

Ukr Neurosurg J. 2021;27(3):33-53
doi: 10.25305/unj.234154

Модель висічення бічного половинного фрагмента спинного мозку на нижньогрудному рівні для потреб відновної нейрохірургії і нейротрансплантології

Медведев В.В.^{1,2}, Абдалла І.М.¹, Драгунцова Н.Г.³, Савосько С.І.⁴, Васлович В.В.⁵, Цимбалюк В.І.^{1,6}, Войтенко Н.В.²

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

² Відділ сенсорної сигналізації, Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, Київ, Україна

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

⁴ Кафедра гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

⁵ Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁶ Відділ відновлювальної та функціональної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 10.06.2021
Прийнята до публікації 17.08.2021

Адреса для листування:

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

Мета: апробувати модель висічення бічного половинного фрагмента спинного мозку молодого щура.

Матеріали і методи. Тварини: щури-самці (вік – близько 1 міс, маса тіла – близько 50 г, інbredні похідні лінії Wistar). Експериментальні групи: бічний половинний перетин (sectio) спинного мозку на рівні сегментів T12–T13 (Sect; n=11), висічення (excisio) бічного половинного фрагмента спинного мозку довжиною близько 1 мм на аналогічному рівні (Exc; n=8). Оцінку показника рухової функції (ПФ) та спастичності (ПС) задньої паретичної кінцівки проводили із застосуванням відповідно шкал Basso–Beattie–Bresnahan (BBB) і Ashworth у наших технічних модифікаціях. Критерії невключення: ПФ задньої іпсилатеральної кінцівки через 1 тиждень після травми >9 балів за шкалою BBB і/або ПФ задньої контралатеральної кінцівки протягом тривалого періоду спостереження ≤14 балів за шкалою BBB (загалом 2 тварини групи Sect і 3 – групи Exc). Асимптотичні відмінності термінів тестування між підгрупами і групами виявлено протягом перших 3 тижнів спостереження, у виняткових випадках використано інтерполяційне відтворення індивідуальних значень ПФ і ПС. Загальна тривалість спостереження складала 5 міс. Статистичний аналіз проведено з використанням U-тесту Манна-Уїтні, тесту Вілкоксона і тесту рангової кореляції Спірмена. Для патоморфологічного дослідження застосовано метод імпрегнації сріблом поздовжніх зрізів спинного мозку тварин групи Exc через 5 міс після моделювання травми.

Результати. Через 1 тиждень після травми ПФ у групі Sect становив (5,9±1,1) бала за шкалою BBB, статистично значущий приріст ПФ тривав перші 3 тижні (p<0,05, тест Вілкоксона), фактичний максимум ПФ у групі становив (10,1±1,1) бала BBB, значення ПФ наприкінці експерименту – (9,5±1,0) бала. У групі Exc через 1 тиждень після травми ПФ становив (0,9±0,5) бала за шкалою BBB, протягом наступного тижня – досягав фактичного максимуму ((1,9±0,7) бала), до кінця 5-го місяця істотно зменшувався (до (0,8±0,3) бала, p<0,05, тест Вілкоксона). Через 1 тиждень після травми значення ПС у групі Sect становило (0,3±0,1) бала за шкалою Ashworth, у групі Exc – (0,7±0,1) бала. Статистично значуще збільшення ПС у групі Sect відзначали протягом 2-го тижня і 2-го місяця, у групі Exc – протягом 2-го та 6-го тижня, а також 3-го і 5-го місяця (p<0,05, тест Вілкоксона). Кінцеве та водночас максимальне значення ПС у групі Sect становило (0,8±0,2) бала за шкалою Ashworth, у групі Exc – (3,6±0,3) бала. Для обох груп характерна відсутність кореляції між середнім значенням ПФ і величиною терміну спостереження, статистично значуща додатна кореляція між середнім значенням ПС та величиною терміну спостереження (p<0,05, тест рангової кореляції Спірмена), а також відсутність кореляції між середніми значеннями ПФ і ПС упродовж усього експерименту. Статистично значущу від'ємну кореляцію (p<0,05, тест рангової кореляції Спірмена) між індивідуальними значеннями ПФ і ПС виявлено через 1 та 4 тижні, 3 і 5 міс після травми для групи Sect, через 5, 7, 8 тижні, 3 і 4 міс – для групи Exc. У всі терміни спостереження різниця за середніми значеннями як ПФ, так і ПС, в обох групах була статистично значущою (p<0,05, U-тест Манна-Уїтні).

Висновки. Досліджена модель спінальної травми у молодих тварин є засобом вибору для апробації солідних нейротрансплантаційних засобів відновного лікування спінальної травми. Інтерпретацію даних, отриманих за допомогою шкали BBB на моделях бічного половинного ушкодження спинного мозку, слід здійснювати з обережністю, а методологія верифікації спастичності після експериментальної травми спинного мозку потребує істотного вдосконалення. Оптимальними термінами моніторингу ПФ і ПС після бічного половинного ушкодження спинного мозку рекомендуємо вважати 7, 14 діб, 1, 2, 3, 4, 5, 6 та 7 міс.

Ключові слова: бічний половинний перетин спинного мозку; висічення бічного половинного фрагмента спинного мозку; автогенне відновлення рухової функції; післятравматична спастичність



Вступ

Травма спинного мозку (ТСМ) за багатьма показниками – знаковий вид ушкодження нервової системи з високою летальністю, частою інвалідизацією, скороченням тривалості життя і погіршенням його якості [1–5]. Розрахункова глобальна захворюваність для ТСМ, за епідеміологічними даними 2016 р., становила близько 1 млн випадків зі стандартизованим за віком відносним показником у 13 випадках на 100 тис. населення, а розрахункова глобальна поширеність для цього виду травми у той же період складала близько 27 млн осіб [6]. ТСМ виникає частіше у чоловіків, найбільша вікова група – особи до 30 років [7], основні причини – дорожньо-транспортна пригода і падіння [7,8]. Ускладнення ТСМ істотно збільшують щорічні витрати, пов'язані із лікуванням та доглядом за спінальними пацієнтами [9,10]. Найвідоміші з них – спастичність [11–14], хронічний біль [15,16], розлади вегетативної регуляції [17,18] і пов'язані з цим порушення функції серцево-судинної [19], травної [20], сечової [21,22] та статевих систем [23, 24], а також, імовірно, афективні [25–28] і когнітивні розлади [29–33].

Причиною клінічної симптоматики при ТСМ слід вважати загибель мотонейронів на рівні травми та виключення низхідної супраспінальної іннервації рухових і вегетативних еферентних нейронів, розташованих нижче за рівень травми. Отже, у випадку локалізації вогнища травми за межами шийного чи попереково-крижового потовщень спинного мозку першочерговим завданням відновного лікування є реставрація довгих супраспінальних проєкцій на нейрони, позбавлені низхідних синаптичних впливів. Вирішення цього завдання пов'язують із розвитком нейроінженерної технології [34–41], зокрема із розробкою тканинних ріштувань, або матриксів [36,37,39,40,42], котрі можна було б імплантувати в зону травматичного чи спеціального хірургічного дефекту, наприклад, після видалення рубця спинного мозку. Припускають, що імплантація матриксів, асоційованих зі стовбуровими чи прогеніторними клітинами певного фенотипу, супроводжуватиметься кращими клінічними результатами [35,37]. Додатково мотивують розробку нейроінженерних засобів відновлення супраспінальних проєкцій на нейронні мережі травмованого спинного мозку такі факти: існування довільної крокової локомоції у кішки корелює зі збереженням лише 10% поперечного перерізу білої речовини, у мавпи задовільне відновлення функції задніх кінцівок спостерігають при збереженні 25% поперечного перерізу спинного мозку, у людини – <50% [43].

Обмежена самовільна функціональна регенерація спинного мозку є добре відомим клінічним фактом [44,45]. Так, близько 20% спінальних хворих категорії AIS-A (American Spinal Injury Association Impairment Scale grade A) протягом першого року після травми переходять в іншу клінічну категорію: 10–17% – у AIS-B, 4–7% – у AIS-C, 2–4% – у AIS-D [44]. За іншими даними [46], 4–10% пацієнтів категорії AIS-A у строки >1 міс після травми переходять у категорію AIS-B. Таке автогенне відновлення з очевидних причин не можна вичерпно пояснити регресом спінального шоку. Найімовірніше, воно забезпечується пере-

лаштуванням топології нейронних мереж рухової системи головного [47–54] і спинного [47,48,52,54–56] мозку, зокрема за участю пропріоспінальних нейронів [54,57]. Цей процес залежить від багатьох чинників, наприклад, від механізму травмування спинного мозку, ступеня первинного збереження його речовини, рівня ушкодження та віку пацієнта.

Парадоксально, але явище самовільної регенерації спинного мозку, окрім очевидного позитивного, має негативне значення. Саме через його наявність у нижчих ссавців розробка задовільної моделі ТСМ, котра б при відтворенні будь-якими дослідницькими групами давала аналогічний рівень неврологічного дефіциту за низької летальності та змогу оцінити ефективність засобів відновного лікування, є актуальною проблемою експериментальної нейрохірургії [58]. Наприклад, найближчі до клінічних умов моделі забиття чи компресії спинного мозку [58] можна використовувати лише для апробації рідинних засобів, наприклад, клітинних суспензій. Крім того, через істотне автогенне відновлення спинного мозку щура [59] одноманітності неврологічного дефіциту в експериментальних групах за такої травми можна досягти збільшенням її тяжкості [60], що неминуче вплине на летальність і страждання експериментальних тварин та вимагатиме якісного ветеринарного догляду. Модель повного перетину – досить проста у виконанні [58], характеризується високою відтворюваністю, однотипним неврологічним дефіцитом та мізерним автогенним відновленням рухової функції (див., наприклад, [61]). Цим вона найкомпліментарніша дослідженням ефективності солідних нейротрансплантаційних засобів відновного лікування ТСМ [58]. Однак її застосування критично залежить від наявності складного ветеринарного супроводу тварин. У цьому сенсі модель бічного половинного перетину видається компромісним варіантом експериментальної ТСМ. Проте її недоліком є значне автогенне відновлення спинного мозку щура [62–66], що поряд з іншими труднощами (просторова прецизійність, делікатність виконання і принципова неможливість інтраопераційної оцінки точності половинного перетину) перетворює модель із прийнятної у проблематичну.

Про доцільність пошуку моделі ТСМ, оптимальної для апробації відновних нейротрансплантаційних втручань, свідчить незадовільна клінічна трансляція обладдйливих результатів, отриманих експериментально [48,58,67]. У зв'язку з цим, деякі автори вказують на необхідність стандартизації протоколів таких експериментальних досліджень [67–70].

З огляду на поширене переконання про залежність регенеративного потенціалу нервової системи від віку організму [71–76], нами досліджено особливості автогенного відновлення рухової функції у молодого щура після бічного половинного перетину і висічення бічного половинного фрагмента спинного мозку на нижньогрудному рівні. Отримані дані дають підставу запропонувати модель ТСМ, оптимальну для апробації солідних нейротрансплантаційних засобів відновлення травмованого спинного мозку.

Мета: апробувати модель висічення бічного половинного фрагмента спинного мозку молодого щура.

Матеріали і методи

Експериментальні тварини. Дослідження виконано на білих безпородних щурах (інбредні похідні лінії Wistar) віварію Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України віком близько 1 міс з масою тіла близько 50 г. Тварин утримували за температури 18–22° С за природного циркадного світлового циклу, зі збалансованим харчуванням комбінованим кормом *ad libitum* у приміщенні з перманентним вентиляванням.

Етичний регламент. Під час виконання роботи дотримувалися правил біоетики та гуманного поводження з тваринами, регламентованими Директивою Ради ЄС 86/609/ЄЕС «Про наближення законів, підзаконних та адміністративних положень держав-членів про захист тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (1986), Європейською Конвенцією про захист хребетних тварин, котрих використовують для експериментальних та наукових цілей (1986), і Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). Дизайн дослідження розглянуто на предмет відповідності актуальним вимогам біоетики і схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (протокол № 114 від 10.10.2018 р.).

Експериментальні групи і загальний дизайн дослідження. Під час дослідження сформовано дві експериментальні групи: група *Sect* (*sectio*) – бічний половинний перетин спинного мозку в нижньогрудному відділі ($n=11$), група *Exc* (*excisio*) – висічення бічного половинного фрагмента спинного мозку в нижньогрудному відділі довжиною близько 1 мм ($n=8$).

Моделювання травми. У тварин групи *Sect* відтворено модель лівобічного половинного перетину спинного мозку в нижньогрудному відділі (**Рис. 1**). Оперативні втручання здійснювали за загального знеболювання, якого досягали внутрішньоочеревинним введенням суміші розчинів ксилазину («*Biowet*», Польща; близько 15 мг/кг маси тіла) і кетаміну («*Фармак*», Україна; близько 70 мг/кг маси тіла), з дотриманням м'якого асептичного регламенту та у більшості випадків – за умови підігрівання операційного

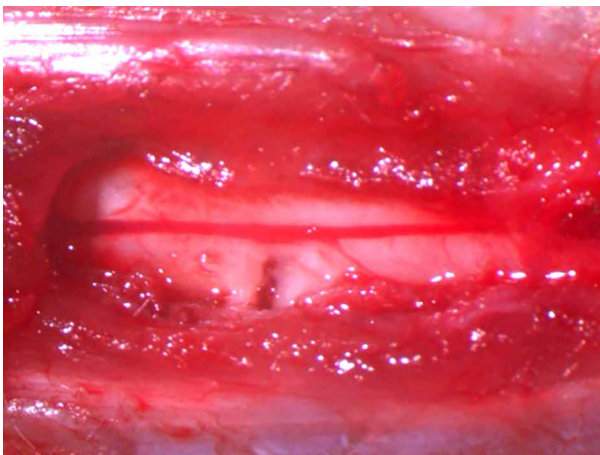


Рис. 1. Вигляд зони лівобічного перетину половини спинного мозку в нижньогрудному відділі у тварини з біометричними показниками, характерними для тварин обох експериментальних груп, відразу після передозування наркотичних засобів

столика. У цьому та попередніх дослідженнях ([77–85] тощо) для вибору зони моделювання травми використовували пальпаторне визначення каудального краю грудної клітки глибоко анестезованої тварини в місці її фіксації до хребта. З огляду на теоретично меншу осифікацію, більшу гнучкість і рухливість останніх пар ребер (*costae fluctuantes*) у гризунів [86,87], особливо у молодих особин, місце зупинки пальців хірурга при виявленні ригідної вершини кута між грудною кліткою та хребтом може розташовуватися вище за середину хребця T13. Ця обставина, поряд з відсутністю спеціальної візуалізації шийкових частин ребер і місць їх фіксації до хребта та рентгенологічного контролю дає змогу локалізувати ділянку ламінектомії приблизно, найімовірніше – на рівні хребців T11–T12, тобто з урахуванням приблизних скелетотопічних даних [88,89], скоригованих на вік тварини [90,91], – на рівні сегментів спинного мозку T12–T13. Після лінійного розтину грубо поголеної та обробленої антисептиком шкіри на рівні T9–L2 хребців і скелетування задньої поверхні хребта міждужковий простір перфорували притупленим списоподібним сталевим стрижнем. Обмежену праворуч ламінектомію здійснювали зігнутих по ребру москітоподібним затискачем. Визначення стану твердої мозкової оболони у межах кісткового вікна і вивільнення спинного мозку від прилеглих нервових стовбурів перед моделюванням ТСМ не здійснювали. Голкою інсулінового шприца у вентральному напрямку наскрізь проколювали спинний мозок якомога ближче до лівого краю задньої серединної артерії [92], прагнучи витримати перпендикулярне розташування голки до дорзальної поверхні спинного мозку. У рану спинного мозку заводили одну з бранш офтальмологічних ножиць, другою браншою охоплювали ліву половину поперечника спинного мозку разом зі стовбурами нервових корінців та перетинали її у декілька прийомів. У ділянку перетину занурювали зведені бранші скривленого по ребру офтальмологічного пінцета і, впираючись робочим кінцем у передню поверхню каналу хребта, проходили по його внутрішній поверхні у напрямку від серединної лінії до краю відлому кореня дужки, завдяки чому зменшували ймовірність неповного перетину латерального ділянок білої речовини спинного мозку та травмували стовбури передніх корінців, що часто супроводжувалося синхронними руховими відповідями. Використання спеціального хірургічного засобу контролю повноти перетину описано також іншими авторами [61].

У тварин групи *Exc* відтворено модель висічення бічного половинного фрагмента спинного мозку ліворуч у нижньогрудному відділі (**Рис. 2**). Як і у попередній моделі, після виконання обмеженої праворуч ламінектомії у глибоко анестезованих тварин без спеціального визначення стану твердої мозкової оболони та вивільнення спинного мозку від прилеглих нервових стовбурів за допомогою голки інсулінового шприца наскрізь у вентральному напрямку проколювали спинний мозок якомога ближче до лівого краю задньої серединної артерії [92]. Аналогічним чином виконували наскрізні проколи на 0,5 мм ростральніше і каудальніше. У кожен два сусідні проколи вводили по одній бранші розкритих офтальмологічних ножиць та у декілька прийомів формували поздовжній парамедіанний розтин спинного мозку на відрізок завдовжки близько 1 мм. У ростральний і каудальний кінець (послідовність спеціально не контролювали) сформованої таким чином рани спинного мозку заводили одну

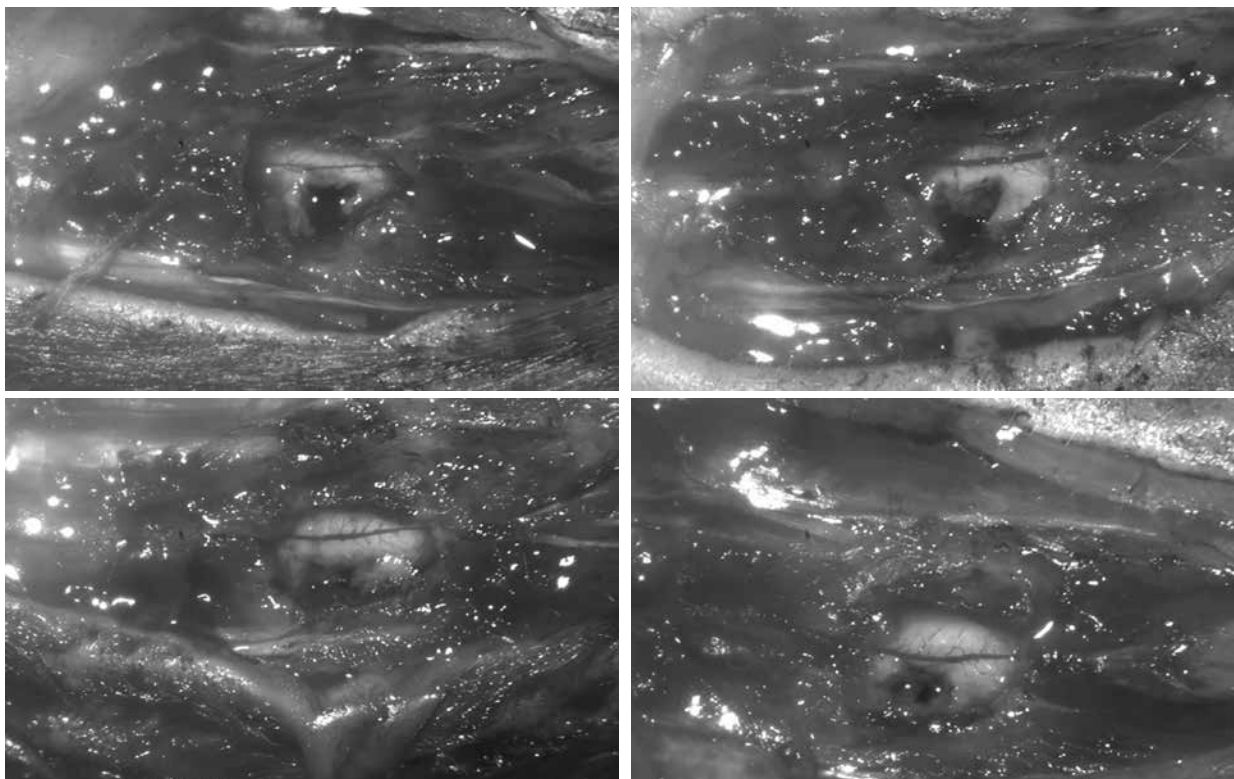


Рис. 2. Найхарактерніші інтраопераційні спостереження після висічення бічного половинного фрагмента спинного мозку в нижньогрудному відділі (група Ехс)

з бранш офтальмологічних ножиць, другою браншою охоплювали ліву половину поперечника спинного мозку разом зі стовбурами нервових корінців та перетинали її у декілька прийомів. Речовину спинного мозку у межах сформованого фрагмента видаляли скривленим і прямим офтальмологічними пінцетами під змінюваним (за потреби) збільшенням операційного мікроскопа протягом 20–30 хв. У деяких випадках видаляли візуально нежиттєздатні фрагменти торців речовини спинного мозку. Досить часто росто-каудальний розмір рани дещо перевищував поперечний.

У тварин обох груп після самовільної зупинки кровотечі та туалету рани спинного мозку вікно доступу в канал хребта прикривали спеціально вилученим у зоні доступу фрагментом підшкірної сполучної клітковини, м'які тканини і шкіру зашивали двома рядами вузлових швів. Ділянку рани обробляли розчином повідон-йоду (EGIS, Угорщина). З огляду на організацію лише м'якого асептичного регламенту під час оперативних втручань для профілактики інфекційних ускладнень у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 («Київмедпрепарат», Україна) у дозі близько 0,5 млн ОД/кг живої маси. Для протизапальної та протинабрякової терапії застосовували внутрішньоочеревинне введення розчину дексаметазону («KRKA», Словенія) у дозі близько 5 мг/кг живої маси. Після операції до повного прокидання тварин утримували за збільшеної температури повітря. З метою профілактики офтальмологічних ускладнень у більшості випадків зовнішню частину очного яблука після операції крапельно зволожували фізіологічним розчином. У подальшому тварин утримували у спеціальних пластикових клітках із зовнішнім розміром дна 40×30 см і зовнішньою висотою близько 16 см

(розмір верхньої площини клітки – близько 50×36 см) з горизонтальною накривною решіткою по 3 особини (підгрупа групи Sect, n=6, 2 клітки) або індивідуально (решта тварин обох груп) у клітках аналогічної конструкції із зовнішнім розміром дна близько 38×22 см і зовнішньою висотою близько 16 см (розмір верхньої площини клітки – близько 43×28 см; у статті [93] наведено помилковий розмір цих кліток).

Дослідження рухової функції паретичної кінцівки. Показник функції (ПФ) задньої інспіраторної щодо зони травми кінцівки визначали згідно зі шкалою, запропонованою D.M. Basso, M.S. Beattie та J.C. Bresnahan (BBB) [59] (Табл. 1), у власній технічній модифікації, під час спостереження за руховою активністю тварини на горизонтальній відкритій твердій поверхні нерегламентованої форми, площі, розміру (достатнього для дослідження тривалої односпрямованої крокової локомоції), гладкості, без відеофіксації, реєстрації добового часу і тривалості дослідження кожної тварини.

З метою деталізації динаміки відновного процесу визначали абсолютний тижневий приріст, або швидкість зміни ПФ ($V_{\text{пф}}$):

$$\{V_{\text{пф}}\}_n = \frac{\text{ПФ}_n - \text{ПФ}_{n-1}}{k}$$

де n – порядковий номер спостереження у межах стандартизованої часової шкали відображення результатів (див. далі); k – кількість тижнів в оцінюваному часовому інтервалі (умовно приймали, що 3 міс відповідають 12 тиж, 4 міс – 16 тиж, 5 міс – 20 тиж). З огляду на близькі до нуля значення $V_{\text{пф}}$ у ці терміни спостереження, таке спрощення, найімовірніше, не впливало на вірогідність отриманих результатів.

Таблиця 1. Шкала оцінки рухової активності задніх кінцівок щура після травми спинного мозку, запропонована D.M. Basso, M.S. Beattie та J.C. Bresnahan (виправлений варіант перекладу з нашими коментарями)

Бал	Провідні ознаки рухової активності задніх кінцівок (задньої кінцівки) під час односпрямованої крокової локомоції
0	Видима рухова активність задньої кінцівки відсутня
1	Слабкі рухи в 1-2 суглобах задньої кінцівки
2	Поширені рухи в одному суглобі задньої кінцівки АБО поширені рухи в одному суглобі і слабкі рухи у ще одному суглобі задньої кінцівки
3	Поширені рухи в двох суглобах задньої кінцівки
4	Слабкі рухи в усіх трьох суглобах задньої кінцівки
5	Слабкі рухи в двох і поширені – у третьому суглобі задньої кінцівки
6	Поширені рухи в двох і слабкі – у третьому суглобі задньої кінцівки
7	Поширені рухи в усіх трьох суглобах задньої кінцівки <i>Коментар:</i> наступний рівень показника (8 балів) також констатує поширені рухи у трьох суглобах, але організовані в квазікроковій синергії. Отже, при значеннях <8 балів ми виявляли рухливість у суглобах у будь-яких просторово-позиційних умовах, наприклад, у надп'яtkово-гомільковому суглобі амплітуду рухів часто оцінювали при піднятті тварини за хвіст
8	«Sweeping» - «підмітальні» (як варіант смислового перекладу – «загірбальні») трисуглобові рухи задньою кінцівкою без підтримання маси тіла (підшва може контактувати з поверхнею руху, а може і ні, наявна асиметрія позиціонування на поверхні руху - «animal is usually sidelaying») АБО крокові синергії задньої кінцівки підшою вниз (плантарна установка), але без підтримання маси тіла <i>Коментар:</i> зазвичай ми використовували візуальну ідентифікацію відриву черевця на тазовому рівні (тобто відповідного заднього квадранту тіла) від поверхні локомоції у проникальному світлі
9	Крокові рухи з плантарною установкою стопи, підтриманням маси тіла лише у стаціонарній позиції (тобто поза кроковою локомоцією) АБО поодинокі (в оригіналі – occasional), часті (в оригіналі – frequent) чи перманентні (в оригіналі – consistent) кроки з підтриманням маси тіла, але з установкою стопи лише підшою вверх (дорзальна установка)
10	Поодинокі кроки із підтриманням маси тіла і плантарною установкою стопи; координація крокових рухів передніх та задніх кінцівок відсутня <i>Коментар:</i> оцінка координації крокових рухів кінцівок, імовірно, один із найтяжчих для з'ясування критеріїв шкали (див [94]). Зазвичай (окрім випадків очевидної дискоординації) ми враховували частоту «пролапсів» під час односпрямованої локомоції тварини – видимих «провалів» у синхронізації локомоторних циклів, оцінюваної і трьох інших кінцівок, котрі нагадують моменти «легкого підстрибу», коли, йдучи у парі з партнером, людина змінює тип крокової співдружності із дзеркального (ліва нога одного партнера співдружнн правій нозі другого) на синтопічний, «синлатеральний» (обидва партнери «йдуть у ногу» – крокові рухи обох правих та обох лівих кінцівок синхронні). Під час такого «пролапсу», імовірно, відбувається підстрибоподібна синхронізація негармонізованого циклу паретичної кінцівки тварини
11	Часті або перманентні кроки з підтриманням маси тіла і плантарною установкою стопи; координація крокових рухів передніх і задніх кінцівок відсутня
12	Часті або перманентні кроки з підтриманням маси тіла і плантарною установкою стопи; поодинокі випадки координації крокових рухів передніх та задніх кінцівок
13	Часті або перманентні кроки з підтриманням маси тіла і плантарною установкою стопи; часті випадки координації крокових рухів передніх та задніх кінцівок
14	Перманентне крокування з підтриманням маси тіла, плантарною установкою стопи і координацією крокових рухів передніх та задніх кінцівок; у переважній більшості (тут і далі – переклад прикметника “predominant”) кроків – на початку та наприкінці опорної фази крокового циклу (в момент первинного контакту стопи з поверхнею руху і в момент відриву стопи від поверхні руху) стопа ротована (всередину чи назовні) АБО часті кроки з плантарною установкою стопи, перманентною передньо-задньою координацією крокових рухів кінцівок, серед яких виявляють поодинокі кроки з дорзальною установкою стопи
15	Перманентне крокування підшою вниз із передньо-задньою координацією крокових рухів кінцівок; під час крокової локомоції тварини рідко (в оригіналі – “occasional”) виявляють звичний для фази перенесення кінцівки повний відрив пальців стопи (в оригіналі – “toe clearance”) від горизонтальної поверхні руху; у переважній більшості кроків на початку опорної фази крокового циклу стопа орієнтована паралельно до осі тіла <i>Коментар:</i> відсутність відриву пальців стопи під час крокової фази перенесення кінцівки легко визначити аускультативно при тестуванні тварини на картонній поверхні за наявністю виразного звуку шкребіння – човгання пальцями по поверхні. За нашими спостереженнями, при зменшенні частоти вияву кроків з човганням зменшується тривалість і гучність характерного «шурхітного звуку», що істотно утруднює верифікацію кратності маніфестації симптому. Статистичну значущість такого твердження може допомогти з'ясувати лише акустичний аналіз

Продовження **Таблиці 1**

16	Перманентне крокування підошвою вниз із передньо-задньою координацією рухів кінцівок, часто виявляють кроки з повним відривом пальців від поверхні руху у фазі переносу стопи ; у переважній більшості кроків на початку опорної фази стопа орієнтована паралельно до осі тіла, а наприкінці – ротована
17	Перманентне крокування підошвою вниз із передньо-задньою координацією рухів кінцівок, часто виявляють кроки з повним відривом пальців від поверхні руху у фазі переносу стопи; у переважній більшості кроків на початку і наприкінці опорної фази стопа орієнтована паралельно до осі тіла
18	Перманентне крокування підошвою вниз із передньо-задньою координацією рухів кінцівок і повним відривом пальців від поверхні руху у фазі переносу стопи ; у переважній більшості кроків на початку опорної фази стопа орієнтована паралельно до осі тіла, а наприкінці – ротована
19	Перманентне крокування підошвою вниз із передньо-задньою координацією рухів кінцівок і повним відривом пальців від поверхні руху у фазі переносу стопи; у переважній більшості кроків на початку та наприкінці опорної фази стопа орієнтована паралельно до осі тіла; відсутність утримання або тимчасове утримання хвоста над поверхнею локомоції
20	Перманентне крокування підошвою вниз із передньо-задньою координацією рухів кінцівок і повним відривом пальців від поверхні руху у фазі переносу стопи; у переважній більшості кроків на початку та наприкінці опорної фази стопа орієнтована паралельно до осі тіла; перманентне утримання хвоста над поверхнею локомоції; наявність локомоторної транслатеральної нестабільності тулуба у вигляді крокового бічного завалювання чи навіть часткового бічного обвалювання
21	Перманентне крокування підошвою вниз із передньо-задньою координацією рухів кінцівок і повним відривом пальців від поверхні руху у фазі переносу стопи, переважно паралельна щодо основної осі тіла орієнтація стопи впродовж усієї опорної фази крокового циклу, перманентне утримання хвоста над поверхнею локомоції, відсутність порушень транслатеральної локомоторної стабільності тулуба
Числові еквіваленти використовуваних у шкалі якісних термінів:	
– рухи :	
слабкі – менше половини амплітуди кутового руху в суглобі, який розглядають, інтактною кінцівки;	
поширені – більше половини амплітуди кутового руху в суглобі, який розглядають, інтактною кінцівки;	
– кроки (або випадки координації крокових рухів передніх і задніх кінцівок):	
поодинокі – ≤50% усіх кроків, які оглядають;	
часті – 51–94% усіх кроків, які оглядають;	
перманентні – 95–100% усіх кроків, які оглядають.	
<i>Коментар:</i> згідно з нашим досвідом, наведені цифри досить умовні в сенсі заявленої авторами точності їх з'ясування, що також видно із пояснень, наданих, наприклад, для визначення частоти кроків з човганням пальців стопи: "Examiners had difficulty distinguishing between frequent and consistent toe clearance; therefore, consistent toe clearance was defined as four or less toe drags during the 4-minute period rats with five or more toe drags per session were rated as having frequent toe clearance" [59]	

Примітка: Диференційні ознаки сусідніх рівнів виділено жирним шрифтом.

Дослідження спастичності у паретичній кінцівці. Показник спастичності (ПС) задньої іпсилатеральної щодо зони травми кінцівки оцінювали за адаптованою до експериментальних умов шкалою Ashworth [95] у нашій технічній модифікації (**Табл. 2**) без акліматизаційного тренування та релаксаційного засліплення тварин, утримуючи тварину за хвостовий кінець у близькому до горизонтального положенні, під час різних видів рухової поведінки (прагнення втечі, стан локомоторного спокою чи прагнення аддукційно-флексійного вивільнення паретичної кінцівки з руки експериментатора). З огляду на проблематичність диференціювання «довільного» і «мимовільного» спротиву мануальному розтягненню м'яза на тлі легкого спастичного парезу, ми використовували оригінальні критерії верифікації такого стану (**Табл. 2**, рядок «0,5 бала»). Зазвичай усі значення ПС 0 і ≥1 бала виявляли на рівні над'яtkово-гомількового суглоба (досліджуючи силу спротиву мануальному розгинанню, тобто тильному згинанню стопи з різною швидкістю), значення ПС 0,5 бала – переважно на рівні колінного і кульшового (наприклад, при відтяг-

ненні кінцівки за стопу вбік). Нуль балів реєстрували за відсутності спротиву, 1 бал – при легкому спротиві, 2 бали – при більшому спротиві та збереженні рухомості за доволі легкого зусилля, 3 бали – при більш-менш повній пасивній рухомості за доволі сильного, але не алгогенного зусилля, 4 бали – при обмеженій пасивній рухомості за такого зусилля. Абсолютний тижневий приріст ПС ($V_{\text{ПС}}$) визначали за алгоритмом, описаним для $V_{\text{ПФ}}$.

Визначення ПФ та ПС здійснено одним і тим самим експериментатором, умовно засліпленим як щодо індивідуальних ознак усіх прооперованих ним тварин, так і щодо попередніх значень ПФ та ПС. Вимірювання значень ПФ і ПС здійснювали не раніше, ніж через умовний тиждень після травми (див. далі) з огляду на етичний регламент роботи з експериментальними тваринами. Значення ПФ і ПС одразу після моделювання травми умовно приймали рівним нулю, зважаючи на стан спінального шоку. У подальшому в разі сумніву щодо точного цілого значення ПФ чи ПС реєстрували половинне значення.

Таблиця 2. Модифікована шкала Ashworth для оцінки ступеня спастичності паретичної кінцівки на рівні досліджуваного суглоба щура

Бал	Клінічний еквівалент
0	Збільшення спротиву м'язів розтягові при пасивному русі в суглобі відсутнє. <i>Коментар:</i> у праці H.W. Dong та співавт. (2005) [95] "resistance against the passive movement" коротко позначено терміном "tone"
0,5	Відчутніше у паретичній кінцівці, ніж в умовно інтактній (у цьому дослідженні – контралатеральній), тремтіння під час її відтягнення за стопу убік і/або гіперметричне розгинання паретичної кінцівки під час постуральної протидії різкій тракції тварини за хвіст по горизонтальній поверхні
1	Легке підвищення м'язового спротиву під час пасивного руху в суглобі, наявність "catch"-феномену – драматичного збільшення м'язового спротиву швидкому пасивному рухові в суглобі; при повільному русі – спротив звичайний [96]
2	Відчутне підвищення спротиву м'язів протягом усього обсягу пасивного руху; пасивні рухи в суглобі можливі в повному обсязі при досить легкому зусиллі
3	Значне підвищення спротиву м'язів під час пасивного руху в суглобі; пасивні рухи в суглобі істотно утруднені та в деяких випадках певною мірою обмежені, щоправда, без верифікації додатковим зусиллям NB! В оригінальній шкалі [95] обмеження рухливості суглоба на цьому рівні ПС не згадується
4	Виражена контрактура – істотне обмеження пасивної рухливості в суглобі (у межах, котрі визначаються, зокрема, больовою реакцією тварини), у деяких випадках – анкілоз

Критерії невключення. У заявлені експериментальні групи не залучали тварин, котрі в перший термін спостереження (див. далі) демонстрували ПФ паретичної кінцівки >9 балів за шкалою BBB (у групі Sect – 2 тварини, в групі Exс – 1), а також тварин зі стійким дефіцитом рухової функції задньої контралатеральної кінцівки (≤ 14 балів, у групі Exс – 2 тварини) і тварини з очевидними ознаками стійкого периферичного парезу, тобто з ураженням мотонейронів нижніх кінцівок, локалізованих у сегментах L3–L6 [97]. Випадки явного іпсилатерального парезу м'язів черевної стінки, тобто надмірно ростралізованого виконання травми спинного мозку (див. далі), спеціально не реєстрували.

Часовий регламент моніторингу і представлення значень ПФ та ПС. Стан рухової системи відображували згідно зі стандартизованою в межах експерименту часовою шкалою: протягом перших 2 міс – щотижнево (1–8 тиж), а також через 3, 4 і 5 міс після травми. При відображенні тривалості спостереження у тижнях мінімальною одиницею часу вважали 7 діб, при відображенні тривалості в місяцях – інтервал між однаковими числами (датами) двох сусідніх місяців (нехтуючи варіаціями тривалості місяця протягом року). Серед усіх спостережень із зареєстрованими календарними даними асимптотичні відмінності термінів тестування між підгрупами і групами виявляли протягом перших 3 тиж спостереження ($\leq 29\%$ від величини відповідного терміну шкали представлення результатів); в інші терміни вони не перевищували 11%. У групі Exс індивідуальні значення ПФ і ПС через 6 тиж після травми відтворювали шляхом інтерполяції, як середнє арифметичне від значень двох суміжних часових точок спостереження. Аналогічним чином відтворювали значення ПФ і ПС в одній із підгруп групи Sect ($n=5$) через 7 тиж після травми. У цій же підгрупі індивідуальні значення ПФ та ПС через 3 міс відтворено у такий самий спосіб із результатів тестування через 2 міс і 12 діб та 3 міс і 12 діб після травми, а значення через 4 міс – зі значень через 3 і 5 міс після травми. Схожий алгоритм використовували раніше за замовчуванням у контексті

приведення темпорально різнорідних результатів до стандартизованої часової шкали [78–85,93,98–112]. Оцінюючи з позиції наведених уточнень значення $V_{\text{пф}}$ і $V_{\text{пс}}$, а також результати порівняльного статистичного аналізу протягом першого місяця спостереження та через 6 і 7 тиж, 3 та 4 міс після травми, слід урахувати, що, починаючи з 5-го тижня післятравматичного періоду, відрізки істотної тривалої односпрямованої динаміки на моделях ТСМ, які досліджували, зазвичай відсутні [62,64,94,113–115].

Статистичний аналіз. Порівняльний статистичний аналіз значень ПФ, ПС, $V_{\text{пф}}$ і $V_{\text{пс}}$ у обох групах здійснювали до 5-го місяця включно, за допомогою програмного пакета Statistica 10.0 з використанням U-тесту Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-Test), тесту Вілкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test) і тесту рангової кореляції Спірмена (Spearman Rank Order Correlations, коефіцієнт кореляції – r_s). Усереднені величини наведено у вигляді $M \pm SE_s$, де M (mean) – середнє значення величини, SE (standard error) – стандартна похибка середнього значення величини. В усіх випадках припущення щодо статистичної значущості отриманого результату вважали вірним, якщо ймовірність реалізації альтернативного твердження була меншою ніж 0,05 ($p < 0,05$).

Патоморфологічне дослідження. Матеріал для патоморфологічного дослідження у тварин групи Exс ($n=4$) отримували відразу по завершенні спостереження (див. вище). Для візуалізації нервових волокон у речовині спинного мозку використовували метод імпрегнації азотнокислим сріблом [116]. Після забиття тварини шляхом передозування зазначених вище наркотичних засобів ділянку хребта, котра містила зону травми, вилучали, поміщали у 4% розчин параформальдегіду. Через декілька тижнів шляхом мікропрепарування виокремлювали спинний мозок, лезом відсікали зайву частину каудальної та ростральної ділянок, звужуючи зону навколо травми. Під час гістологічної обробки матеріал розміщували на поверхні металевого робочого блока мікротома-кріостата (МК-25, СРСР), заморожували до -20°C і робили поздовжні зрізи завтовшки 15 мкм, які уміщали у посудину з водо-

провідною водою кімнатної температури, відбирали візуально найкращі з них і скляним гачком перенесли для зберігання в 1% розчин кислого формаліну. Через 1 добу для збільшення проникності мієлінових оболонок для азотнокислого срібла зрізи перенесли в органічний розчинник піридин, ще через добу – в посудину із водопровідною водою (тричі по 10 хв), далі – у посудину з дистильованою водою (тричі по 5 хв), згодом – у 30% розчин азотнокислого срібла. Через 24 год зрізи перенесли у дистильовану воду на термін менше 1 хв, далі – у 1% розчин кислого формаліну (тричі по 4 хв), потім – у розчин аміачного срібла (на 2 хв), який готували *ex tempore* із 30% розчину азотнокислого срібла титруванням 25% розчином аміаку до повного розчинення осаду з фільтрацією. Зрізи уміщали в 1% розчин кислого формаліну до набуття ними коричневого забарвлення, далі – в 0,5% розчин кислого формаліну з вмістом глюкози 1–2% (на 15–20 с), слабкий розчин аміаку (на 30 с) і дистильовану воду (на 10–15 хв). Наприкінці зрізи на декілька хвилин перенесли у 99,8% розчин ізопропілового спирту, після чого у розчин опускали предметне скельце, яким підхоплювали і виймали необхідний зріз. Надлишок спирту зі скельця прибирали фільтрувальним папером, не торкаючись зрізу, до повного висушування. На зріз наносили 1–2 краплини канадського бальзаму і вкривали тонким скельцем. Після просушування впродовж 1 доби зрізи вважали готовими для мікроскопування. Перегляд здійснювали на світлооптичному мікроскопі Ахіорфот (Opton, Німеччина) зі збільшенням об'єктива у 2,5, 10, 20 і 40 разів, оптичного перехідника – у 2 рази, окуляра – у 10 разів. Фотофіксацію зображень проводили цифровою камерою Canon 600 (Canon Inc., Тайвань). Зображення калібрували на комп'ютерному аналізаторі зображень САІ-01АВН («Selmi», Україна) з використанням програмного забезпечення «Карра opto-electronics GmbH» (Німеччина) і об'єкт-мікрометра «Carl Zeiss» (0,01–1,0 мм; значення δ складало $\pm 15\%$). Додрукову підготовку зображень проводили у програмному пакеті Adobe Photoshop.

Результати та їх обговорення

Технічні особливості моделей однобічної половинної лацераційної травми спинного мозку щура

У зрілих щурів площа поперечника каналу хребта в нижньогрудному відділі значно перевищує площу поперечного перерізу спинного мозку. На поперечних зрізах хребта у латероventральних напрямках від центральної осі зазвичай виявляють симетричне поширення порожнини каналу хребта [117–120]. Дужки хребців на цьому та інших рівнях мають своєрідну анатомію: лише мала частина їх дорзальної поверхні може бути легко звільнена від прилеглих м'язів і видалена без ушкодження міжхребцевих суглобів, тобто повне руйнування дужки зазвичай потребує резекції суглобових поверхонь і з очевидних причин може призвести до зменшення стабільності хребта, що ускладнить перебіг травми. Отже, латеральне у щура розташування волокон важливих для локомоції низхідних шляхів (насамперед сітчасто-спинномозкового шляху (*tr. reticulospinalis*) [121]) з огляду на описану анатомічну особливість хребтового каналу може бути причиною неповного їх перетину. Саме тому сліпий контроль повноти перетину є важливим моментом відтворення цієї моделі ТСМ.

Іншою умовою коректного виконання однобічного половинного перетину спинного мозку є збереження цілісності задньої серединної артерії спинного мозку. У разі її ушкодження спостерігається блискавичне наростання набряку–набухання спинного мозку на рівні втручання з формуванням глибокої перманентної нижньої параплегії. Тому слід обмежувати зону мієлотомії парасагітально.

Питання щодо точного окреслення місця травми вздовж ростро-каудальної осі, незважаючи на вдавану очевидність відповіді, – складне насамперед через вікові та, ймовірно, внутрішньовидові (лінійні) особливості скелетотопії спинного мозку щура. Зазвичай для вибору зони травми використовують пальпаторне визначення каудального краю грудної клітки глибоко анестезованої тварини в місці її фіксації до хребта, що з огляду на більшу рухливість останніх пар ребер (*costae fluctuantes*; у гризунів [86,87]), а також без візуалізації шийкових частин ребер і місць їх фіксації до хребта (можливе шляхом мікропрепарування з великою ймовірністю пневмотораксу) чи без рентгенологічного контролю дає змогу локалізувати ділянку ламінектомії приблизно: у дорослих тварин, найімовірніше, – на рівні хребців Т11–Т12, у молодих – частіше на рівні Т11. З огляду на наявну певною мірою неоднозначну літературну інформацію [88,89], можна припустити, що у наших попередніх дослідженнях ламінектомію у дорослих тварин здійснювали на рівні хребців Т10–Т13, найчастіше – на рівні хребців Т11–Т12, а травму наносили на рівні сегментів спинного мозку Т12–L2, найчастіше – на рівні сегментів Т13–L1. При цьому перетинали також нервові корінці сегментів Т12, Т13, можливо, Т11, котрі спеціально не відокремлювали від поверхні спинного мозку. У молодих тварин, маса тіла яких менше такої зрілих щонайменше у 4–5 разів, скелетотопія спинного мозку інша. Відомо, що у дорослої людини каудальний кінець спинного мозку локалізований на рівні нижньої третини хребця L1 – верхньої третини хребця L2 [122], у новонароджених немовлят – приблизно на один хребець нижче [123,124]. У дорослого щура каудальний кінець спинного мозку виявляють на рівні між хребцями L3 і L4 чи між хребцями L4 та L5 [90], у 20-добового щура (Sprague-Dawley, n=1) – на рівні хребця L6 [91], тому, на думку авторів [91], скелетотопічна різниця за локалізацією ділянки запланованої травми має становити 15–20 мм каудальніше порівняно з дорослими екземплярами. Слід також урахувати вірогідно меншу осифікацію, а отже, більшу рухливість і гнучкість *costae fluctuantes* у щурів місячного віку, що може означати вище розташування точки зупинки пальців хірурга при виявленні ригідної вершини кута між грудною кліткою та хребтом (рівень імовірного розташування хребця Т13). Таким чином, зона травми спинного мозку за аналогічної процедури з'ясування розташування хребця Т13 у тварин молодого віку розміщуватиметься вище, ймовірно, на 1 сегмент. У нашому випадку вірогідно локалізацією ділянки травми у молодих тварин була зона сегментів Т12–Т13 (найімовірніше, Т12) і асоційованих з ними нервових корінців сегментів Т12 та, можливо, Т11 і Т13.

Іннервація м'язів черевної стінки щура загалом забезпечується спинномозковими нервами Т6–L1, а її серединної частини, парез якої має бути видимий найкраще, – нервами Т7–Т10 [125]. Ураження спинномозкових нервів під час контролю повноти перетину

половини спинного мозку при виконанні ламінектомії у зоні хребців T11–T12 не може спричинити видимий парез м'язів черевної стінки, оскільки на зазначеному рівні у каналі хребта розташовані стовбури спинно-мозкових нервів T11–L2 [89]. Отже, парез черевної стінки (за таких умов, найімовірніше, периферичний, в'ялий парез) свідчить насамперед про виконання травми на рівні, вищому за T11, або про суттєве ростральне поширення вторинних альтераційних реакцій у речовині травмованого спинного мозку. За нашими попередніми спостереженнями, неврологічний дефіцит у паретичній кінцівці за таких умов, найімовірніше, істотно не відрізняється від випадків звичної локалізації зони травми.

З нашого досвіду парез м'язів черевної стінки істотно впливає на симетрію тіла та якість крокової локомоції щура. Можливо, це пов'язано також із очікуваним у таких умовах порушенням іннервації товстої кишки при ТСМ, зменшенням пропульсії її вмісту, тобто схильністю до її перенаповнення і збільшення об'єму внутрішньочеревного вмісту. На нашу думку, це утруднює визначення рівня рухової функції задньої паретичної кінцівки.

Відомо, що мотонейрони основних м'язів задньої кінцівки щура локалізуються на рівні сегментів спинного мозку L3–L6 [97], тому наявність стійкого периферичного парезу у тварини вірогідно свідчить про надмірно каудалізоване виконання травми або поширення вторинних альтераційних реакцій на основні мотонейронні групи задньої кінцівки.

Отже, обидва симптоми (виразний іпсилатеральний в'ялий парез черевної стінки чи задньої кінцівки) слід використовувати як додаткові критерії невключення, тобто як інструменти збільшення однорідності експериментальних груп щодо точності виконання травми на оптимальному для клінічної верифікації рівні – у межах сегментів T12–L1.

Відновлення рухової функції та динаміка спастичності у межах апробованих моделей

Через 1 тиж після моделювання травми згідно зі стандартизованою часовою шкалою середнє

значення ПФ у групі Sect становило (5,9±1,1) бала за шкалою BVB (**Рис. 3**), період статистично значущого збільшення ПФ тривав перші 3 тиж: при порівнянні значення ПФ через 1 тиж з показниками в інші терміни спостереження вірогідність статистично значущої різниці варювала від $p=0,003$ до $p=0,005$, при порівнянні значення ПФ через 2 тиж з показниками в інші терміни спостереження – від $p=0,005$ до $p=0,029$ (тест Вілкоксона). Вихід значень ПФ на умовне «плато» спостерігали протягом першого місяця. Фактичний максимум ((10,1±1,1) бала за шкалою BVB) зареєстровано через 6 тиж після травми (див. **Рис. 3**). Середнє значення ПФ наприкінці експерименту становило (9,5±1,0) бала за шкалою BVB. Істотної кореляції між величиною ПФ і тривалістю спостереження впродовж експерименту не виявлено ($r_s=0,45$, $p>0,05$).

Рівень $V_{\text{пф}}$ у групі Sect протягом першого тижня стандартизованої часової шкали становив (5,9±1,1) бала/тиж, протягом другого і третього тижня – (1,9±0,4) та (1,2±0,4) бала/тиж відповідно (**Рис. 4**). Значення $V_{\text{пф}}$ у групі через 1 тиж істотно відрізнялися від показників в інші терміни спостереження (діапазон вірогідності статистичної значущості різниці – від $p=0,003$ до $p=0,033$, тут і до кінця речення використано тест Вілкоксона), значення через 2 тиж відрізнялося від показників через 4 ($p=0,033$), 5 ($p=0,008$), 7 ($p=0,005$) і 8 тиж ($p=0,005$), 3 ($p=0,004$), 4 ($p=0,004$) та 5 міс ($p=0,003$), а значення через 3 тиж відрізнялося від значень через 7 ($p=0,037$) і 8 тиж ($p=0,009$), 3 ($p=0,037$), 4 ($p=0,013$) та 5 міс ($p=0,022$) експерименту. Подальші зміни $V_{\text{пф}}$ виявилися неістотними ($p>0,05$, тест Вілкоксона): починаючи з 4-го тижня, значення цього показника були близькі до нуля. Середнє значення $V_{\text{пф}}$ протягом перших 8 тиж становило (1,2±0,1) бала/тиж, протягом усього експерименту – (0,9±0,1) бала/тиж.

У групі Exc через 1 тиж після моделювання травми згідно зі стандартизованою часовою шкалою середнє значення ПФ становило (0,9±0,5) бала за шкалою BVB (див. **Рис. 3**), протягом наступного тижня – досягало фактичного, але статистично незначущого максимуму ((1,9±0,7) бала за шкалою BVB; $p=0,105$ при порівнянні зі значеннями через 1 тиж і $p=0,500$ при

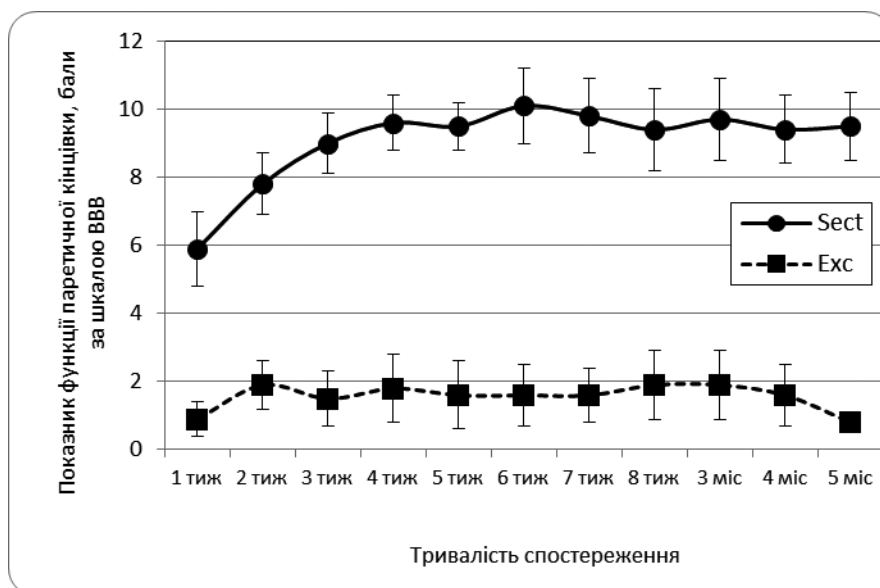


Рис. 3. Динаміка показника рухової функції у групах Sect і Exc упродовж експерименту, наведена згідно зі стандартизованою часовою шкалою. Статистично значущу різницю між значеннями в групах виявлено в усі терміни спостереження ($p<0,05$, U-тест Манна-Уїтні)

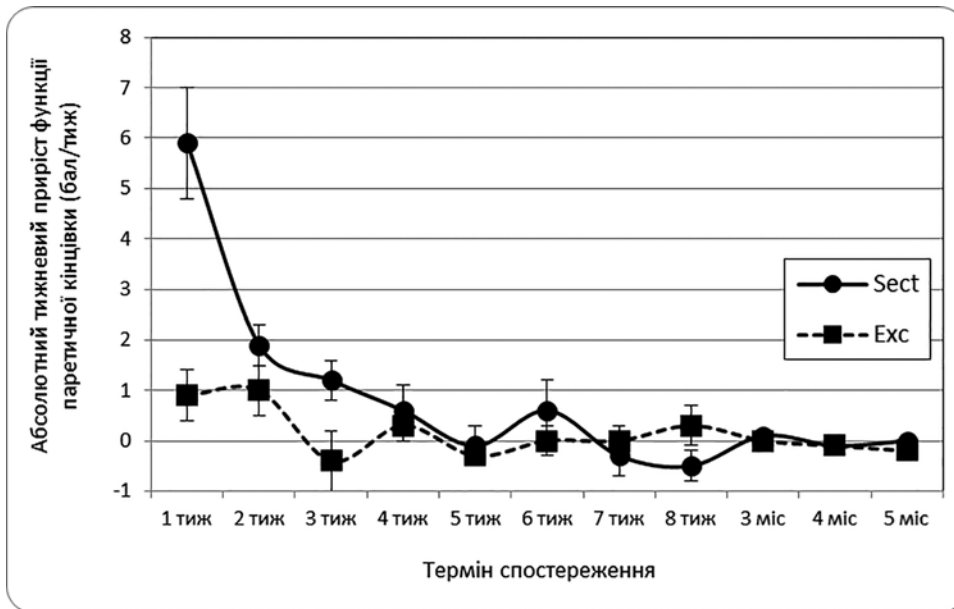


Рис. 4. Динаміка абсолютного тижневого приросту показника рухової функції ($V_{\text{по}}$) у групах Sect і Exc. Статистично значущу різницю між значеннями в групах виявлено лише через 1 і 3 тиж спостереження ($p < 0,03$, U-тест Манна-Уїтні)

порівнянні зі значенням через 3 тиж, тест Вілкоксона). У подальшому значення ПФ становили близько 2 балів за шкалою ВВВ, а протягом 4–5-го місяця зменшилися до $(0,8 \pm 0,3)$ бала (див. **Рис. 3**), значущо поступившись рівню показника наприкінці 2-го тижня спостереження ($p = 0,035$, тест Вілкоксона). Як і в групі Sect, упродовж спостереження усереднене значення ПФ у групі Exc не демонструвало істотної кореляції з тривалістю спостереження ($r_s = 0,02$, $p > 0,05$).

Максимальні значення $V_{\text{по}}$ у групі Exc виявляли протягом перших 2 тиж спостереження – відповідно $(0,9 \pm 0,5)$ і $(1,0 \pm 0,5)$ бала/тиж. Через 3 тиж цей показник становив $(0,4 \pm 0,6)$ бала/тиж,

у подальшому – був близьким до нуля (див. **Рис. 4**). Зменшення величини $V_{\text{по}}$ упродовж експерименту набувало статистичної значущості лише при порівнянні значень через 1 тиж після травми (відповідно $p = 0,043$, $p = 0,043$, $p = 0,046$, тест Вілкоксона). Середнє значення $V_{\text{по}}$ протягом перших 8 тиж спостереження у групі становило $(0,2 \pm 0,1)$ бала/тиж, а протягом усього експерименту – було близьким до нуля ($(0,1 \pm 0,1)$ бала/тиж).

Динаміка ПС у групі Sect характеризувалася двома статистично значущими екстремумами (**Рис. 5**): на 2–4-му тижні ($(0,6 \pm 0,1)$ бала за шкалою

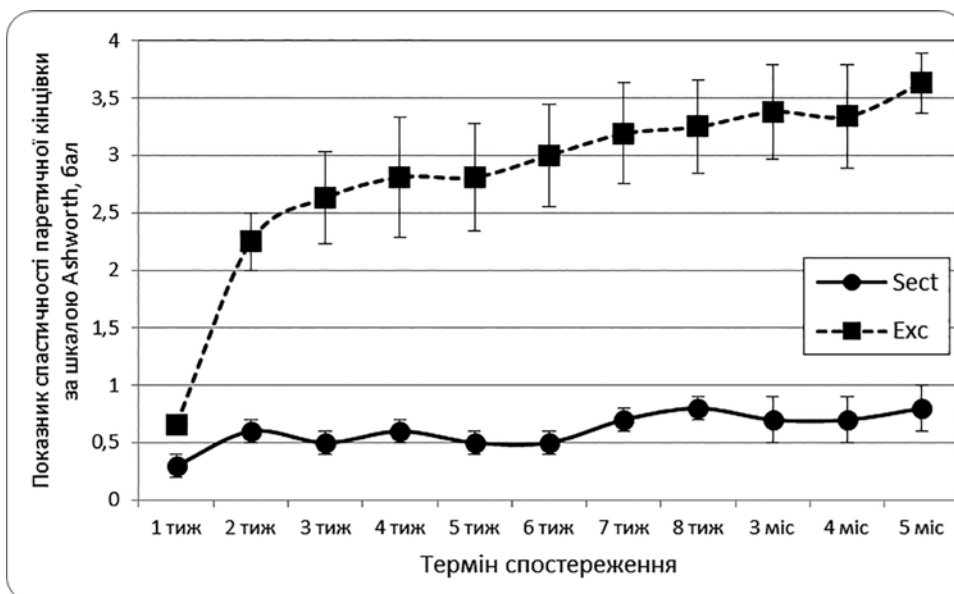


Рис. 5. Динаміка показника спастичності в групах Sect і Exc. Статистично значущу різницю між значеннями у групах виявлено в усі терміни спостереження ($p < 0,05$, U-тест Манна-Уїтні)

Ashworth, $p=0,017$, $p=0,043$, $p=0,028$ при порівнянні значень відповідно через 2, 3 і 4 тиж з показником через 1 тиждень після травми, тест Вілкоксона) і через 8 тиж стандартизованої часової шкали ($(0,8\pm 0,1)$ бала за шкалою Ashworth, $p=0,011$, $p=0,046$, $p=0,028$ при порівнянні з показником відповідно через 1, 4 і 5 тиж після моделювання травми, тест Вілкоксона). Кінцеве значення ПС становило $(0,8\pm 0,2)$ бала за шкалою Ashworth і було фактичним максимумом для групи (див. Рис. 5). Упродовж спостереження виявлено значущу додатну кореляцію між усередненим значенням ПС і тривалістю спостереження ($r_s=0,83$, $p<0,05$).

Через 1 тиждень після моделювання травми згідно зі стандартизованою часовою шкалою значення $V_{\text{пс}}$ у групі Sect становило $(0,3\pm 0,1)$ бала/тиждень (Рис. 6), статистично значуще зменшення $V_{\text{пс}}$ до нуля зареєстрували через 3 тиж ($p=0,018$ при порівнянні зі значенням через 1 тиждень). Істотно менші значення $V_{\text{пс}}$ у групі щодо показників перших 2 тиж виявлено через 5 тиж (щодо значення через 2 тиж, $p=0,018$, тут і до кінця речення – тест Вілкоксона) та через 3–5 міс ($p=0,008$, $p=0,037$, $p=0,017$ при порівнянні зі значенням через 1 тиждень, $p=0,019$, $p=0,009$, $p=0,033$ при порівнянні з показником через 2 тиж). Загалом середнє значення $V_{\text{пс}}$ протягом перших 8 тиж і протягом усього експерименту в групі становило $(0,1\pm 0,0)$ бала/тиждень.

Через 1 тиждень після моделювання травми згідно зі стандартизованою часовою шкалою значення ПС у групі Exc становило $(0,7\pm 0,1)$ бала за шкалою Ashworth (див. Рис. 5), протягом наступного тижня спостерігали значне драматичне збільшення показника до $(2,3\pm 0,3)$ бала ($p=0,01$ при порівнянні з показником через 1 тиждень, тест Вілкоксона). У подальшому спостерігали неухильне збільшення ПС, істотно – через 7 тиж ($p=0,050$ при порівнянні зі значенням через 2 тиж, тут і до кінця речення – тест Вілкоксона), через 3 ($p=0,043$, при порівнянні зі значенням через

3 тиж), 4 ($p=0,043$ при порівнянні зі значенням через 5 тиж) і 5 міс ($p=0,043$ при порівнянні зі значенням через 6 тиж). Кінцеве значення ПС у групі становило $(3,6\pm 0,3)$ бала за шкалою Ashworth (див. Рис. 5): 6 із 8 тварин демонстрували максимальне значення ПС (4 бали). Прогредіентне збільшення ПС паретичної кінцівки у тварин цієї групи впродовж експерименту верифіковано також величиною коефіцієнта кореляції між усередненим значенням ПС і тривалістю спостереження ($r_s=0,99$, $p<0,05$).

Найбільші значення $V_{\text{пс}}$ у групі Exc згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостерігали протягом перших 2 тиж експерименту (див. Рис. 6), причому статистично значущий максимум припадає на 2-й тиждень ($(1,6\pm 0,2)$ бала/тиждень), значущо відрізняючись від показника через 1 тиждень ($p=0,017$, тест Вілкоксона). Починаючи з 3-го тижня, в усі наступні терміни спостереження значення $V_{\text{пс}}$ у групі були істотно меншими, ніж через 2 тиж (діапазон вірогідності статистичної значущості різниці – від $p=0,012$ до $p=0,025$, тест Вілкоксона). Протягом 3-го тижня значення $V_{\text{пс}}$ становило $(0,4\pm 0,3)$ бала/тиждень, у подальшому – було близьким до нуля (див. Рис. 6). Статистично значущо менші, ніж на першому тижні, значення $V_{\text{пс}}$ реєстрували, починаючи з 5-го тижня і до завершення експерименту (діапазон вірогідності статистичної значущості різниці – від $p=0,012$ до $p=0,036$, тест Вілкоксона). Середнє значення $V_{\text{пс}}$ протягом перших 8 тиж становило $(0,4\pm 0,1)$ бала/тиждень, протягом усього експерименту – $(0,3\pm 0,0)$ бала/тиждень.

Для групи Sect кореляцію між середніми значеннями ПФ і ПС упродовж усього експерименту не виявлено ($r_s=0,19$; $p>0,05$). Статистично значущу від'ємну кореляцію індивідуальних значень ПФ та ПС зареєстрували через 1 ($r_s=-0,64$), 4 тиж ($r_s=-0,69$), 3 ($r_s=-0,78$) та 5 міс ($r_s=-0,86$) після травми (усі $p<0,05$). Аналогічну картину спостерігали в групі Exc: за відсутності кореляції між усередненими

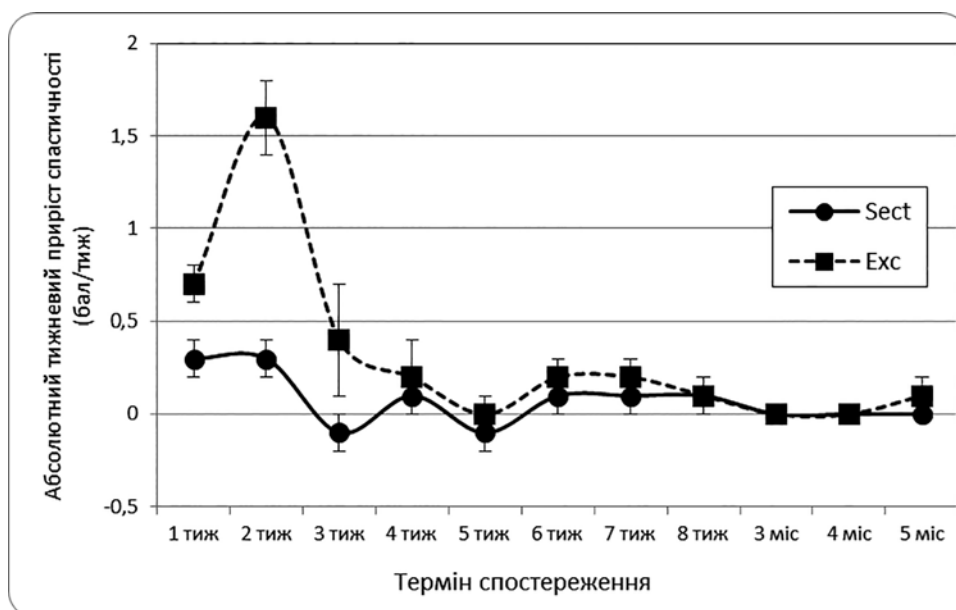


Рис. 6. Динаміка абсолютного тижневого приросту показника спастичності ($V_{\text{пс}}$) у групах Sect і Exc. Статистично значущу різницю між значеннями у групах виявлено протягом перших 3 тиж експерименту ($p<0,03$, U-тест Манна-Уїтні)

значеннями ПФ і ПС упродовж усього експерименту ($r_s=0,07$; $p>0,05$), між індивідуальними значеннями ПФ та ПС статистично значущу від'ємну кореляцію виявили через 5 ($r_s=-0,78$), 7 ($r_s=-0,81$), 8 тиж ($r_s=-0,81$), 3 ($r_s=-0,92$) і 4 міс ($r_s=-0,88$) після травми (усі $p<0,05$).

При порівнянні значень як ПФ, так і ПС, у групах Sect та Exc статистично значущу різницю виявлено в усі терміни спостереження (діапазон вірогідності статистичної значущості різниці – від $p=0,0002$ до $p=0,021$, U-тест Манна-Уїтні). Величина $V_{\text{пф}}$ в обох групах значно відрізнялася через 1 і 3 тиж після травми (відповідно $p=0,007$ і $p=0,021$, тут і до кінця речення U-тест Манна-Уїтні), середнє значення $V_{\text{пф}}$ в обох групах – за перші 2 міс і протягом усього експерименту (відповідно $p=0,0009$ і $p=0,0008$), величина $V_{\text{пс}}$ в обох групах – протягом перших 3 тиж експерименту (відповідно, $p=0,021$, $p=0,002$, $p=0,022$) на тлі значущої відмінності усереднених протягом перших 2 міс і протягом усього експерименту значень (відповідно $p=0,0005$ і $p=0,0004$).

Патоморфологічна картина у зоні висічення бічної половини спинного мозку

Для тварин групи Exc характерні щонайменше три картини організації ділянки травми: 1) без заповнення дефекту рубцевою тканиною або без міцної її асоціації із речовиною спинного мозку (**Рис. 7А**), 2) із помірним заповненням рубцевою тканиною дефекту та досить стійкою її асоціацією із речовиною спинного мозку (**Рис. 7Б**), 3) з об'ємним виповненням зони дефекту рубцевим конгломератом, але зі слабкою його асоціацією із речовиною спинного мозку та легкою сегрегацією під час мікропрепарування (**Рис. 7В**).

У перших двох випадках (особливо див. **Рис. 7А**) спостерігали симетричну, ростральну і каудальну післятравматичну атрофію лівої половини спинного мозку: від ділянки епіцентру травми в обидва боки товщина речовини травмованої половини спинного мозку повільно збільшувалася. На нашу думку, епіцентром травми слід вважати пласку ділянку, дно якої на поздовжніх зрізах упирається у виразне широке пасмо центральних, паралельних до основної

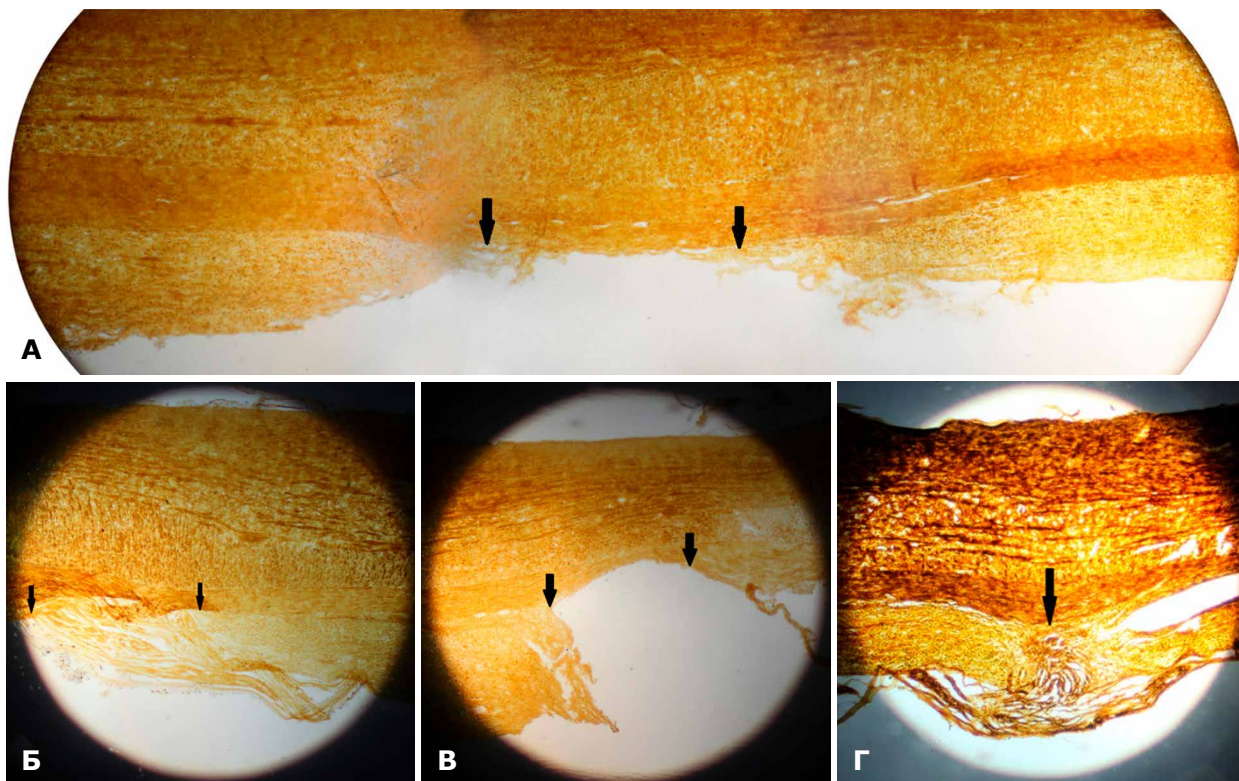


Рис. 7. Патоморфологічна картина епіцентру травми спинного мозку та організації у віддалений період спостереження: А – вигляд ділянки висічення фрагмента речовини спинного мозку (група Exc) через 5 міс після моделювання травми, панорамна реконструкція фрагменту, виконана з трьох послідовних зображень; Б – варіант організації зони висічення бічної половини спинного мозку (група Exc) через 5 міс після моделювання травми із виповненням зони дефекту сполучною тканиною, асоційованою з оболонкою спинного мозку; В – приклад організації ділянки висічення фрагменту речовини спинного мозку (група Exc) через 5 міс після моделювання травми, ймовірно, після повної сегрегації щільного конгломерату рубцевої тканини в межах зони дефекту під час мікропрепарування. Каудальна частина іпсилатеральної половини зрізу спинного мозку (праворуч) менша за товщиною, ніж ростральна і контралатеральна, дисоціювалася під час виконання зрізу та не потрапила у поле зору; Г – вигляд ділянки бічного половинного перетину спинного мозку, аналогічного виконаному у групі Sect, але здійсненого у дорослої тварини, через близько 7 міс після травми: ПФ на момент забиття складав 2 бали за шкалою BBB, ПС – 2 бали за шкалою Ashworth. У всіх випадках забарвлення імпрегнацією сріблом. Мікрофотографи розміщено з урахуванням найімовірнішого розташування ростральної (ліворуч) і каудальної (праворуч) частини спинного мозку. Збільшення у межах кожного циркулярного поля зору, зокрема у межах панорамної реконструкції – у 50 разів. А, Б, В – стрілками охоплено приблизне ростро-каудальне розташування зони висічення; Г – стрілкою вказана ділянка половинного перетину

осі спинного мозку товстих нервових волокон (див. **Рис. 7А**). Це пасмо, найімовірніше, слід співвідносити з кірково-спинномозковим шляхом, основна частина котрого у щура, як відомо [121, 126], залягає парамедіанно та в дорзо-вентральному вимірі – поблизу центрального каналу. Якщо таке припущення вірне, то можна констатувати відсутність візуальних ознак перетину частини цього шляху принаймні у випадку, наведеному на **Рис. 7А**. Незважаючи на це, у досліджуваній тварині значення ПФ і ПС на момент забиття становили відповідно 0 балів за шкалою BBB і 4 бали за шкалою Ashworth. Інтерпретація такої невідповідності може полягати у значно скромнійшій ролі кірково-спинномозкового шляху щура в локомоції [121]. Найімовірніше, що в цьому випадку сполучнотканинну оболонку, котра мала б вкривати ділянку рани спинного мозку, було відсепаровано на етапі мікропрепарування.

У другому випадку (див. **Рис. 7Б**; значення ПФ і ПС тварини на момент забиття становили відповідно 0,5 бала за шкалою BBB і 4 бали за шкалою Ashworth) зміни товщини перетнутої частини спинного мозку вздовж родро-каудальної осі схожі, але епіцентр травми виповнений вузлом щільного багаточарового сполучнотканинного конгломерату, котрий родрально і каудально продовжується у потовщену оболонку і не компенсує дефіцит об'єму спинного мозку у фокусі травми.

У третьому випадку (див. **Рис. 7В**; значення ПФ і ПС тварини на момент забиття становили відповідно 2 бали за шкалою BBB і 3 бали за шкалою Ashworth) рубцевий конгломерат неависно та легко від'єднано від ложа дефекту спинного мозку під час мікропрепарування. На представленому гістологічному зрізі добре видно, що умовно інтактною залишилась лише чверть середньої смуги поздовжніх волокон дна рани. На іншому поздовжньому зрізі (не наведено), отриманому у тієї самої тварини, центральне пасмо поздовжніх волокон у ділянці травми взагалі відсутнє, а одразу родральніше (виразно) і каудальніше (помірно) – наявне. Незважаючи на це, у тварини протягом експерименту виразних розладів рухової функції задньої контралатеральної кінцівки не виявлено.

При порівнянні описаних варіантів організації зони висічення бічного половинного фрагмента спинного мозку з ділянкою організації після бічного половинного перетину спинного мозку дорослого щура (**Рис. 7Г**) відмінності очевидні: у разі половинного висічення ймовірність автогенного проростання волокон крізь зону післятравматичної організації істотно нижча (якщо взагалі можлива), ніж у разі половинного перетину.

Обговорення

Пошук ефективних засобів відновного лікування ТСМ виявив типову біомедичну проблему – часту незадовільну клінічну трансляцію експериментальних даних [48,58,67]. Причину такої ситуації вбачають, окрім іншого, у нерелевантності використовуваних моделей досліджуваних патологічних процесів [58,67–70]. Наприклад, найпоширенішою патоморфологічною формою ТСМ у клінічних умовах є забиття [58,69,70,127], за якого використання солідних макроскопічних трансплантатів стане можливим лише тоді, коли їх відновний вплив гарантовано перевищуватиме найуспішнішу автогенну регенерацію спинного

мозку за наявності післятравматичного рубця, що дасть змогу порушити питання про обґрунтованість його видалення та формування ложа для біоінженерного трансплантату. Саме тому лацераційні моделі ТСМ залишаються ключовими для вивчення ефективності нейротрансплантаційних втручань [58]. При цьому моделювання повного перетину спинного мозку, попри технічну простоту [58], асоціюється з очевидними труднощами післяопераційного супроводу експериментальних тварин. Отже, модель однобічного половинного перетину (ОПП), або латеральної гемісекції спинного мозку, в умовах вітчизняних фінансових обмежень і з огляду на вимоги етичного характеру – оптимальна. Крім того, вона поширена та добре вивчена в експериментальній нейрохірургії.

Однак найпарадоксальнішою з огляду на загальновідомі клінічні уявлення і дошкульною в експериментальному плані особливістю ОПП спинного мозку щура є швидке та значне автогенне відновлення рухової функції паретичної кінцівки [58]. С.Д. Mills та співавт. (2001) [62] зазначають, що при виконанні ОПП на рівні Т13 (молоді щури-самці, маса тіла – 100–125 г) функція задньої іпсилатеральної кінцівки на 35-ту добу становила (15,0±0,4) бала за шкалою BBB (лінія Long–Evans), (15,6±1,6) бала (лінія Wistar) і (17,0±1,2) бала (лінія Sprague–Dawley). Задню контралатеральну кінцівку у тварин, залучених до групи для розрахунку, вважали з точки зору рухової сфери інтактною. З цими результатами узгоджуються дані, отримані іншими авторами [63,64,66]. Схожу динаміку автогенного відновлення рухової функції виявляють і для дорзальної гемісекції спинного мозку щура [121]. Відомо також, що при ушкодженні кірково-спинномозкового шляху щура відновлення до 13 балів відбувається протягом тижня, а червоноядерно-спинномозкового шляху – протягом 7 тиж після травми [121]. Ушкодження інших низхідних шляхів супроводжується неврологічним дефіцитом, котрий суттєво регресує протягом 1–4-го тижня [121], за винятком руйнування сітчасто-спинномозкового шляху [121]. Цей шлях у щурів розташований у вентролатеральних ділянках білої речовини спинного мозку і відіграє провідну роль у реалізації крокової локомоції [121]. Зокрема збереження навіть <5% площі білої речовини вентролатерального пучка на рівні Т9–Т11 є передумовою значущого відновлення локомоторної функції задньої кінцівки ([121], з посиланням на [128]). До речі, у разі моделювання ОПП у дорослого щура на рівні С4–С5 передня іпсилатеральна кінцівка зазнає незворотного глибокого рухового дефіциту, що, ймовірно, пов'язано з руйнуванням мотонейронів *m. spinodeltoideus*, *m. biceps brachii*, *m. extensor pollicis longus* та *m. extensor carpi radialis longus*, розташованих на аналогічному рівні [65]. Дефіцит ПФ задньої іпсилатеральної кінцівки на цій же моделі помірний і значно регресує уже протягом першого тижня спостереження.

Сумнівно, щоб наведені приклади швидкого відновлення функції задньої кінцівки щура після ОПП були наслідком компенсаторної перебудови внутрішньоспинальних зв'язків чи росту низхідних аксональних закінчень *de novo*, оскільки, на нашу думку, обидві складові регенераційного процесу характеризуються значно більшою тривалістю. Наприклад, спраутинг волокон кірково-спинномозкового шляху в ставеозрілих тварин після його перетину реєструють не раніше ніж через 2 тиж [101,

с. 428–429]. З огляду на відсутність неврологічного дефіциту у контралатеральних кінцівках при ОПП теоретично можна припустити, що у низці зазначених праць відтворено такий варіант травми, за якого виникає тимчасова зворотня дисфункція деяких магістральних нижніх шляхів, а поле поширення реакцій вторинної альтерації не перевищує межі ушкодженої половини поперечника спинного мозку. Можливо, при виконанні ОПП найбільш латерально та вентрально розташовані волокна (насамперед сітчасто-спинномозкового шляху) зазнавали лише вторинного, демієлізаційного ураження.

Альтернативна позиція полягає у відсутності сумніву щодо повноти перетину іпсилатеральної частини спинного мозку, а основною причиною зменшення успішності авторегенераційного процесу при ОПП убачає в ушкодженні контралатеральної частини спинного мозку, завдяки інтернейронному і волоконному апарату якої, найімовірніше, відбувається налагодження супраспинальних впливів на денервовані іпсилатеральні мотонейрони [101, с. 427–428]. Наприклад, якщо залишити поза увагою вкрай низькі кількісні характеристики експериментальних груп і різницю за локалізацією вогнища травми, за даними А.А. Webb і G.D. Muir (2002) [63], на 40-ву добу після виконання ОПП (n=5) на рівні хребця С3 без супутніх морфологічних ознак ушкодження контралатеральної частини спинного мозку у дорослих щурів-самок ПФ задньої іпсилатеральної кінцівки становив 21 бал за шкалою BBB, а після виконання ОПП на рівні хребців Т9–Т10 (n=4) з морфологічними ознаками парамедіанного ушкодження протилежної частини спинного мозку – лише 15 балів. V.L. Arvanian та співавт. (2009) [64] станом на 42-гу добу після ОПП на рівні сегмента спинного мозку Т10 зафіксували величину ПФ задньої іпсилатеральної кінцівки 13–14 балів за шкалою BBB, причому контралатеральна частина спинного мозку, найімовірніше, також була ушкоджена, оскільки ПФ задньої контралатеральної кінцівки становив лише 15–16 балів, збільшуючись до цього рівня протягом першого тижня зі значення 5 балів. Поза сумнівом, у такій інтерпретаційній парадигмі ураження контралатеральної частини спинного мозку на рівні виконання ОПП відбувається вторинно або внаслідок ушкодження судин з контралатеральним поширенням полів васкуляризації, тому особливості імунної та локальної тканинної реактивності спинного мозку тварин, які, можливо, залежать від широкого спектру чинників, можуть відігравати у відновному процесі велику роль. Зауважимо також, що на нашу думку, низькі значення ПФ задньої контралатеральної кінцівки через 40 діб після травми можна віднести до нерелевантності шкали BBB на тлі бічного половинного перетину (див. далі).

Аналіз первинного матеріалу наших попередніх досліджень [78–85] виявив (неопубліковані дані), що при моделюванні ізолюваної травми у дорослих тварин, аналогічній тій, яку відтворено у тварин групи Sect, майже у кожному третьому випадку спостерігали виразні ознаки ушкодження контралатеральної частини спинного мозку, а майже в кожному п'ятому – ознаки периферичного парезу, що свідчить або про занадто каудальний рівень виконання ОПП (див. вище) або про істотне каудальне поширення пошкоджувального запального процесу. Значення ПФ задньої іпсилатеральної кінцівки щура у цих спостереженнях виявилися близькими до значень ПФ задніх

кінцівок класифікаційно близьких експериментальних тварин після моделювання повного перетину спинного мозку [61].

Відомо, що висічення бічного половинного фрагмента речовини спинного мозку щура супроводжується загалом обмеженим автогенним відновленням рухової функції паретичної кінцівки. Наприклад, R. Jian та співавт. (2015) [129] після моделювання висічення бічного половинного фрагмента спинного мозку у дорослих самок щурів на рівні Т8 довжиною 3 мм отримували через 8 тиж значення ПФ задньої іпсилатеральної кінцівки близько 6 балів за шкалою BBB (наявність двобічного дефіциту у тварин з матеріалу публікації з'ясувати не вдалося). У дослідженні Q. Zhang та співавт. (2016) [115], виконаному на зрілих самцях щурів (лінія Sprague-Dawley, маса тіла – 180–200 г), після висічення половинного фрагмента спинного мозку довжиною 2 мм на рівні хребців Т9–Т10, отримано результати, близькі до наших попередніх даних, отриманих на моделі ОПП (див., наприклад, [78–85]): ПФ задньої іпсилатеральної кінцівки на 70-ту добу після моделювання травми становив у середньому 4,8 бала за шкалою BBB. Зауважимо, що з фото, наведених авторами на Рис. 4А–D, можна зробити висновок про наявність дефіциту рухової функції задньої контралатеральної кінцівки досліджуваних тварин на 30-ту добу спостереження. V. Pertici та співавт. (2013) [114] у тварин зрілого віку (лінія Sprague-Dawley, 8 міс, маса тіла – 300 г, n=15) за однобічного 1-міліметрового висічення спинного мозку на рівні Т10 через 14 тиж зафіксували значення ПФ задньої іпсилатеральної кінцівки (8,66±1,25) бала за шкалою BBB, не повідомивши про стан рухової функції задньої контралатеральної кінцівки. Натомість, T.H. Hsieh та співавт. (2010) [113] спостерігали автогенне відновлення рухової функції задньої іпсилатеральної кінцівки до 11 (!) балів за шкалою BBB через 55 діб після висічення бічної половини спинного мозку (завдовжки 1–2 мм) у дорослих самців щурів на рівні хребців Т7–Т9 (на рівні сегмента Т8 спинного мозку) на тлі виразного контралатерального рухового дефіциту: наступної доби після травми функцію задньої контралатеральної кінцівки оцінили 3 балами за шкалою BBB, на 56-ту добу – 15 балами.

У контексті наведених даних можна припустити, що у попередніх дослідженнях [78–85] ми виконували тяжчий варіант ОПП. Можливо, це пов'язано зі збільшенням частоти ушкодження контралатеральної половини спинного мозку чи розширенням зони травми вздовж ростро-каудальної осі під час контролю повноти перетину, котрий здійснювали заведеним у рану спинного мозку скривленим по ребру офтальмологічним пінцетом із зімкнутими браншами, нерідко обгорнутим медичною марлею. Відмітимо, що у сенсі залучення додаткового хірургічного засобу контролю повноти перетину провідних шляхів білої речовини під час моделювання лацераційної ТСМ ми не оригінальні [61].

З хірургічної точки зору обмеженіше автогенне відновлення рухової функції при висіченні бічного половинного фрагмента спинного мозку можна інтерпретувати в контексті повноти виконання ОПП: при висіченні на відміну від звичайного половинного перетину формується ширше поле огляду епіцентру травми, що полегшує виявлення залишків неперетнутої речовини спинного мозку. Якщо ж відкинути підозру щодо неповного перетину провідних шляхів

іпсилатеральної частини спинного мозку, то які можуть бути механізми описаного більшістю авторів драматичного автогенного відновлення рухової функції паретичної кінцівки після ОПП?

На нашу думку, найімовірніше пояснення – налагодження полісинаптичних шляхів низхідної передачі нервових імпульсів «в обхід» ділянки перетину за рахунок контралатеральних пропріоспінальних інтернейронів [57]. Оскільки такий механізм повністю залежить від довжини зони ушкодження (при висіченні бічного фрагмента на відміну від ОПП автогенне відновлення мізерне) можна припустити провідну роль у його реалізації короткоаксонних інтернейронів [57], довжина відростків яких достатня, щоб забезпечити «обхідний шлях». Якою має бути ця довжина, неважко здогадатися, оцінивши роство-каудальні розміри рубця після ОПП (див. **Рис. 7Г**). Припускаємо, що короткоаксонних інтернейронів з малим роство-каудальним поширенням відростків у спинному мозку значно більше, ніж довгоаксонних, котрі могли б відтворити «обхідний шлях» для передачі збудження після висічення значного у роство-каудальному вимірі фрагмента бічної половини спинного мозку. Крім того, у межах цієї моделі інтерпретація залежності успіху автогенного відновлення рухової функції задньої іпсилатеральної кінцівки від стану контралатеральної частини спинного мозку очевидна.

Незважаючи на пропорційно більші розміри нейронних відростків у людини порівняно зі щуром, припускаємо, що у цьому випадку зона ТСМ людини такого ж відносного розміру, як і ОПП у щура, є завеликою для формування альтернативного шляху популяцією коротковідросткових інтернейронів спинного мозку. Хоча динаміка відновного процесу після ОПП у людини навряд чи відома. Ймовірно, такі випадки ножового чи уламкового половинного ушкодження варті демонстрації як цікавий казус, але не залучення до когорти статистичного аналізу. З огляду на не менш істотне автогенне відновлення рухової функції задніх кінцівок у щура на тлі характерної для людини контузійної ТСМ, імовірно, що наведене припущення стосовно причини міжвидової різниці у самовільному відновленні після цього виду травми правильне.

Чи дійсно популяція короткоаксонних інтернейронів набагато більша, ніж популяція довгоаксонних інтернейронів спинного мозку, і чи є описаний механізм налагодження альтернативного шляху передачі низхідних впливів «в обхід» ділянки травми ключовим в автогенному відновленні рухової функції після ОПП, належить з'ясувати в майбутньому.

Технічні обмеження дослідження

Використану нами для обліку рухової функції паретичної кінцівки шкалу BBB було розроблено для дослідження наслідків двобічного, наприклад, контузійного ураження спинного мозку [59]. Попри широке використання шкали для моніторингу рухової функції задньої кінцівки при однобічних ураженнях [62–64,66,94,113–115,130], її верифікаційний потенціал у таких умовах, на нашу думку, обмежений. По-перше, точне визначення ПФ у межах 0–7 і 10–14 балів неможливе без кінематичного, а у разі 15–18 балів – також аудіологічного аналізу відеофіксованого матеріалу. По-друге, за нашими спостереженнями, тварини з однобічним ураженням спинного мозку завдяки задовільній функції контралатеральної кінцівки, можуть «укладати» паретичну кінцівку з

функцією на рівні 8 балів стопою вниз, «присідаючи» на неї, що істотно утруднює диференціацію з клінічною картиною, характерною для 9 балів за шкалою BBB. По-третє, у деяких випадках за достатньої спастичної фіксації надп'яtkово-гомількового і/або колінного суглоба на тлі задовільної рухової активності контралатеральної кінцівки тварина може використовувати паретичну кінцівку в «миличному» режимі, опираючись на неї, хоча при оцінці локомоторної рухомості у суглобах рівень ПФ такої кінцівки вірогідно поступатиметься 10 балам за шкалою BBB (можливо, частково такий вид локомоції охоплюється однією з ознак 9 балів). По-четверте, не викликає сумнівів, що спосіб пересування тварини на тлі глибокого парезу однієї із задніх кінцівок компенсаторно трансформується, наприклад, у «трипедальну» локомоцію, для якої характерне перенесення задньої частини тіла «прискоком», з опорою на умовно інтактну кінцівку. При цьому дефіцит підтримання маси задньої частини тіла фактично залишатиметься невиявним: часткова неспроможність цієї функції з боку паретичної кінцівки компенсуватиметься контралатеральною кінцівкою із відповідною деформацією ходи. У такому випадку передньо-задня десинхронізація рухових патернів виражатиме компенсаторний механізм підтримання задньої половини тіла над поверхнею локомоції, а не дискоординацію ростральної і каудальної частини генератора локомоторних патернів спинного мозку, пов'язану із посттравматичним дефіцитом зв'язків між цими частинами. Незважаючи на це, для точного визначення ПФ паретичної кінцівки на рівні 10–14 балів за шкалою BBB пропонують диференційно оцінити здатність до підтримання нею відповідного заднього квадранта тіла над поверхнею пересування і узгодженість її локомоторних рухів із рухами передніх кінцівок. Компенсаторне зближення вертикалі центру мас задньої частини тіла тварини і вертикалі, проведеної крізь умовний центр опори «інтактної» задньої кінцівки, теоретично може змінити позиціонування стоп обох задніх кінцівок на поверхні локомоції та повноту відриву великого пальця «інтактної» кінцівки від поверхні руху під час крокової фази переносу, утруднюючи визначення рівня функції у межах 14–18 балів. За таких умов правильний облік значень рухової функції умовно інтактної задньої кінцівки на рівні 19–21 бала (утримання хвоста над поверхнею руху і забезпечення локомоторної транслатеральної стабільності тулуба) взагалі неможливий, оскільки реалізація цих ознак цілком залежить від задовільної функції обох кінцівок.

Загалом очевидно, що визначальна спроможність шкали BBB на рівні >8 балів на тлі однобічного ураження спинного мозку обмежена. Негативні наслідки цього недоліку на сучасному етапі досліджень можна частково компенсувати лише дотриманням однакових методологічних і технічних умов оцінки ПФ у всіх порівнюваних експериментальних групах. Можливо, у зв'язку із цим руховою функцію задньої контралатеральної місцю травми кінцівки у більшості досліджень на моделі ОПП залишають поза увагою.

Для диференціювання рівня ПФ 16 і 17 балів ми протягом усього часу використання моделі ОПП ([77–85,93,98–112,141–144] тощо) ненавмисно застосували власний критерій – позиціонування стопи щодо роство-каудальної осі при різкому піднятті задньої частини тіла тварини за хвіст і негайному

швидкому поверненні її у попереднє положення без відриву передніх лап від горизонтальної поверхні. Паралельне розташування стоп щодо осі при відриві та при контакті з поверхнею розцінювали як ознаку 17 балів, ротацію стопи при відриві від поверхні – як ознаку 16 балів. Диференціювання цих двох значень у межах оригінального протоколу, за словами його авторів, проблематичне [59]. Про невизначеність ситуації із використанням диференційної ознаки свідчить те, що в оригінальній праці [59] та в інших працях, де використано цю шкалу, наприклад, J. Šedý та співавт. (2008) [131], на рівні 15 балів позиціювання стопи описано лише для початку статичної фази крокового циклу, а в одній із важливих методологічних праць на цю тему [132] маніфестація ознаки на рівні від 15 до 19 балів істотно відрізняється від наведеної у оригінальній шкалі [59]. G.A.S. Metz та співавт. (2000) [94] взагалі пропонують оцінювати позиціювання стопи і відрив великого пальця від поверхні крокового руху окремо.

Також установлено, що оцінювальна спроможність шкали BBB залежить від тяжкості забиття спинного мозку щура (лінія Wistar, щури-самці, біометричні показники не наведено): T.E.P. de Barros Filho і A.E.I.S. Molina (2008) [60] зазначають, що "The Basso, Beattie, Bresnahan scale showed high reproducibility and satisfactory sensitivity for identifying mild injuries; satisfactory reproducibility and non-satisfactory sensitivity for moderate injuries; and reduced reproducibility and non-satisfactory sensitivity for severe injuries".

Шкала Ashworth також не позбавлена методичних недоліків. Насамперед йдеться про складність верифікації слабкого спастичного парезу, тобто диференціація «довільного» і «мимовільного» компонентів м'язового тону. «Релаксаційна» спроможність таких прийомів, як «засліплення» тварини рукою експериментатора і попередня акліматизація [95, 133], можливість істотного зменшення з їх допомогою «мимовільного» тону м'язів досліджуваного суглоба, на нашу думку, сумнівна. Тому ми використовували оригінальні клінічні симптоми верифікації слабкого парезу (див. вище). Іншою складністю шкали є суб'єктивне диференціювання рівней ПС від 1 до 3 балів. Диференційний критерій спастичності на рівні 1 бала – 'catch'-феномен ми спостерігали вкрай рідко. При істотному утрудненні пасивного руху в суглобі (3 бали) ми часто відзначали також певне обмеження амплітуди рухів у ньому при неалогенному зусиллі. Нарешті 4 бали реєстрували у разі виявлення істотної контрактури, котра, як відомо, не тотожна повному виключенню пасивних рухів у суглобі: якщо пасивний рух у повному чи близькому до повного обсязі неможливий за жодного розумного зусилля (у межах, котрі визначаються зокрема больовою реакцією тварини), то реєстрували ПС на рівні 4 балів, якщо ж більш-менш повна пасивна рухомість реалізувалася при істотному, але неалогенному зусиллі експериментатора, то реєстрували ПС на рівні 3 балів. Крім того, під час роботи з експериментальними тваринами основну ознаку спастичності – залежність сили спротиву м'яза від швидкості його розтягування [11] через розмір тварини і перманентну рухову активність ідентифікувати практично неможливо, особливо на рівні колінного чи кульшового суглоба. Отже, верифікатором залишається тільки сила спротиву м'яза розтягуванню за

відносно низької і більш-менш однакової впродовж усього експерименту швидкості. Незважаючи на це, вибір для верифікації спастичності шкали Ashworth зумовлений обмеженою інформативністю технічно набагато складнішого альтернативного інструменту – електронейроміографії (ЕНМГ). Відомо, що між рівнем спастичності, оціненим за шкалою Ashworth, та співвідношенням амплітуд Н-хвилі та М-хвилі (Н/М), виміряних за допомогою ЕНМГ, існує слабка додатна кореляція ($r=0,51$, $p=0,03$) [95], а середній показник міжіндивідуальної та часової (в одній тварини) варіабельності (mean coefficients of variability) величини співвідношення Н/М в умовах експерименту становить відповідно близько 21% ($p<0,05$) та близько 13%, причому, коефіцієнт кореляції значень співвідношення між вимірюваннями (correlation coefficient between measurements) складає 0,59 ($p<0,1$) [134]. Обмежена точність ЕНМГ зумовлена декількома технічними моментами, наприклад, неможливістю виявлення у дрібних експериментальних тварин так званої рухової точки м'яза – ділянки входження рухових нервових стовбурів у м'яз [135] або місця, в якому поріг збудливості м'яза при точковій електричній стимуляції найменший [136] чи скорочення м'яза найбільше за мінімальної інтенсивності електричної стимуляції [135], зокрема завдяки прямому електрофізіологічному збудженню у таких умовах розгалужень рухового нерва [137]. На нашу думку, це особливо важливо з огляду на декомпозицію і зміну волоконного складу паретичного м'яза на тлі ТСМ [138] і малий розмір досліджуваних м'язів щура.

Певною мірою зменшує статистичну значущість даних, наведених у цій статті, варіативність реальних термінів спостереження у групах і підгрупах (див. вище). На нашу думку, найбільше значення цей чинник має впродовж першого місяця відновного процесу, зокрема для інтерпретації значень $V_{\text{пф}}$ і $V_{\text{пс}}$. Незважаючи на це, драматична різниця ПФ і ПС у досліджуваних групах свідчить про достатню надійність загальних висновків дослідження.

Ще одним методологічним недоліком нашої роботи є утримання тварин деяких підгруп у клітках різного розміру (див. вище). Однак слід урахувати відсутність статистично значущої різниці між значеннями як ПФ, так і ПС, при їх порівнянні у тварин, котрі утримувались у клітках різного розміру на тлі нейроінженерних втручань після моделювання ОПП [93]. Натомість відмінності перебігу відновного процесу за таких умов вдалося виявити лише засобами комплексного аналізу, що відображено у досить обережній формулюванні «обмеженні спонтанної локомоторної активності тварини **в умовах тканинно-інженерного відновного втручання** після спінальної травми ускладнює перебіг регенераційного процесу, пришвидшує формування стійкого синдрому спастичності» (виділено нами – В.М.) [93].

Іншим чинником, на який варто звернути увагу під час організації експериментального дослідження із використанням моделей часткового лацераційного ушкодження спинного мозку (як і забиття [139, 140]), є певна залежність результату автогенного відновлення рухової функції від лінії залучених тварин [62]. Зокрема цим можна пояснити отримані нами дані щодо ефективності імплантації в зону ОПП нейрогенних чи мезенхімальних стовбурових клітин, асоційованих з гідрогелем на основі N-(2-гідроксипропіл)метакриламідом [93,104,106,108–111,141–144], чи, наприклад,

первинно інтерпретовані нами як вияв незбігу статі донора і реципієнта відмінності впливу деяких видів нейротрансплантації такого типу [109,111].

Численні дані свідчать, що максимальна активність автогенного нейропластичного процесу припадає на перші тижні після ТСМ [48]. Однак, вибираючи часовий термін для відновного втручання, слід також урахувувати динаміку локальних запальних реакцій [58,145–147], котрі неодмінно супроводжуються збільшенням концентрації цитокінів та інших хімічних чинників впливу на стан трансплантованих клітин. Інфільтрація епіцентру травми нейтрофілами досягає максимуму на 3-тю добу після ТСМ, а васкулярними макрофагами, роль яких у розвитку подальшого запального процесу безсумнівна [58] – у другій половині першого тижня [145]. За іншими даними [58], перша фаза запалення при ТСМ (до двох діб після травми) полягає в активації клітин резидентної мікроглії, астроцитів і залученні циркулюючих нейтрофілів, наступна фаза – у привабленні у вогнище із кров'яного руслу макрофагів, В- і Т-лімфоцитів. На нашу думку, з огляду на ці дані, вибір для верифікації ефективності відновних втручань схеми негайного їх використання після моделювання лацераційної травми спинного мозку є вповні обґрунтованим.

Висновки

Апробована нами модель висічення бічного половинного фрагмента спинного мозку в нижньогрудному відділі у молодих тварин дає змогу відтворити глибокий однобічний руховий дефіцит, який принаймні у межах наведених даних не супроводжується високою летальністю чи побічними неврологічними розладами, а тому модель є перспективною для апробації солідних нейротрансплантаційних засобів відновного лікування ТСМ.

Інтерпретацію даних щодо відновлення рухової функції задньої паретичної кінцівки, отриманих за допомогою шкали ВВВ, на моделях бічного половинного ушкодження спинного мозку слід здійснювати з обережністю, особливо при значеннях ПФ >8 балів.

Методологія та засоби верифікації синдрому спастичності на моделях ТСМ потребують істотного вдосконалення, можливо, із залученням засобів хронічного *in vivo* ЕНМГ-моніторингу [148,149] чи реєстрації електричних і динамічних показників функції м'яза [113] у седованих тварин без глибокої міорелаксації і анестезії.

З огляду на власний досвід і результати, отримані іншими авторами [62,64,66,113–115], точками оптимальної часової шкали для детального моніторингу рухової функції паретичної кінцівки на тлі бічного половинного ушкодження спинного мозку пропонуємо вважати 7, 14 діб, 1, 2, 3, 4, 5, 6 та 7 міс після моделювання травми.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Всі процедури, виконані піддослідним тваринам в ході експерименту, відповідають етичним нормам і затверджені комісією з етики наукової установи, в якій проводилось дослідження.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

- Boakye M, Leigh BC, Skelly AC. Quality of life in persons with spinal cord injury: comparisons with other populations. *J Neurosurg Spine*. 2012 Sep;17(1 Suppl):29-37. doi: 10.3171/2012.6.AOSpine1252
- DeVivo MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. *Spinal Cord*. 2012 May;50(5):365-72. doi: 10.1038/sc.2011.178
- Geyh S, Ballert C, Sinnott A, Charlifue S, Catz A, D'Andrea Greve JM, Post MW. Quality of life after spinal cord injury: a comparison across six countries. *Spinal Cord*. 2013 Apr;51(4):322-6. doi: 10.1038/sc.2012.128
- Middleton JW, Dayton A, Walsh J, Rutkowski SB, Leong G, Duong S. Life expectancy after spinal cord injury: a 50-year study. *Spinal Cord*. 2012 Nov;50(11):803-11. doi: 10.1038/sc.2012.55
- Pretz CR, Kozlowski AJ, Chen Y, Charlifue S, Heinemann AW. Trajectories of Life Satisfaction After Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Oct;97(10):1706-1713.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2016.04.022
- GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Jan;18(1):56-87. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30415-0
- Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clin Epidemiol*. 2014 Sep 23;6:309-31. doi: 10.2147/CLEP.S68889
- Kumar R, Lim J, Mekary RA, Rattani A, Dewan MC, Sharif SY, Osorio-Fonseca E, Park KB. Traumatic Spinal Injury: Global Epidemiology and Worldwide Volume. *World Neurosurg*. 2018 May;113:e345-e363. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.033
- Krueger H, Noonan VK, Trenaman LM, Joshi P, Rivers CS. The economic burden of traumatic spinal cord injury in Canada. *Chronic Dis Inj Can*. 2013 Jun;33(3):113-22.
- Oliveri RS, Bello S, Biering-Sørensen F. Mesenchymal stem cells improve locomotor recovery in traumatic spinal cord injury: systematic review with meta-analyses of rat models. *Neurobiol Dis*. 2014 Feb;62:338-53. doi: 10.1016/j.nbd.2013.10.014
- Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity--from a basic science point of view. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007 Feb;189(2):171-80. doi: 10.1111/j.1748-1716.2006.01652.x
- Malhotra S, Pandyan AD, Day CR, Jones PW, Hermens H. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured. *Clin Rehabil*. 2009 Jul;23(7):651-8. doi: 10.1177/0269215508101747
- Hwang M, Zebracki K, Chlan KM, Vogel LC. Longitudinal changes in medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2014 Mar;37(2):171-8. doi: 10.1179/2045772313Y.00000000150
- Holtz KA, Lipson R, Noonan VK, Kwon BK, Mills PB. Prevalence and Effect of Problematic Spasticity After Traumatic Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Jun;98(6):1132-1138. doi: 10.1016/j.apmr.2016.09.124
- Christensen MD, Hulsebosch CE. Chronic central pain after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 1997 Aug;14(8):517-37. doi: 10.1089/neu.1997.14.517
- Finnerup NB, Norrbrink C, Trok K, Piehl F, Johannesen IL, Sørensen JC, Jensen TS, Werhagen L. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain*. 2014 Jan;15(1):40-8. doi: 10.1016/j.jpain.2013.09.008
- Hou S, Rabchevsky AG. Autonomic consequences of spinal cord injury. *Compr Physiol*. 2014 Oct;4(4):1419-53. doi: 10.1002/cphy.c130045
- Savage KE, Oleson CV, Schroeder GD, Sidhu GS, Vaccaro AR. Neurogenic Fever after Acute Traumatic Spinal Cord Injury: A Qualitative Systematic Review. *Global Spine J*. 2016 Sep;6(6):607-14. doi: 10.1055/s-0035-1570751
- Partida E, Mironets E, Hou S, Tom VJ. Cardiovascular dysfunction following spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2016 Feb;11(2):189-94. doi: 10.4103/1673-5374.177707
- Holmes GM, Blanke EN. Gastrointestinal dysfunction after

- spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2019 Oct;320:113009. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113009
21. Wyndaele JJ. The management of neurogenic lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury. *Nat Rev Urol*. 2016 Dec;13(12):705-714. doi: 10.1038/nrurol.2016.206
 22. Hamid R, Averbek MA, Chiang H, Garcia A, Al Mousa RT, Oh SJ, Patel A, Plata M, Del Popolo G. Epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World J Urol*. 2018 Oct;36(10):1517-1527. doi: 10.1007/s00345-018-2301-z
 23. New PW, Currie KE. Development of a comprehensive survey of sexuality issues including a self-report version of the International Spinal Cord Injury sexual function basic data sets. *Spinal Cord*. 2016 Aug;54(8):584-91. doi: 10.1038/sc.2015.216
 24. Stoffel JT, Van der Aa F, Wittmann D, Yande S, Elliott S. Fertility and sexuality in the spinal cord injury patient. *World J Urol*. 2018 Oct;36(10):1577-1585. doi: 10.1007/s00345-018-2347-y
 25. January AM, Zebracki K, Chlan KM, Vogel LC. Mental health and risk of secondary medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2014 Winter;20(1):1-12. doi: 10.1310/sci2001-1
 26. Lim SW, Shiue YL, Ho CH, Yu SC, Kao PH, Wang JJ, Kuo JR. Anxiety and Depression in Patients with Traumatic Spinal Cord Injury: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2017 Jan 12;12(1):e0169623. doi: 10.1371/journal.pone.0169623
 27. Lee SJ, Nam TW, Kim CH, Hwang JM. Knowledge and attitude of nonpsychiatric physicians regarding suicide in spinal cord injury patients and need for structured psychiatric education for suicide prevention: A prospective survey pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(11):e14901. doi: 10.1097/MD.00000000000014901
 28. Wan FJ, Chien WC, Chung CH, Yang YJ, Tzeng NS. Association between traumatic spinal cord injury and affective and other psychiatric disorders-A nationwide cohort study and effects of rehabilitation therapies. *J Affect Disord*. 2020 Mar 15;265:381-388. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.063
 29. Wu J, Stoica BA, Luo T, Sabirzhanov B, Zhao Z, Guanciale K, Nayar SK, Foss CA, Pomper MG, Faden AI. Isolated spinal cord contusion in rats induces chronic brain neuroinflammation, neurodegeneration, and cognitive impairment. Involvement of cell cycle activation. *Cell Cycle*. 2014;13(15):2446-58. doi: 10.4161/cc.29420
 30. Wu J, Zhao Z, Sabirzhanov B, Stoica BA, Kumar A, Luo T, Skovira J, Faden AI. Spinal cord injury causes brain inflammation associated with cognitive and affective changes: role of cell cycle pathways. *J Neurosci*. 2014 Aug 13;34(33):10989-1006. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5110-13.2014
 31. Craig A, Guest R, Tran Y, Middleton J. Cognitive Impairment and Mood States after Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2017 Mar 15;34(6):1156-1163. doi: 10.1089/neu.2016.4632
 32. Sachdeva R, Gao F, Chan CCH, Krassioukov AV. Cognitive function after spinal cord injury: A systematic review. *Neurology*. 2018 Sep 25;91(13):611-621. doi: 10.1212/WNL.0000000000006244
 33. Sachdeva R, Nightingale TE, Krassioukov AV. The Blood Pressure Pendulum following Spinal Cord Injury: Implications for Vascular Cognitive Impairment. *Int J Mol Sci*. 2019 May 18;20(10):2464. doi: 10.3390/ijms20102464
 34. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J, Choi D, Fehlings MG. Traumatic Spinal Cord Injury-Repair and Regeneration. *Neurosurgery*. 2017 Mar 1;80(3S):S9-S22. doi: 10.1093/neuros/nyw080
 35. Liu S, Schackel T, Weidner N, Puttagunta R. Biomaterial-Supported Cell Transplantation Treatments for Spinal Cord Injury: Challenges and Perspectives. *Front Cell Neurosci*. 2018 Jan 11;11:430. doi: 10.3389/fncel.2017.00430
 36. Lu X, Perera TH, Aria AB, Callahan LAS. Polyethylene glycol in spinal cord injury repair: a critical review. *J Exp Pharmacol*. 2018 Jul 27;10:37-49. doi: 10.2147/JEP.S148944
 37. Wang Y, Tan H, Hui X. Biomaterial Scaffolds in Regenerative Therapy of the Central Nervous System. *Biomed Res Int*. 2018 Apr 1;2018:7848901. doi: 10.1155/2018/7848901
 38. Cizkova D, Murgoci AN, Cubinkova V, Humenik F, Mojzisova Z, Maloveska M, Cizek M, Fournier I, Salzet M. Spinal Cord Injury: Animal Models, Imaging Tools and the Treatment Strategies. *Neurochem Res*. 2020 Jan;45(1):134-143. doi: 10.1007/s11064-019-02800-w
 39. Liu S, Xie YY, Wang B. Role and prospects of regenerative biomaterials in the repair of spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2019 Aug;14(8):1352-1363. doi: 10.4103/1673-5374.253512
 40. Zhang Q, Shi B, Ding J, Yan L, Thawani JP, Fu C, Chen X. Polymer scaffolds facilitate spinal cord injury repair. *Acta Biomater*. 2019 Apr 1;88:57-77. doi: 10.1016/j.actbio.2019.01.056
 41. Shah M, Peterson C, Yilmaz E, Halalme DR, Moisi M. Current advancements in the management of spinal cord injury: A comprehensive review of literature. *Surg Neurol Int*. 2020 Jan 3;11:2. doi: 10.25259/SNI_568_2019
 42. Liu F, Chen Q, Liu C, Ao Q, Tian X, Fan J, Tong H, Wang X. Natural Polymers for Organ 3D Bioprinting. *Polymers (Basel)*. 2018 Nov 16;10(11):1278. doi: 10.3390/polym10111278
 43. Raineteau O, Schwab ME. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Apr;2(4):263-73. doi: 10.1038/35067570
 44. Steeves JD. Bench to bedside: challenges of clinical translation. *Prog Brain Res*. 2015;218:227-39. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.12.008
 45. Khorasanizadeh M, Yousefifard M, Eskian M, Lu Y, Chalangari M, Harrop JS, Jazayeri SB, Seyedpour S, Khodaei B, Hosseini M, Rahimi-Movaghgar V. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*. 2019 Feb 15:1-17. doi: 10.3171/2018.10.SPINE18802
 46. Belegu V, Oudega M, Gary DS, McDonald JW. Restoring function after spinal cord injury: promoting spontaneous regeneration with stem cells and activity-based therapies. *Neurosurg Clin N Am*. 2007 Jan;18(1):143-68, xi. doi: 10.1016/j.nec.2006.10.012
 47. Deumens R, Koopmans GC, Joosten EA. Regeneration of descending axon tracts after spinal cord injury. *Prog Neurobiol*. 2005 Sep-Oct;77(1-2):57-89. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.10.004
 48. Blesch A, Tuszynski MH. Spinal cord injury: plasticity, regeneration and the challenge of translational drug development. *Trends Neurosci*. 2009 Jan;32(1):41-7. doi: 10.1016/j.tins.2008.09.008
 49. Nishimura Y, Isa T. Cortical and subcortical compensatory mechanisms after spinal cord injury in monkeys. *Exp Neurol*. 2012 May;235(1):152-61. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.08.013
 50. Ghosh A, Haiss F, Sydekum E, Schneider R, Gullo M, Wyss MT, Mueggler T, Baltes C, Rudin M, Weber B, Schwab ME. Rewiring of hindlimb corticospinal neurons after spinal cord injury. *Nat Neurosci*. 2010 Jan;13(1):97-104. doi: 10.1038/nn.2448
 51. Manohar A, Foffani G, Ganzer PD, Bethea JR, Moxon KA. Cortex-dependent recovery of unassisted hindlimb locomotion after complete spinal cord injury in adult rats. *Elife*. 2017 Jun 29;6:e23532. doi: 10.7554/eLife.23532
 52. Zareen N, Shinozaki M, Ryan D, Alexander H, Amer A, Truong DQ, Khadka N, Sarkar A, Naeem S, Bikson M, Martin JH. Motor cortex and spinal cord neuromodulation promote corticospinal tract axonal outgrowth and motor recovery after cervical contusion spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2017 Nov;297:179-189. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.08.004
 53. Deng J, Xie H, Chen Y, Peng Z, Zhao J, Zhou Y, Chen C, Zhang K. Comparative study of the reorganization in bilateral motor and sensory cortices after spinal cord hemisection in mice. *Neuroreport*. 2021 Jun 22. doi: 10.1097/WNR.0000000000001694
 54. Brown AR, Martinez M. From cortex to cord: motor circuit plasticity after spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2019 Dec;14(12):2054-2062. doi: 10.4103/1673-5374.262572
 55. Tahayori B, Kocejka DM. Activity-dependent plasticity of spinal circuits in the developing and mature spinal cord. *Neural Plast*. 2012;2012:964843. doi: 10.1155/2012/964843
 56. Fisher KM, Lilak A, Garner J, Darian-Smith C. Extensive somatosensory and motor corticospinal sprouting occurs following a central dorsal column lesion in monkeys. *J Comp Neurol*. 2018 Oct 15;526(15):2373-2387. doi: 10.1002/cne.24491
 57. Flynn JR, Graham BA, Galea MP, Callister RJ. The role of propriospinal interneurons in recovery from spinal cord

- injury. *Neuropharmacology*. 2011 Apr;60(5):809-22. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.016
58. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms. *Front Neurol*. 2019 Mar 22;10:282. doi: 10.3389/fneur.2019.00282
 59. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma*. 1995 Feb;12(1):1-21. doi: 10.1089/neu.1995.12.1
 60. Barros Filho TE, Molina AE. Analysis of the sensitivity and reproducibility of the Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) scale in Wistar rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008 Feb;63(1):103-8. doi: 10.1590/s1807-59322008000100018
 61. 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 May;45(5):367-79. doi: 10.1038/sj.sc.3101970
 62. Mills CD, Hains BC, Johnson KM, Hulsebosch CE. Strain and model differences in behavioral outcomes after spinal cord injury in rat. *J Neurotrauma*. 2001 Aug;18(8):743-56. doi: 10.1089/089771501316919111
 63. Webb AA, Muir GD. Compensatory locomotor adjustments of rats with cervical or thoracic spinal cord hemisections. *J Neurotrauma*. 2002 Feb;19(2):239-56. doi: 10.1089/08977150252806983
 64. Arvanian VL, Schnell L, Lou L, Golshani R, Hunanyan A, Ghosh A, Pearce DD, Robinson JK, Schwab ME, Fawcett JW, Mendell LM. Chronic spinal hemisection in rats induces a progressive decline in transmission in uninjured fibers to motoneurons. *Exp Neurol*. 2009 Apr;216(2):471-80. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.01.004
 65. Filli L, Zörner B, Weinmann O, Schwab ME. Motor deficits and recovery in rats with unilateral spinal cord hemisection mimic the Brown-Sequard syndrome. *Brain*. 2011 Aug;134(Pt 8):2261-73. doi: 10.1093/brain/awr167
 66. Zhao YY, Yuan Y, Chen Y, Jiang L, Liao RJ, Wang L, Zhang XN, Ohtsu H, Hu WW, Cheng Z. Histamine promotes locomotion recovery after spinal cord hemisection via inhibiting astrocytic scar formation. *CNS Neurosci Ther*. 2015 May;21(5):454-62. doi: 10.1111/cns.12379
 67. 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 Aug 1;31(15):1354-61. doi: 10.1089/neu.2014.3400
 68. Hoffman AM, Dow SW. Concise Review: Stem Cell Trials Using Companion Animal Disease Models. *Stem Cells*. 2016 Jul;34(7):1709-29. doi: 10.1002/stem.2377
 69. Assinck P, Duncan GJ, Hilton BJ, Plemel JR, Tetzlaff W. Cell transplantation therapy for spinal cord injury. *Nat Neurosci*. 2017 Apr 25;20(5):637-647. doi: 10.1038/nn.4541
 70. Dietz V, Schwab ME. From the Rodent Spinal Cord Injury Model to Human Application: Promises and Challenges. *J Neurotrauma*. 2017 May 1;34(9):1826-1830. doi: 10.1089/neu.2016.4513
 71. Schwab ME, Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev*. 1996 Apr;76(2):319-70. doi: 10.1152/physrev.1996.76.2.319
 72. Kerezoudi E, Thomas PK. Influence of age on regeneration in the peripheral nervous system. *Gerontology*. 1999 Nov-Dec;45(6):301-6. doi: 10.1159/000022109
 73. Jaerve A, Schiwy N, Schmitz C, Mueller HW. Differential effect of aging on axon sprouting and regenerative growth in spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2011 Oct;231(2):284-94. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.07.002
 74. Geoffroy CG, Hilton BJ, Tetzlaff W, Zheng B. Evidence for an Age-Dependent Decline in Axon Regeneration in the Adult Mammalian Central Nervous System. *Cell Rep*. 2016 Apr 12;15(2):238-46. doi: 10.1016/j.celrep.2016.03.028
 75. Geoffroy CG, Meves JM, Zheng B. The age factor in axonal repair after spinal cord injury: A focus on neuron-intrinsic mechanisms. *Neurosci Lett*. 2017 Jun 23;652:41-49. doi: 10.1016/j.neulet.2016.11.003
 76. Sutherland TC, Geoffroy CG. The Influence of Neuron-Extrinsic Factors and Aging on Injury Progression and Axonal Repair in the Central Nervous System. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Mar 25;8:190. doi: 10.3389/fcell.2020.00190
 77. Kopach O, Medvediev V, Krotov V, Borisjuk A, Tsybaliuk V, Voitenko N. Opposite, bidirectional shifts in excitation and inhibition in specific types of dorsal horn interneurons are associated with spasticity and pain post-SCI. *Sci Rep*. 2017 Jul 19;7(1):5884. doi: 10.1038/s41598-017-06049-7
 78. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Семенова ВМ, Гридіна НЯ, Сенчик ЮЮ, Величко ОМ, Дичко СМ Васлович ВВ. Модель пересічення половини поперечника спинного мозку. Частина I. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2016;(2):18-27. doi: 10.25305/unj.72605
 79. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Гридіна НЯ, Сенчик ЮЮ, Сулій ЛМ, Татарчук ММ, Величко ОМ, Дичко СМ, Драгунцова НГ. Модель поперечного пересічення половини спинного мозку. Частина II. Стан нервово-м'язового апарату, синдром посттравматичної спастичності та хронічний больовий синдром. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2016;(3):9-17. doi: 10.25305/unj.78766
 80. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Семенова ВМ, Гридіна НЯ, Ямиський ЮЯ, Сенчик ЮЮ, Драгунцова НГ, Рибачук ОА, Дичко СМ, Петрів ТІ. Тривала персистентна біосумісного стороннього тіла у хребтовому каналі за відкритої проникної травми спинного мозку: клініко-експериментальні та патоморфологічні особливості. *Клінічна хірургія*. 2016;(8):64-9.
 81. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Гридіна НЯ, Драгунцова НГ, Дичко СМ. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг регенераційного процесу при травмі спинного мозку в експерименті. *Український неврологічний журнал*. 2016;(3):59-65.
 82. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Драгунцова НГ, Дичко СМ. Вплив трансплантації тканини фетальної нирки на перебіг регенераційного процесу при травмі спинного мозку в експерименті. *Наука і практика*. 2016;(1-2):104-15.
 83. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Семенова ВМ, Гридіна НЯ, Ямиський ЮЯ, Сенчик ЮЮ, Драгунцова НГ, Рибачук ОА, Васлович ВВ, Дичко СМ, Петрів ТІ. Клініко-морфологічні особливості моделі відкритої проникної травми спинного мозку з тривалим перебуванням стороннього тіла у хребтовому каналі. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2016;(4):16-25. doi: 10.25305/unj.86577
 84. Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Драгунцова НГ, Дичко СМ, Цимбалюк ВІ. Вплив трансплантації тканини фетальної мозочка на відновлення локомоторної функції задньої кінцівки при травмі спинного мозку у щура. *Клітинна та органна трансплантологія*. 2016;4(2):168-74. doi: 10.22494/COT.V4I2.57
 85. Медведєв ВВ. Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на відновлення рухової функції після експериментальної травми спинного мозку. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2017;(1):11-23. doi: 10.25305/unj.96095
 86. Özkan ZE. Macro-anatomical investigations on the skeletons of mole-rat (*Spalax leucodon* Nordmann) III. *Skeleton axiale. Vet. Arhiv*. 2007;77(3):281-9.
 87. Olude MA, Mustapha OA, Ogunbunmi TK, Olopade JO. The vertebral column, ribs, and sternum of the African giant rat (*Cricetomys gambianus* waterhouse). *Scientific World Journal*. 2013 Oct 28;2013:973537. doi: 10.1155/2013/973537
 88. Gilerovich EG, Moshonkina TR, Fedorova EA, Shishko TT, Pavlova NV, Gerasimenko YP, Otellin VA. Morphofunctional characteristics of the lumbar enlargement of the spinal cord in rats. *Neurosci Behav Physiol*. 2008 Oct;38(8):855-60. doi: 10.1007/s11055-008-9056-8
 89. Moonen G, Satkunendrarajah K, Wilcox JT, Badner A, Mothe A, Foltz W, Fehlings MG, Tator CH. A New Acute Impact-Compression Lumbar Spinal Cord Injury Model in the Rodent. *J Neurotrauma*. 2016 Feb 1;33(3):278-89. doi: 10.1089/neu.2015.3937
 90. Gelderd JB, Chopin SF. The vertebral level of origin of spinal nerves in the rat. *Anat Rec*. 1977 May;188(1):45-7. doi: 10.1002/ar.1091880106
 91. Curless RG, Nelson MB, Brimmer F, Tellez C. Brain and spinal cord lesions in the newborn rat. *Lab Anim*. 1977 Oct;11(4):251-5. doi: 10.1258/00236777780936431
 92. Tveten L. Spinal cord vasculature. IV. The spinal cord arteries

- in the rat. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1976 Jul;17(4):385-98. doi: 10.1177/028418517601700401
93. Козьявкін ВІ, Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Драгунцова НГ. Вплив обмеження спонтанної локомоторної активності на перебіг синдрому спастичності за умови експериментальної травми спинного мозку та імплантації матриксу NeuroGelTM, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами. *Буковинський медичний вісник*. 2016;20(4):83-9. doi: 10.24061/2413-0737.XX.4.80.2016.196
 94. Metz GA, Merkler D, Dietz V, Schwab ME, Fouad K. Efficient testing of motor function in spinal cord injured rats. *Brain Res*. 2000 Nov 17;883(2):165-77. doi: 10.1016/S0006-8993(00)02778-5
 95. Dong HW, Wang LH, Zhang M, Han JS. Decreased dynorphin A (1-17) in the spinal cord of spastic rats after the compressive injury. *Brain Res Bull*. 2005 Oct 15;67(3):189-95. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.06.026
 96. Lynn BO, Erwin A, Guy M, Herman B, Davide M, Ellen J, Anne C, Kaat D. Comprehensive quantification of the spastic catch in children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil*. 2013 Jan;34(1):386-96. doi: 10.1016/j.ridd.2012.08.019
 97. Peyronnard JM, Charron LF, Lavoie J, Messier JP. Motor, sympathetic and sensory innervation of rat skeletal muscles. *Brain Res*. 1986 May 14;373(1-2):288-302. doi: 10.1016/0006-8993(86)90343-4
 98. Медведєв ВВ. Вплив трансплантації клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті. *Український неврологічний журнал*. 2007;(4):93-101.
 99. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Вплив трансплантації синтетичного макропористого гідрогелю та клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті. *Журнал АМН України*. 2008;14(1):74-93.
 100. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Вплив трансплантації клітин нюхової цибулини на відновні процеси у спинному мозку після його експериментального травматичного пошкодження та імплантації синтетичного макропористого гідрогелю. *Український неврологічний журнал*. 2008;(2):73-83.
 101. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Спинний мозг. Елегія надежды: Монографія. Винниця: Книга; 2010.
 102. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Гридіна НЯ, Сенчик ЮЮ, Татарчук ММ, Драгунцова НГ, Дичко СМ, Петрів ТІ. Модель відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією біосумісного стороннього тіла у каналі хребта. Синдром посттравматичної спастичності. *Клінічна Хірургія*. 2016;(10):67-71.
 103. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Гридіна НЯ, Татарчук ММ, Драгунцова НГ, Дичко СМ. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при травмі спинного мозку в експерименті. *Український неврологічний журнал*. 2016;(4):59-66.
 104. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козьявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGelTM у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на відновлення рухової функції задньої кінцівки щура після спінальної травми. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016;(6):13-9. doi: 10.22141/2224-0713.6.84.2016.83117
 105. Медведєв ВВ. Варіативність кореляції рівня функції та спастичності паретичної кінцівки за різного перебігу відновного процесу на моделі спінальної травми. *Шпитальна Хірургія*. 2017;(4):21-6. doi: 10.11603/2414-4533.2016.4.7180
 106. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козьявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGelTM у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на динаміку синдрому спастичності після спінальної травми в експерименті. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016;(7):20-6. doi: 10.22141/2224-0713.7.85.2016.86913
 107. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Татарчук ММ, Драгунцова НГ, Дичко СМ. Вплив трансплантації тканини фетального нирки на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку. *Медична наука України*. 2016;12(3-4):21-7.
 108. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козьявкін ВІ, Драгунцова НГ, Нестеренко ДГ. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGelTM на відновлення рухової функції спинного мозку щура після експериментальної спінальної травми. *Клінічна Хірургія*. 2017;(1):64-6.
 109. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Васильєв РГ, Рибачук ОА, Козьявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGel у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребня на відновлення рухової функції задніх кінцівок щура після травми спинного мозку. *Український неврологічний журнал*. 2017;(1):65-71.
 110. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козьявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGelTM на перебіг синдрому посттравматичної спастичності в експерименті. *Клінічна Хірургія*. 2017;(3):44-7.
 111. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Васильєв РГ, Рибачук ОА, Козьявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGelTM у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребня на перебіг синдрому спастичності після експериментальної травми спинного мозку. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017;(1):12-7 doi: 10.22141/2224-0713.1.87.2017.96533
 112. Медведєв ВВ. Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2017;(2):11-21. doi: 10.25305/unj.104498
 113. Hsieh TH, Tsai JY, Wu YN, Hwang IS, Chen TI, Chen JJ. Time course quantification of spastic hypertonia following spinal hemisection in rats. *Neuroscience*. 2010 Apr 28;167(1):185-98. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.064
 114. Perci V, Amendola J, Laurin J, Gignes M, Madaschi L, Carelli S, Marqueste T, Gorio A, Decherchi P. The use of poly(N-[2-hydroxypropyl]-methacrylamide) hydrogel to repair a T10 spinal cord hemisection in rat: a behavioural, electrophysiological and anatomical examination. *ASN Neuro*. 2013 May 30;5(2):149-66. doi: 10.1042/AN20120082
 115. Zhang Q, Yan S, You R, Kaplan DL, Liu Y, Qu J, Li X, Li M, Wang X. Multichannel silk protein/laminin grafts for spinal cord injury repair. *J Biomed Mater Res A*. 2016 Dec;104(12):3045-3057. doi: 10.1002/jbm.a.35851
 116. Коломийцев АК, Чайковский ЮБ, Терещенко ТЛ. Быстрый метод импрегнации азотнокислым серебром элементов периферической нервной системы, пригодный для парафиновых и целлоидиновых срезов. *Арх. Анат*. 1981;81(8):93-6.
 117. Morawietz G, Ruehl-Fehlert C, Kittel B, Bube A, Keane K, Halm S, Heuser A, Hellmann J; RITA Group; NACAD Group. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice--Part 3. A joint publication of the RITA and NACAD groups. *Exp Toxicol Pathol*. 2004 Jul;55(6):433-49. doi: 10.1078/0940-2993-00350
 118. Watson C, Paxinos G, Kayalioglu G, Heise C. Atlas of the rat spinal cord. In: Watson C, Paxinos G, Kayalioglu G, editors. *The spinal cord: a Christopher and Dana Reeve Foundation text and atlas*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier/Academic Press; 2009. 238-306. doi: 10.1016/B978-0-12-374247-6.50019-5
 119. Jaumard NV, Leung J, Gokhale AJ, Guarino BB, Welch WC, Winkelstein BA. Relevant Anatomic and Morphological Measurements of the Rat Spine: Considerations for Rodent Models of Human Spine Trauma. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Oct 15;40(20):E1084-92. doi: 10.1097/BRS.0000000000001021
 120. Stavrikis AI, Loftin AH, Lord EL, Hu Y, Manegold JE, Dworsky EM, Scaduto AA, Bernthal NM. Current Animal Models of Postoperative Spine Infection and Potential Future Advances. *Front Med (Lausanne)*. 2015 May 26;2:34. doi: 10.3389/fmed.2015.00034
 121. Majczyński H, Sławińska U. Locomotor recovery after thoracic spinal cord lesions in cats, rats and humans. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2007;67(3):235-57.
 122. Canbay S, Güler B, Bozkurt M, Comert A, Izci Y, Başkaya MK. Anatomical relationship and positions of the lumbar and sacral segments of the spinal cord according to the vertebral

- bodies and the spinal roots. *Clin Anat*. 2014 Mar;27(2):227-33. doi: 10.1002/ca.22253
123. Barson AJ. The vertebral level of termination of the spinal cord during normal and abnormal development. *J Anat*. 1970 May;106(Pt 3):489-97.
124. Vettivel S. Vertebral level of the termination of the spinal cord in human fetuses. *J Anat*. 1991 Dec;179:149-61.
125. Calguner E, Erdogan D, Elmas C, Bahcelioglu M, Gozil R, Ayhan MS. Innervation of the rat anterior abdominal wall as shown by modified Sihler's stain. *Med Princ Pract*. 2006;15(2):98-101. doi: 10.1159/000090911
126. Kjell J, Olson L. Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies. *Dis Model Mech*. 2016 Oct 1;9(10):1125-1137. doi: 10.1242/dmm.025833
127. Dalamagkas K, Tsintou M, Seifalian A, Seifalian AM. Translational Regenerative Therapies for Chronic Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 15;19(6):1776. doi: 10.3390/ijms19061776
128. You SW, Chen BY, Liu HL, Lang B, Xia JL, Jiao XY, Ju G. Spontaneous recovery of locomotion induced by remaining fibers after spinal cord transection in adult rats. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21(1-2):39-45.
129. Jian R, Yixu Y, Sheyu L, Jianhong S, Yaohua Y, Xing S, Qingfeng H, Xiaojian L, Lei Z, Yan Z, Fangling X, Huasong G, Yilu G. Repair of spinal cord injury by chitosan scaffold with glioma ECM and SB216763 implantation in adult rats. *J Biomed Mater Res A*. 2015 Oct;103(10):3259-72. doi: 10.1002/jbm.a.35466
130. Li LS, Yu H, Raynald R, Wang XD, Dai GH, Cheng HB, Liu XB, An YH. Anatomical mechanism of spontaneous recovery in regions caudal to thoracic spinal cord injury lesions in rats. *PeerJ*. 2017 Jan 10;5:e2865. doi: 10.7717/peerj.2865
131. Sedý J, Urdziková L, Jendelová P, Syková 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
132. Li Y, Oskouian RJ, Day YJ, Kern JA, Linden J. Optimization of a mouse locomotor rating system to evaluate compression-induced spinal cord injury: correlation of locomotor and morphological injury indices. *J Neurosurg Spine*. 2006 Feb;4(2):165-73. doi: 10.3171/spi.2006.4.2.165
133. Hahm SC, Yoon YW, Kim J. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation alleviates spasticity after spinal contusion by inhibiting activated microglia in rats. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 May;29(4):370-81. doi: 10.1177/1545968314545172
134. Cliffer KD, Tonra JR, Carson SR, Radley HE, Cavnor C, Lindsay RM, Bodine SC, DiStefano PS. Consistent repeated M- and H-Wave recording in the hind limb of rats. *Muscle Nerve*. 1998 Nov;21(11):1405-13. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199811)21:11<1405::aid-mus7>3.0.co;2-d
135. Guzmán-Venegas RA, Arana OF, Silvestre RA. Differences between motor point and innervation zone locations in the biceps brachii. An exploratory consideration for the treatment of spasticity with botulinum toxin. *J Electromyogr Kinesiol*. 2014 Dec;24(6):923-7. doi: 10.1016/j.jelekin.2014.07.012
136. Gobbo M, Maffioletti NA, Orizio C, Minetto MA. Muscle motor point identification is essential for optimizing neuromuscular electrical stimulation use. *J Neuroeng Rehabil*. 2014 Feb 25;11:17. doi: 10.1186/1743-0003-11-17
137. Nakagawa K, Bergquist AJ, Yamashita T, Yoshida T, Masani K. Motor point stimulation primarily activates motor nerve. *Neurosci Lett*. 2020 Sep 25;736:135246. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135246
138. D'Amico JM, Condliffe EG, Martins KJ, Bennett DJ, Gorassini MA. Recovery of neuronal and network excitability after spinal cord injury and implications for spasticity. *Front Integr Neurosci*. 2014 May 12;8:36. doi: 10.3389/fnint.2014.00036
139. Basso DM, Fisher LC, Anderson AJ, Jakeman LB, McTigue DM, Popovich PG. Basso Mouse Scale for locomotion detects differences in recovery after spinal cord injury in five common mouse strains. *J Neurotrauma*. 2006 May;23(5):635-59. doi: 10.1089/neu.2006.23.635
140. Kjell J, Sandor K, Josephson A, Svensson CI, Abrams MB. Rat substrains differ in the magnitude of spontaneous locomotor recovery and in the development of mechanical hypersensitivity after experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2013 Nov 1;30(21):1805-11. doi: 10.1089/neu.2013.2998
141. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Драгунцова НГ. Порівняльний аналіз динаміки рівня рухової активності паретичної кінцівки щура на тлі травми спинного мозку та відновних нейроінженерних втручань. *Український неврологічний журнал*. 2017;(3):43-8.
142. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Драгунцова НГ. Порівняльний аналіз динаміки відновлення рухової функції паретичної кінцівки щура після травми спинного мозку та відновних нейроінженерних втручань із використанням стовбурових клітин мезенхімального й нейрогенного фенотипу. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017;(7):16-22. doi: 10.22141/2224-0713.7.93.2017.116543
143. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Драгунцова НГ. Порівняльний аналіз динаміки спастичності паретичної кінцівки щура після травми спинного мозку та відновних нейроінженерних втручань з використанням стовбурових клітин мезенхімального і нейрогенного фенотипу. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018;(3):5-12. doi: 10.22141/2224-0713.3.97.2018.133676
144. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Васильєва ІГ, Козьявкін ВІ, Галанта ОС, Цюбко ОІ, Чопик НГ, Олексенко НП, Драгунцова НГ. Вплив експериментальної спастичної травми на тканинну експресію мРНК деяких елементів медіаторних систем спинного мозку. *Клінічна Хірургія*. 2017;(4):69-3.
145. Siebert JR, Eade AM, Osterhout DJ. Biomaterial Approaches to Enhancing Neurorestoration after Spinal Cord Injury: Strategies for Overcoming Inherent Biological Obstacles. *Biomed Res Int*. 2015;2015:752572. doi: 10.1155/2015/752572
146. Garcia E, Aguilar-Cevallos J, Silva-Garcia R, Ibarra A. Cytokine and Growth Factor Activation In Vivo and In Vitro after Spinal Cord Injury. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:9476020. doi: 10.1155/2016/9476020
147. Tran AP, Warren PM, Silver J. The Biology of Regeneration Failure and Success After Spinal Cord Injury. *Physiol Rev*. 2018 Apr 1;98(2):881-917. doi: 10.1152/physrev.00017.2017
148. Ng KA, Rusly A, Gammad GGL, Le N, Liu SC, Leong KW, Zhang M, Ho JS, Yoo J, Yen SC. A 3-Mbps, 802.11g-Based EMG Recording System With Fully Implantable 5-Electrode EMG Acquisition Device. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*. 2020 Aug;14(4):889-902. doi: 10.1109/TBCAS.2020.3009088
149. Zeale D, Li Y, Huang S. An Implantable System For Chronic In Vivo Electromyography. *J Vis Exp*. 2020 Apr 21;(158):10.3791/60345. doi: 10.3791/60345