the management of a nerve suture performed under joint flexion. *Acta Neurochirurgica.* 2018;160(8):1597-601. doi: 10.1007/s00701-018-3578-9. PMID: 29948301.
109. Revol M, Servant JM, Banzet P. [Technic of suturing a peripheral nerve]. *J Chir (Paris).* 1988 Jan;125(1):48-51. French. PMID: 3280576.
110. Kontogeorgakos VA, Mavrogenis AF, Megaloikononimos PD, Panagopoulos GN, Koutalos A, Vekris MD. Bifid median nerve complete transection at the wrist. Journal of long-term effects of medical implants. 2016;26(4). doi: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2017018216. PMID: 29199622.
111. Tirelli G, Camilot D, Bonini P, Del Piero GC, Biasotto M, Quatela E. Harmonic Scalpel and Electrothermal Bipolar Vessel Sealing System in Head and Neck Surgery: A Prospective Study on Tissue Heating and Histological Damage on Nerves. *Annals of Otolaryngology and Laryngology.* 2015;124(11):852-8. doi: 10.1177/0003489415588556. PMID: 26077393.
112. Landman J, Kerbl K, Rehman J, Andreoni C, Humphrey PA, Collyer W, Olweny E, Sundaram C, Clayman RV. Evaluation of a vessel sealing system, bipolar electrosurgery, harmonic scalpel, titanium clips, endoscopic gastrointestinal anastomosis vascular staples and sutures for arterial and venous ligation in a porcine model. *J Urol.* 2003 Feb;169(2):697-700. doi: 10.1097/01.ju.0000045160.87700.32. PMID: 12544345.
113. Lachanas VA, Hajjiannou JK, Karatzias GT, Filios D, Koutsias S, Mourgelas C. Comparison of LigaSure vessel sealing system, harmonic scalpel, and cold knife tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Sep;137(3):385-9. doi: 10.1016/j.otohns.2007.05.012. PMID: 17765762.
114. Manouras A, Markogiannakis HE, Kekis PB, Lagoudianakis EE, Fleming B. Novel hemostatic devices in thyroid surgery: electrothermal bipolar vessel sealing system and harmonic scalpel. *Expert Review of Medical Devices.* 2008;5(4):447-66. doi: 10.1586/17434440.5.4.447. PMID: 18573045.
115. Zhang L, Li N, Yang X, Chen J. A meta-analysis comparing the outcomes of LigaSure Small Jaw versus clamp-and-tie technique or Harmonic Focus Scalpel in thyroidectomy. *Medicine.* 2017;96(11). doi: 10.1097/MD.00000000000006141. PMID: 28296728; PMCID: PMC5369883.
116. Bangash A, Khan N, Azeem I, Sadiq M. Technique of clamp-tie thyroidectomy versus Harmonic focus R. Is there a need for technology? *Journal of the Scientific Society.* 2014;41(1):10. doi: 10.4103/0974-5009.126704.
117. Navarro X, Udina E. Methods and protocols in peripheral nerve regeneration experimental research: part iii-electrophysiological evaluation. *Essays on Peripheral Nerve Repair and Regeneration.* 2009;87:105-26. doi: 10.1016/S0074-7742(09)87006-2. PMID: 19682635.
118. Angius D, Wang H, Spinner RJ, Gutierrez-Cotto Y, Yaszemski MJ, Windebank AJ. A systematic review of animal models used to study nerve regeneration in tissue-engineered scaffolds. *Biomaterials.* 2012;33(32):8034-9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.07.056. PMID: 22889485; PMCID: PMC3472515.
119. Geuna S. The sciatic nerve injury model in pre-clinical research. *Journal of Neuroscience Methods.* 2015;243:39-46. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.01.021. PMID: 25629799.
120. Kemp SWP, Cederna PS, Midha R. Comparative outcome measures in peripheral regeneration studies. *Experimental Neurology.* 2017;287:348-57. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.04.011. PMID: 27094121.
121. Rigoni M, Montecucco C. Animal models for studying motor axon terminal paralysis and recovery. *Journal of Neurochemistry.* 2017;142:122-9. doi: 10.1111/jnc.13956. PMID: 28326543.
122. Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, Hunter DA. A primate model for chronic nerve compression. *J Reconstr Microsurg.* 1985 Jan;1(3):185-95. doi: 10.1055/s-2007-1007073. PMID: 4057158.
123. Dellon AL, Mackinnon SE. Sciatic nerve regeneration in the rat. Validity of walking track assessment in the presence of chronic contractures. *Microsurgery.* 1989;10(3):220-5. doi: 10.1002/micr.1920100316. PMID: 2796718.
124. Ganguly A, McEwen C, Troy EL, Colburn RW, Caggiano AO, Schallert TJ, et al. Recovery of sensorimotor function following sciatic nerve injury across multiple rat strains. *Journal of Neuroscience Methods.* 2017;275:25-32. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.10.018. PMID: 27984099.
125. Gutmann E. Factors affecting recovery of motor function after nerve lesions. *J Neurol Psychiatry.* 1942 Jul;5(3-4):81-95. PMID: 21611404; PMCID: PMC1089897.
126. de Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol.* 1982 Sep;77(3):634-43. doi: 10.1016/0014-4886(82)90234-5. PMID: 7117467.
127. de Medinaceli L, DeRenzo E, Wyatt RJ. Rat sciatic functional index data management system with digitized input. *Comput Biomed Res.* 1984 Apr;17(2):185-92. doi: 10.1016/0010-4809(84)90031-4. PMID: 6327185.
128. Mendonça AC, Barbieri CH, Mazzer N. Directly applied low intensity direct electric current enhances peripheral nerve regeneration in rats. *J Neurosci Methods.* 2003 Oct 30;129(2):183-90. doi: 10.1016/s0165-0270(03)00207-3. PMID: 14511820.
129. Raso VV, Barbieri CH, Mazzer N, Fasan VS. Can therapeutic ultrasound influence the regeneration of peripheral nerves? *J Neurosci Methods.* 2005 Mar 30;142(2):185-92. doi: 10.1016/j.jneumeth.2004.08.016. PMID: 15698658.
130. Monte-Raso VV, Barbieri CH, Mazzer N, Yamasita AC, Barbieri G. Is the Sciatic Functional Index always reliable and reproducible? *Journal of Neuroscience Methods.* 2008;170(2):255-61. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.01.022. PMID: 18325595.
131. Dinh P, Hazel A, Palispis W, Suryadevara S, Gupta R. Functional assessment after sciatic nerve injury in a rat model. *Microsurgery.* 2009;29(8):644-9. doi: 10.1002/micr.20685. PMID: 19653327.
132. Schiaveto de Souza A, da Silva CA, Del Bel EA. Methodological evaluation to analyze functional recovery after sciatic nerve injury. *J Neurotrauma.* 2004 May;21(5):627-35. doi: 10.1089/089771504774129955. PMID: 15165370.
133. Wall PD, Devor M, Inbal R, Scadding JW, Schonfeld D, Seltzer Z, Tomkiewicz MM. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. *Pain.* 1979 Oct;7(2):103-11. doi: 10.1016/0304-3959(79)90002-2. PMID: 574931.
134. Coderre TJ, Grimes RW, Melzack R. Autotomy following sciatic and saphenous nerve sections - sparing of the medial toes after treatment of the sciatic-nerve with capsaicin. *Experimental Neurology.* 1986;91(2):355-65. DOI: 10.1016/0014-4886(86)90075-0. PMID: 3943579.