

Ukr Neurosurg J. 2024;30(4):30-42
doi: 10.25305/unj.310430

Динаміка функціонального індексу сідничного нерва щура після його перетину та після відновлення шляхом епіневральної нейрорафії: власні результати й аналіз літературних даних

З.К. Меліков, В.В. Медведєв

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

Надійшла до редакції 29.08.2024
Прийнята до публікації 27.09.2024

Адреса для листування:

Меліков Зія Камілі огли, Кафедра
нейрохірургії, Національний
медичний університет імені
О.О. Богомольця, вул. Платона
Майбороди, 32, Київ, 04050,
Україна, e-mail: melikov_ziya@ukr.
net

Травма периферичного нерва (ТПН) — часта патологія воєнного часу, наявність якої істотно ускладнює перебіг і лікування бойових ушкоджень кінцівок. Розробка нових методів лікування ТПН неможлива без валідації існуючих моделей ТПН і вивчення динаміки відновного процесу за такого виду травми у великі терміни спостереження. Нами детально проаналізована динаміка функціонального індексу сідничного нерва (sciatic functional index (SFI)) після перетину та негайного зшивання сідничного нерва дорослого щура протягом 24 тиж спостереження.

Мета: проаналізувати динаміку SFI після перетину, а також після перетину та негайного зшивання сідничного нерва дорослого щура впродовж 24 тиж і порівняти отримані результати з даними інших авторів за аналогічних експериментальних умов.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 76 білих дорослих безпородних щурах-самцях з дотриманням принципів біоетики. У тварин групи Sham (n=24) виконували доступ до сідничного нерва, у тварин групи Sect (n=29) — перетин сідничного нерва, у тварин групи Raph (n=23) — перетин і негайне епіневральне зшивання сідничного нерва. З кожної групи через 4, 8 і 12 тиж після хірургічного втручання для електрофізіологічних та морфологічних досліджень виводили певну кількість тварин, для решти тварин експеримент завершували через 24 тиж від початку спостереження. SFI визначали перед виведенням тварин, для всіх тварин кожної групи через 4, 8, 12, 16, 20 і 24 тиж за формулою Bain–Mackinnon–Hunter. Опрацювання даних проводили з використанням методів математичної статистики.

Результати. У тварин групи Sham, яких спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту (n=7), середнє значення SFI через місяць після моделювання травми становило –8,9 бала й до кінця експерименту змінювалося неістотно. У тварин групи Sect, яких спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту (n=8), через місяць після травми середнє значення SFI становило –84,7 бала, збільшуючись до –67,0 балів наприкінці 16-го тижня й у подальшому зменшуючись до –96,5 бала. У тварин групи Raph, яких спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту (n=7), середнє значення SFI через місяць становило –64,4 бала. Його збільшення до –45,4 бала наприкінці 24-го тижня слід вважати відносно достовірним. При попарному порівнянні усереднених для усіх тварин значень SFI у групах Sham і Sect, Sham та Raph, Sect і Raph статистично значущі відмінності виявлено через 4, 8, 12, 20 та 24 тиж після моделювання травми. Через 16 тиж після втручання значення SFI у групах Sect і Raph статистично значущо відрізнялися від показника групи Sham, але не відрізнялися між собою.

Висновки. Метод визначення функції паретичної кінцівки після травми сідничного нерва щура з використанням SFI має низку технічних обмежень, що є причиною значної варіативності експериментальних результатів у різних дослідницьких групах. Виявлена достовірна двофазна динаміка SFI після перетину сідничного нерва, як і незначущі (за цими даними) коливання SFI після перетину сідничного нерва та нейрорафії, потребують незалежної верифікації, патофізіологічної інтерпретації. Їх слід урахувувати при оцінці методів відновного лікування з використанням такої експериментальної моделі ТПН.

Ключові слова: травма периферичного нерва; перетин сідничного нерва, нейрорафія, функціональний індекс сідничного нерва, темпоральна динаміка показника



Вступ

Механічна травма периферичного нерва (ТПН) — поширена травма, що призводить до інвалідизації. Її частота, за різними даними, становить близько 3% від загальної кількості травм мирного часу [1–9] та близько 5% з урахуванням специфічних випадків травми сплетень і корінців спинного мозку [8], або 1–2 випадки на 10 тис. населення на рік [10–13] та більше в країнах, що розвиваються [10]. Під час бойових дій ТПН є частим елементом мінно-вибухових і вогнепальних кульових уражень кінцівок разом із травмами судин і кісток ([14–17] — щодо вогнепальних ТПН мирного часу, [18] — щодо ТПН мирного часу загалом, [19] — щодо ТПН воєнного часу), що ускладнює перебіг цього виду травми.

Відомо, що ТПН у цілому є найлегшою з травм нервової системи, характеризується комплексом тривалих сенсомоторних, трофічних та больових розладів [1–8], спричинює значні прямі й супутні фінансові витрати [4–7, 11, 20–26], які щорічно суттєво зростають [27]. У деяких вибірках спостерігають зменшення частки ТПН серед травм мирного часу протягом останніх 30 років [9]. Спостереження за пацієнтами з периферичною нейропатією свідчать про збільшення ризику передчасної смерті [28]. Однак не відомо, чи характерне це для пацієнтів із посттравматичною нейропатією і чи існує прямий зв'язок між ТПН і смертю пацієнта.

Цей вид травми демонструє вікову (у середньому 36–39 років [9, 11, 12, 27]) і статеву специфіку, трапляючись удвічі [11–13], утричі [11, 18, 27, 29] чи навіть учетверо [9] частіше в чоловіків. Найпоширенішими є ураження нервів верхніх кінцівок, зокрема зап'ястка та кисті [11–13, 18, 25, 27]. Лівобічні ураження, імовірно, частіші [18, 25]. Лікування ТПН переважно хірургічне [9, 12, 13] і в ургентному режимі чи не найчастіше передбачає пряме відновлення анатомічної цілісності нерва шляхом нейрографії [13].

Незважаючи на порівняно високий відновний потенціал периферичної нервової системи, пластичність центральної її частини та значний прогрес у розробці засобів лікування ТПН, результати медичної допомоги при цій патології далекі від бажаних і можуть бути поліпшені шляхом комплексного впливу на епіцентр травми, центральні відділи нервової системи та паретичні м'язи [30]. Розробка комплексних методів лікування здійснюється в умовах експерименту й неможлива без стандартизації моделей ТПН [31–35]. Імовірно, найзручнішою для відпрацювання імплантаційних засобів лікування ТПН є модель повного перетину сідничного нерва [31]. Однак, незважаючи на порівняну простоту, відтворюваність результатів цієї моделі незадовільна, тому її валідація є актуальною. Крім того, у доступних джерелах літератури дані щодо поведінки цієї моделі в терміні, що перевищують 90 діб, обмежені [36–40]. Мало даних щодо статистичного аналізу достовірності змін у часі функціонально-анатомічного показника — функціонального індексу сідничного нерва (sciatic functional index (SFI)) на тлі перетину чи висічення фрагмента цього нерва в щура [41, 42].

Мета: проаналізувати динаміку SFI після перетину, а також після перетину та негайного зшивання сідничного нерва дорослого щура впродовж 24 тиж і порівняти отримані результати з даними інших авторів за аналогічних експериментальних умов.

Матеріали і методи

Експериментальні тварини та експериментальні групи

Дослідження виконано на 76 білих безпородних щурах віком 4–6 міс із масою тіла 280–380 г, з виводку віварію Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, яких утримували за природного світлового режиму, звичної температури, вологості та харчування збалансованим комбінованим кормом *ad libitum*. Під час виконання роботи дотримувалися принципів біоетики, гуманного поводження з тваринами, регламентованими Директивою Ради ЄС 86/609/ЕЕС «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, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (1986) та Законом України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). На проведення дослідження отримано дозвіл Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 155 від 31.01.2022 р.) і Комітету з біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол № 39 від 18.05.2022 р.).

Сформовано три експериментальні групи: 1) група несправжньо прооперованих (sham-operated) тварин, яким виконували лише хірургічний доступ до сідничного нерва (Sham; n=24); група моделювання повного перетину (sectio) сідничного нерва в середній третині (Sect; n=29); група моделювання повного перетину сідничного нерва в середній третині та негайного епіневрального його зшивання (neurorrhaphia; Raph; n=23). З кожної групи через 4, 8 і 12 тиж після хірургічного втручання для електрофізіологічних і морфологічних досліджень виводили певну кількість тварин (**Табл. 1**), для решти тварин експеримент завершували через 24 тиж від початку спостереження.

Таблиця 1. Склад експериментальних груп і динаміка виведення тварин з експерименту

Термін виведення тварин з експерименту, тиждень	Sham	Sect	Raph
4	5	8	5
8	6	6	5
12	6	7	6
24	7	8	7

Хірургічні втручання

Хірургічні втручання здійснювали під загальним знеболюванням шляхом внутрішньоочеревинного введення суміші розчинів ксилазину гідрохлориду (15 мг/кг, «Biowet», Польща) і кетаміну гідрохлориду (75 мг/кг, «Фармак», Україна). Стан задовільної наркотизації верифікували за такими критеріями: відсутність рогівкового рефлексу, відсутність відсмикування задньої лапи при сильному притисканні стопи до поверхні укладки тварини, відсутність синхронних із респіраторним циклом рухів вібрисів, поверхневі ритмічні дихальні рухи, очевидний екзофтальм. За наявності зазначених ознак тварину укладали в стандартне фізіологічне положення черевом донизу, кінцівки фіксували мотузками до країв хірургічного столика, шкіру задньобічної поверхні лівого стегна голили ножицями та обробляли антисептичним розчином повідон-йоду («Бетадин®», «EGIS», Угорщина). У помірних асептичних умовах шкіру розсікали вздовж лінії найбільш поверхнево розташованої зовнішньої поверхні стегнової кістки, візуалізували місце прикріплення сухожилка короткої головки двоголового м'яза стегна (*m. biceps femoris*), у цій зоні проводили лінійний розріз уздовж кістки, мобілізовану головку м'яза відводили вбік (**Рис. 1, А**). У розкритій кишені між мобілізованою головкою, кісткою та іншими інтактними м'язами стегна виявляли та відділяли від оточуючих тканин стовбур сідничного нерва на ділянці від виходу із порожнини малого таза до його розгалуження на основні гілки (**Рис. 1, В**). У групі Sham хірургічне втручання на цьому етапі завершували, пошарово зашиваючи сепарований від кістки край короткої головки двоголового м'яза стегна й сухожилкову частину широкого бічного м'яза стегна (*m. vastus lateralis*) у місці її прикріплення до стегнової кістки, а також край шкіри вузловими швами (ум. № 3-0, «Eticon», США). У групі Sect мобілізований від оточуючих тканин стовбур сідничного нерва офтальмологічними ножицями перетинали, спостерігаючи швидку ретракцію проксимальної кукси (**Рис. 1, С**). Після зупинки кровотечі втручання завершували, як описано вище. У групі Raph кукси перетнутого сідничного нерва з'єднували за типом кінець у кінець 3–6 (залежно від товщини нерва) епіневральними вузловими швами з помірним осьовим натягом нерва монофіламентними нитками 8.0-10.0 («Eticon», США) під 10–14-разовим збільшенням операційного мікроскопа (**Рис. 1, D**). Втручання завершували, як описано вище.

У всіх випадках хірургічну рану шкіри обробляли розчином повідон-йоду («Бетадин®», «EGIS», Угорщина). Для профілактики інфекційних ускладнень у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 («Артеріум», Україна) у дозі 1 млн ОД на 1 кг живої маси. Як протизапальну та протибольову терапію застосовували внутрішньоочеревинне введення розчину дексаметазону («KRKA», Словенія) у дозі 6 мг/кг маси тіла. Після зазначених маніпуляцій тварин протягом 2–4 год утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря до відновлення поведінкової активності, у подальшому — у клітках розміром 55×33×20 см (довжина, ширина, висота) по 3–6 особин за звичних умов.

Визначення функціонального індексу сідничного нерва

Величину SFI визначали в усіх експериментальних групах через 4, 8, 12, 16, 20 і 24 тиж після операції.

Перед виведенням з експерименту в зазначені терміни тваринам обов'язково проводили тестування. Величина мінімального терміну тестування зумовлена фактом недостовірності SFI протягом перших 3 тиж після травми сідничного нерва щура [43, 44]. Відмінності між групами виявляли для 4-го (4% від величини терміну спостереження), 8-го (11%), 12-го (5%) і 24-го тижня (1%) спостереження. Відбитки стоп, необхідні для розрахунку SFI, отримували на паперовій стрічці, що вкривала дно тунельованої горизонтальної доріжки [45–47]. Безпосередньо перед тестуванням кожен тварину тренували, пропускаючи крізь тунель. Після нанесення гуаші на підошовну поверхню стоп задніх лап тварину відпускали у тунель, який закінчувався кліткою. На отриманих під час неперервного односпрямованого крокового руху відбитках стоп вимірювали відстані між відбитками основних анатомічних точок стопи та розраховували SFI за формулою Bain–Mackinnon–Hunter [46]:

$$SFI = -38,3 \cdot \frac{PL_E - PL_N}{PL_N} + 109,5 \cdot \frac{TS_E - TS_N}{TS_N} + 13,3 \cdot \frac{IT_E - IT_N}{IT_N} - 8,8,$$

де E — травмована кінцівка; N — інтактна кінцівка; PL — відстань між відбитком від п'ятки до найдовшого пальця стопи; TS — відстань між відбитками 1-го та 5-го пальців; IT — відстань між відбитками 2-го та 4-го пальців стопи.

Діапазон можливих значень SFI становить від –100 балів (стан відбитків стопи за повної відсутності функції сідничного нерва) до 0 балів (стан відбитків стопи на тлі нормальної функції сідничного нерва).

Критерії вилучення

Тварини з ознаками гнійно-запальних ускладнень і трофічних виразок паретичної кінцівки чи прилеглих ділянок і/або з ознаками автофагії вилучали з експерименту шляхом хімічної евтаназії (одну тварину з групи Sect на 18-ту добу після операції).

Загалом з інших, спеціально не з'ясовуваних причин під час експерименту загинуло 16 тварин протягом перших 2 діб після втручання (6 тварин із групи Sham, 6 із групи Sect, 4 із групи Raph) та 3 тварини пізніше (1 з групи Sect на 5-й місяць спостереження, 2 з групи Sect на 1-й тиждень спостереження).

Цих вилучених із експерименту тварини не враховано в заявленій вище кількості тварин експериментальних груп (76 особин).

Статистична обробка даних

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням пакета програм EZR (R-Statistics), наявного у вільному доступі (<https://www.softpedia.com/get/Science-CAD/EZR.shtml>). Усереднені значення SFI наведено у вигляді $M \pm SD$ для вибірок, розподіл яких не відрізнявся від нормального, де M (mean) — середнє арифметичне значення, SD (standard deviation) — стандартна похибка середнього арифметичного значення, а також у вигляді $Me (Q_1 - Q_{III})$ для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального, де Me (median) — медіана, $Q_1 - Q_{III}$ (quartile I — quartile III) — перший та третій кuartили. Характер розподілу визначали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Для тварин кожної групи, які залишались в експерименті протягом усіх 24 тиж, відмінності між значеннями SFI в різні терміни спостереження визначали з використанням критерію Фрідмана (для розподілу значень SFI, який відрізнявся від

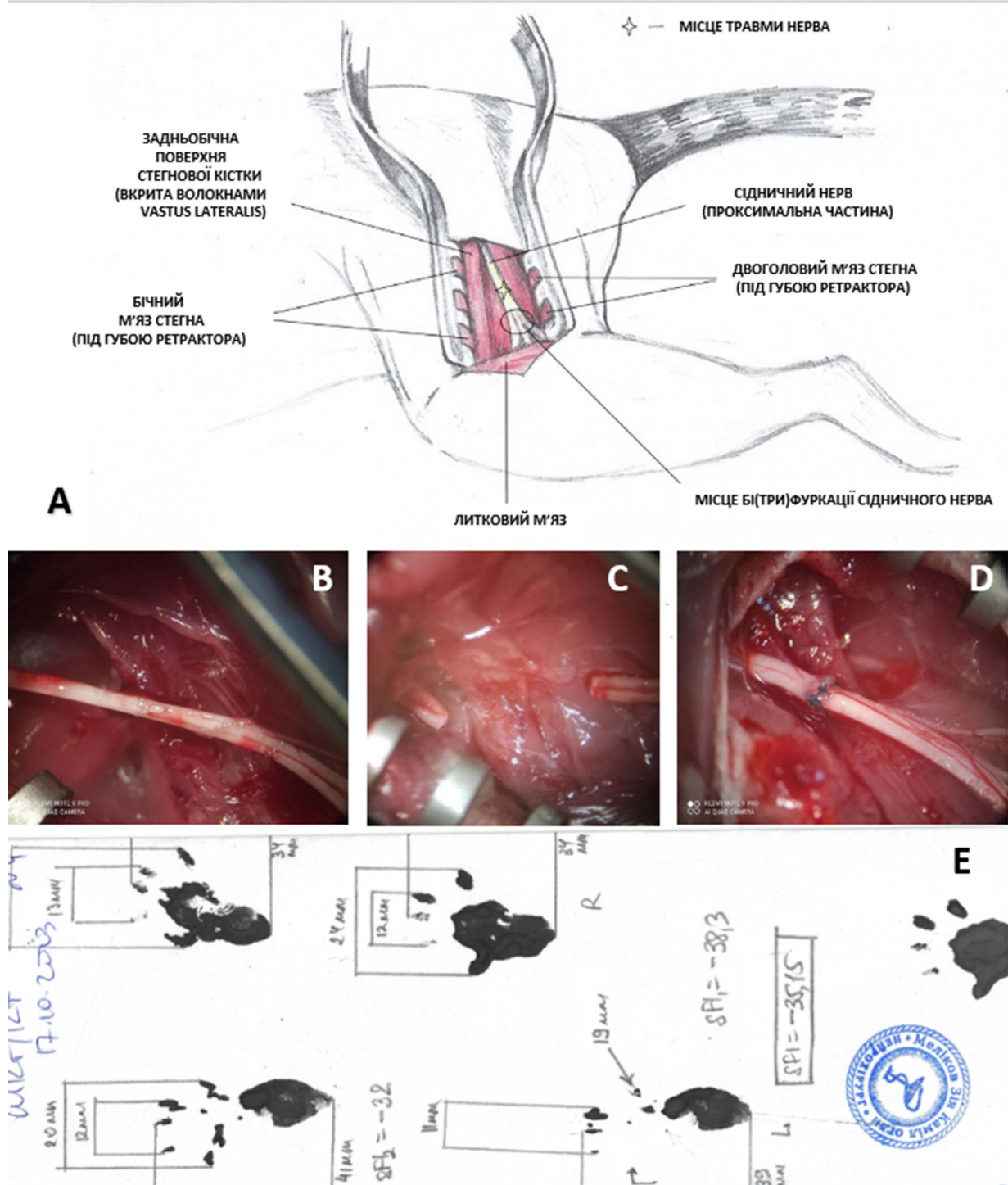


Рис. 1. Особливості моделювання травми сідничного нерва та розрахунку SFI в експериментальних тварин:

- A — схематичне зображення хірургічного доступу до лівого сідничного нерва щура;
- B-D — інтраопераційні мікрофото хірургічної рани після виконання основного етапу втручання:
 - B — стовбур сідничного нерва, звільнений від навколишніх тканин (група Sham);
 - C — сідничний нерв після виконання перетину з ділянкою ретракційного діастазу між проксимальною та дистальною куксами (група Sect);
 - D — сідничний нерв після виконання перетину та негайного з'єднання кукс 5 вузловими швами за типом кінець у кінець. $\times 14$;
- E — приклад підрахунку SFI за відбитками лап щура з групи RapH через 12 тиж після втручання. SFI -35,15

нормального) або *rANOVA* з поправкою Бонфероні під час множинних порівнянь (для нормального розподілу значень SFI). У разі виявлення значущої відмінності між цими значеннями SFI здійснювали також попарні порівняння між ними з використанням критерію Стьюдента (за нормального розподілу значень) і Т-критерію Вілкоксона (у разі розподілу, відмінного від нормального).

Для виявлення кореляції між значеннями SFI та терміном спостереження у тварин, які спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту, у випадку, якщо розподіл значень SFI відрізнявся від нормального (розподіл значень тривалості спостереження, завжди не є нормальним), використовували тест рангової кореляції Спірмена, за нормального розподілу значень SFI — критерій Пірсона. Ураховували поправку Бонфероні під час множинних порівнянь.

Для з'ясування значущості відмінностей значень SFI між групами в кожний із термінів спостереження оцінювали нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Якщо хоча б в одній із порівнюваних вибірок розподіл індивідуальних значень SFI відрізнявся від нормального, для з'ясування значущості відмінностей між вибірками використовували критерій Крускала-Уолліса та для апостеріорних порівнянь – критерій Стіла-Двасса. За нормального розподілу індивідуальних значень

SFI порівнювали гомогенність дисперсій вибірок за допомогою тесту Бартлета, якщо розподіл значень дисперсії відрізнявся від нормального, для порівняння вибірок використовували критерій Крускала-Уолліса та критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь. За нормального розподілу значень дисперсії для порівняння вибірок застосовували ANOVA-тест із критерієм Тьюкі для апостеріорних порівнянь.

У всіх випадках припущення щодо статистичної значущості отриманого результату вважали правильним, якщо ймовірність протилежного припущення була меншою ніж 0,05 ($p < 0,05$).

Результати

Усереднені по групах значення для тварин, які спостерігали усі 24 тиж експерименту, наведено у **Табл. 2** і проаналізовано на значущість змін у часі (**Табл. 2, Рис. 2**).

У групі Sham ($n=7$) середнє значення SFI через місяць після моделювання травми становило $-8,93$ бала ($-16,7; -8,81$) і до кінця експерименту суттєво не змінювалося ($p > 0,05$, критерій Фрідмана з поправкою Бонфероні) (**Табл. 2**), що підтверджується відсутністю зв'язку між значеннями SFI в групі та тривалістю спостереження ($r_s = 0,28$, $p > 0,05$) (**Рис. 2**).

Таблиця 2. Усереднені значення SFI у експериментальних групах, отримані за результатами тестування тварин, які спостерігали впродовж усіх 24 тижнів експерименту

Термін спостереження, тиждень	Експериментальні групи		
	Sham (n = 7)	Sect (n = 8)	Raph (n = 7)
	Me (Q _I -Q _{III})	Me (Q _I -Q _{III})	Me (Q _I -Q _{III})
4	-8,93 (-16,7;-8,81)	-84,68 (-93,67;-72,87) *	-64,4 (-77,65;-56,52)
8	-11,35 (-15,38;-9,07)	-80,98 (-85,75;-73,9) *	-61,55 (-68,96;-48,01)
12	-4 (-7,61;-3,81)	-76,15 (-81,63;-73,01) *	-63,38 (-74,84;-60,21)
16	-7,89 (-9,29;-6,71)	-66,95 (-72,32;-64,52) *†	-52,37 (-58,11;-51,21)
20	-11,2 (-15,46;-5,4)	-76,91 (-83,32;-70,44)	-56,3 (-60,59;-47,67)
24	-6,4 (-9,08;-4,37)	-96,48 (-100,0;-79,08) †	-45,4 (-58,7;-37,35)

Примітка. * Значення SFI в групі Sect істотно відрізняються від показника в цій групі через 16 тиж спостереження; † – відмінність значень SFI у групі Sect через 16 і 24 тиж спостереження статистично значуща.

Середнє значення SFI у групі Sect (n=8) через місяць після моделювання травми становило -84,68 бала (-93,67;-72,87), до кінця 16-го тижня збільшувалось до -66,95 бала (-72,32;-64,52) ($p < 0,05$, критерій Ст'юдента при попарному порівнянні зі значеннями через 4, 8 і 12 тиж), потім до завершення експерименту зменшувалось до -96,48 бала (-100,0;-79,08) ($p < 0,01$, Т-критерій Вілкоксона при попарному порівнянні значень через 16 і 24 тиж спостереження) (Табл. 2). Тому між значеннями SFI у цій групі та тривалістю спостереження істотної кореляції не виявили ($r = -0,06$, 95% довірчий інтервал (ДІ) $-0,34 \dots +0,22$, $p = 0,67$). Якщо в загальному терміні спостереження в групі Sect виділити два підперіоди — 4–16 і 16–24 тиж, то для кожного з них виявлено статистично значущий середньої сили зв'язок між значеннями SFI та тривалістю спостереження (Рис. 2): відповідно додатний ($r = 0,43$, 95% ДІ $0,1-0,7$, $p < 0,05$) та від'ємний ($r = -0,58$, 95% ДІ $-0,8 \dots -0,2$, $p < 0,01$).

У групі Raph (n=7) середнє значення SFI через місяць після моделювання травми становило

-64,4 бала (-77,65;-56,52) і до кінця експерименту несуттєво збільшувалось до -45,4 бала (-58,7;-37,35) (критерій Фрідмана з поправкою Бонфероні, $p > 0,05$ при порівнянні значень в окремі терміни спостереження) (Табл. 2). Однак про суттєвість такої динаміки SFI свідчить наявність додатного зв'язку середньої сили між значеннями SFI у групі та тривалістю спостереження $r = 0,45$, 95% ДІ $+0,2 \dots +0,7$, $p < 0,05$ (Рис. 2).

При попарному порівнянні значень SFI усіх тварин (Табл. 3, Рис. 3) груп Sham і Sect, Sham та Raph, Sect і Raph статистично значущі відмінності виявлено через 4, 8, 12, 20 та 24 тиж після моделювання травми ($p < 0,05$, критерій Крускала-Уолліса та Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь). Через 16 тиж після втручання значення SFI у групах Sect і Raph статистично значущо відрізнялися від показника групи Sham ($p < 0,05$, критерій ANOVA і критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь), але не між собою ($p > 0,05$, критерій ANOVA та критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь) (Табл. 3; Рис. 3).

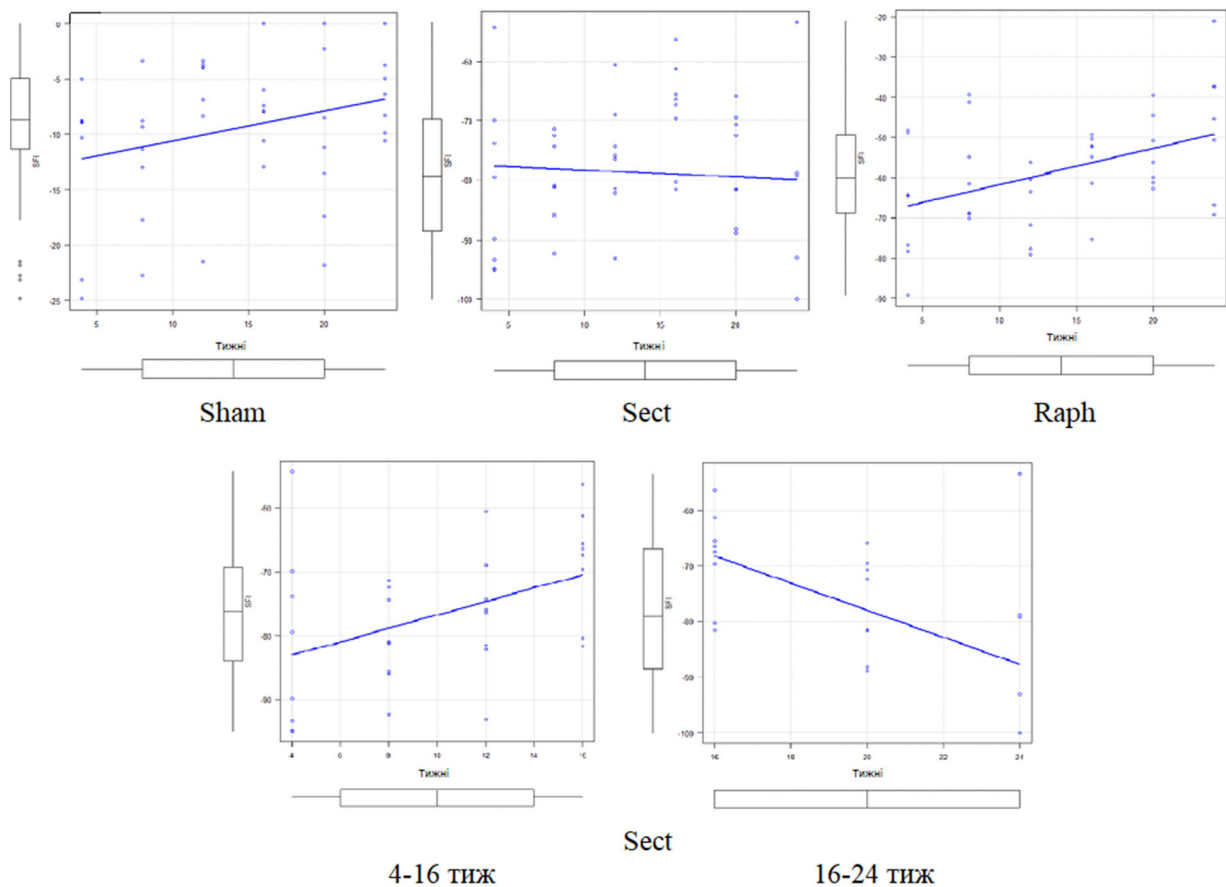


Рис. 2. Кореляція між значеннями SFI та тривалістю спостереження в експериментальних групах (Sham — n=7, Sect — n=8, Raph — n=7; див. Табл. 2). Верхній ряд зліва направо: група Sham — $r_s = 0,28$ ($p = 0,07$); група Sect — $r = -0,06$, 95% ДІ $-0,34 \dots +0,22$ ($p = 0,67$); група Raph — $r = 0,45$, 95% ДІ $+0,2 \dots +0,7$ ($p < 0,05$). Нижній ряд зліва направо: група Sect, 4, 8, 12 і 16 тиж спостереження — $r = 0,43$, 95% ДІ $0,1-0,7$ ($p = 0,015$); група Sect, 16, 20 і 24 тиж спостереження — $r = -0,58$, 95% ДІ $-0,8 \dots -0,2$ ($p = 0,003$)

Таблиця 3. Усереднені значення SFI усіх експериментальних тварин експериментальних груп та їхні відмінності в кожній із термінів спостереження

Термін спостереження, тиждень	Експериментальні групи		
	Sham	Sect	Raph
4	Me (Q _I -Q _{III}), n=24 -7,6 (-13,91;-4,09)	Me (Q _I -Q _{III}), n=29 -79,9 (-89,85;-73,85)	Me (Q _I -Q _{III}), n=24 -70,41 (-77,42;-58,57)
	M±SD, n=19 -11,36±5,18	M±SD, n=21 -77,15±10,1	M±SD, n=19 -51,99±20,63
12	M±SD, n=13 -7,62±6,29	M±SD, n=15 -78,49±8,64	M±SD, n=14 -60,38±12,95
	M±SD, n=7 -7,54±4,03	M±SD, n=8 -68,58±8,67 •	M±SD, n=8 -58,39±10,01 •
20	M±SD, n=7 -10,67±7,81	M±SD, n=8 -77,34±8,82	M±SD, n=7 -53,57±8,93
	Me (Q _I -Q _{III}), n=7 -6,4 (-9,08;-4,37)	Me (Q _I -Q _{III}), n=8 -96,48 (-100,0;-79,08)	Me (Q _I -Q _{III}), n=7 -45,4 (-66,7;-37,2)

Примітка. • Різниця за величиною SFI між групами Sect і Raph статистично незначуща; різниця за величиною SFI при порівнянні всіх пар в усі інші терміни спостереження статистично значуща.

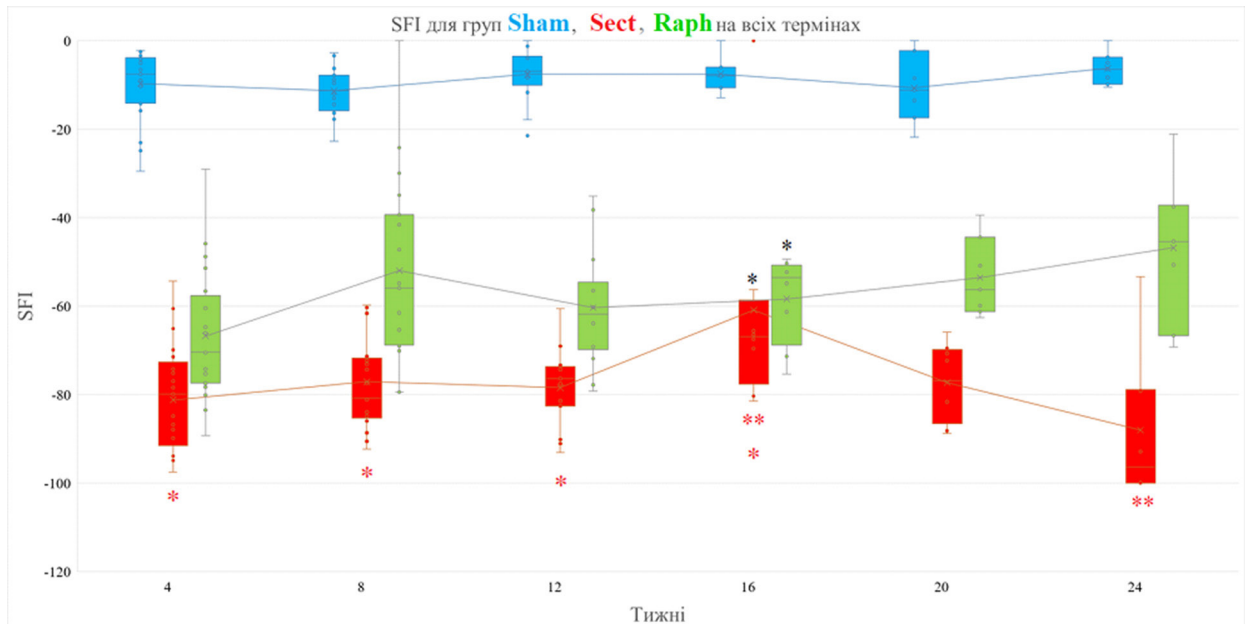


Рис. 3. Фактичні значення SFI усіх експериментальних тварин (точки; див. Табл. 3) їхні медіани (горизонтальні лінії всередині прямокутників), межі I і III кuartилів (частини зафарбованого стовпчика, розташовані, відповідно, нижче та вище за медіану в кожний термін), середні значення (x), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення і нижнім або верхнім краєм стовпчика) і ступінь розкиданості (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кuartилів (горизонтальні планки вусів) трьох експериментальних груп у всі терміни спостереження. Середні значення в різні терміни спостереження для кожної групи з'єднані суцільною лінією відповідного кольору, яка лише умовно відображує часову динаміку, оскільки в усіх групах в однакові терміни виводили певну кількість щурів, зменшуючи кількість тварин у групі:

- * різниця значень SFI у групах Sect та Raph через 16 тиж спостереження статистично незначуща;
- * різниця значень SFI у групі Sect через 4, 8 і 12 тиж спостереження щодо показника через 16 тиж спостереження статистично значуща;
- ** різниця значень SFI у групі Sect через 16 і 24 тиж спостереження статистично значуща

Обговорення

Обмеження методу визначення стану паретичної кінцівки за допомогою SFI.

Дослідження ефективності будь-якого нового методу відновлення функції травмованого нерва здійснюється в експериментальних умовах на різних моделях цієї патології. Імовірно, найпоширенішою моделлю нині є травма сідничного нерва зрілого щура, зокрема його повний перетин [31–35, 48]. Однак залишаються нез'ясованими значна кількість питань (стандартизація хірургічної складової, засоби верифікації регенерації нерва, клінічна трансляція отриманих результатів) [44].

Незважаючи на змішаний тип сідничного нерва і важливу роль соматосенсорної сигналізації в локомоції [49], увага дослідників зосереджена на моніторингу корелятив інтегральної рухової спроможності паретичної кінцівки на тлі травми сідничного нерва. Найпоширенішим із них є SFI, який відображує анатомічні особливості паретичної стопи за умови її навантаження під час вільної односпрямованої локомоції тварини. З цього погляду індекс є функціонально-анатомічним показником. Метод розрахунку SFI було запропоновано та алгоритмізовано L. De Medinaceli та співавт. (1982, 1984) [41, 50], у подальшому модифіковано й апробовано [46, 51]. Нині можна стверджувати, що частина досліджень свідчать про відсутність кореляції між значеннями SFI і морфометричними показниками сідничного нерва на деяких моделях його травми (оглянуто [46]), інші демонструють таку кореляцію ([42, 52], оглянуто [43]). Важливо, що значення SFI корелюють [51] зі складнішим і суб'єктивнішим [53, 54] показником рухової активності задньої кінцівки щура, запропонованим D.M. Vasso, M.S. Beattie, J.C. Bresnahan для оцінки рухового дефіциту в тварин на тлі травми спинного мозку [54, 55]. Цей показник може виявитися чутливішим для виявлення залишкового рухового дефіциту після певних видів травми сідничного нерва [51, 56, 57].

Незважаючи на широке використання SFI, слід пам'ятати про низку технічних обмежень цього методу визначення стану паретичної кінцівки [46, 56]: 1) отримання якісних відбитків можливе лише при помірній швидкості проходження твариною доріжки, 2) збільшення маси тварини впродовж експерименту змінює особливості відбитків і може впливати на результат розрахунку SFI, 3) чіткість відбитків може істотно спотворюватися через спричинену контрактурами деформацію та укладку паретичної стопи, а також через наслідки автофагічного чи автотомічного порушення анатомії стопи. Наприклад, автофагія фаланг денервованої стопи [58] виникає зазвичай, починаючи з третього тижня після травми, супроводжується інфікуванням, регіонарним набряком і дистрофічними змінами тканини стопи, вважається виявом посттравматичного комплексного регіонарного больового синдрому [58, 59]. Очевидно, що дистрофічні зміни денервованої стопи можуть спотворювати її відбитки, а хронічний біль – зумовлювати щадну локомоцію задля обмеження механічної іритації, що також впливає на відбитки, зокрема й інтактної стопи через її компенсаторне понаднавантаження [46].

З огляду на зазначені чинники релевантність методології оцінки функції сідничного нерва щура за допомогою SFI, імовірно, є задовільною лише

через 3 тиж спостереження [43]. Індивідуальна варіативність значень SFI, характерна для будь-якого згаданого тут дослідження, залишається непоясненою, її ймовірними причинами, окрім іншого, можуть бути індивідуальні відмінності сегментарних джерел нервових волокон сідничного нерва [60], а отже, м'язів, які іннервуються цим нервом, а також неврахування високого розгалуження нерва на гілки [61].

Іншою особливістю сучасного варіанта розрахунку SFI є неможливість його точного визначення в інтактних тварин. З цієї причини в групі Sham відновлення значення SFI до нуля балів не зареєстрували. Одним із пояснень є особливість формули підрахунку SFI, згідно з якою за повної симетричності відбитків задніх стоп інтактної тварини всі члени формули перетворюються на нуль за винятком останнього доданку, тому SFI за таких умов має становити –8,8 балів. Мотивація Bain, Mackinnon та Hunter щодо такої особливості не з'ясована через недоступність їхньої публікації. Однак, на думку E.F. Oliveira та співавт. (2001) [52], те, що SFI в здорових інтактних тварин за такого розрахунку не дорівнює нулю, може вказувати на обмежену спроможність цього методу визначення стану паретичної кінцівки.

Тривалий моніторинг наслідків — ключова вимога з погляду контролю якості та безпечності будь-якого нового методу лікування. Парадоксально, але існує вкрай обмежена кількість праць, в яких на моделі перетину сідничного нерва та його негайної реконструкції стан нервово-м'язового апарату оцінено протягом більш ніж 3 міс, тобто більш ніж 12–13 тиж чи 90 днів ([36] — 14 тиж, [37] — 32 тиж, [40] — 24 тиж, [38] — 52 тиж, [39] — 5 міс). У деяких із цих праць [37] відсутня оцінка рухової активності паретичної кінцівки, хоча б за допомогою SFI.

Порівняння отриманих даних із результатами інших дослідницьких груп

З огляду на наведені застереження слід порівняти отримані нами дані з результатами інших груп. Особливістю виявленої нами динаміки значень SFI є її багатозначний характер: у групі Sect максимальне значення припадає на 16-й тиждень спостереження, у групі Raph — на 8-й і 24-й тиждень. Фазність динаміки SFI на тлі аналогічних експериментальних моделей відзначено в багатьох із наявних праць. Наприклад, у випадку моделювання перетину та негайного зшивання сідничного нерва щура L. De Medinaceli та співавт. (1982) [41] виявили збільшення показника SFI (розрахованого за їхньою (первинною) формулою) з менш ніж –100 балів до близько –90 балів на 11-ту добу спостереження і подальше зменшення до близько –100 балів на 32-гу добу. Невідомо, чи були ці темпоральні зміни SFI статистично значущими.

Схожу динаміку з піком на 10-ту добу спостереження (близько –75 балів) виявили A. Ganguly та співавт. (2017) [62] після повного перетину сідничного нерва без нейрорафії в дорослих шурів-самців породи Long Evans. В інших порід за аналогічних умов та інструментів зареєстрували зменшення і стабілізацію значень SFI (від близько –75 до –100 балів, порода Wistar), стабільно низьке значення (близько –100 балів, порода Sprague Dawley), зменшення до 14-ї доби та поступове збільшення (від близько –75 до близько –100 балів, породи Lewis і Fischer). Загальний термін спостереження в цьому дослідженні становив лише 35 днів. Жодної статистичної верифікації описаних

особливостей динаміки SFI автори не здійснювали. Цікаво, що за цими самими даними, при цифровій реєстрації та аналізі відбитків значення SFI були більшими, ніж при звичайній (аналоговій).

У дорослих щурів-самців породи Sprague Dawley Y. Jung та співавт. (2014) [63] шляхом аналізу відбитків задніх лап, отриманих аналоговим методом, зафіксували збільшення середнього значення SFI від близько -100 до близько -75 балів протягом першого тижня після схожого з нашим моделювання повного перетину та негайного зшивання сідничного нерва, зменшенням протягом 2-го тижня і поступове збільшення до близько -60 балів на 12-му тижні експерименту.

За даними J.K. Terzis та K.J. Smith (1987) [64], після перетину та негайного зшивання сідничного нерва в дорослих щурів-самців породи Sprague Dawley зареєстрували двофазну динаміку SFI (розрахована за первинною методикою [41]): від близько -90 балів через 1 тиж до близько -70 балів на 7-му тижні та близько -90 балів на 12-му тижні спостереження. Статистичну верифікацію цієї динаміки автори не проводили. Однак P.J. Evans та співавт. (1991) [36] за схожих експериментальних умов до кінця першого місяця відзначили збільшення величини SFI до близько -80 балів, зменшення протягом наступних 2 тиж, повторне збільшення до близько -65 балів до кінця 10-го тижня, зменшення до кінця 12-го тижня та збільшення до -40 балів на 14-й тиждень спостереження. Невідомо, чи були ці зміни статистично значущими.

Після моделювання повного перетину та негайного зшивання сідничного нерва в зрілих щурів-самців породи Sprague Dawley M. Sakuma та співавт. (2016) [65] цифровими засобами реєстрації відбитків стопи виявили два піки значень SFI: вузький на початку другого місяця (через близько 6 тиж після моделювання травми, близько -100 балів при початковому значенні близько -130 балів) і близько 70-ї доби (10 тиж від моделювання травми, близько -100 балів при значенні на 90-ту добу близько -120 балів). Отже, за таких експериментальних умов автори не виявили жодних ознак відновлення SFI протягом 3-місячного періоду спостереження. Дивно, але реєстрація та аналіз відбитків цим же інструментом після моделювання повного перетину сідничного нерва навіть без нейрорафії, за даними A. Ganguly та співавт. (2017) [62] для породи Sprague Dawley, дали набагато більше значення SFI на 35-ту добу — близько -40 балів порівняно з близько -120 балів [65].

Отже, після повного перетину та негайного зшивання сідничного нерва дорослого щура-самця частина авторів не виявили ознак відновлення SFI на початку другого місяця [41] чи до 12-го [64] або 13-го [65] тижня, інші зареєстрували лише через 12 тиж [63] чи 14 тиж [36]. Результати тривалішого дослідження рівня SFI за таких експериментальних умов нам не вдалося знайти.

Великі розбіжності за результатами моніторингу SFI характерні також для: 1) моделі перетину сідничного нерва без нейрорафії, виконаної на різних породах щурів [62], 2) при отриманні SFI звичним і цифровим способом [62], 3) при отриманні відбитків і розрахунку SFI однією і тією самою системою, але після перетину сідничного нерва без нейрорафії (кращі результати — [62]) і з негайною нейрорафією (гірші результати — [65]).

У дослідженні V.Y. Molotkovets та співавт. (2020) [39] на тлі ізольованого перетину сідничного нерва в дорослих щурів-самців значення SFI змінювалося від $-(79,3 \pm 3,8)$ бала через 1 міс після травми до $-(75,0 \pm 2,9)$ бала наприкінці 3-го місяця і до $-(73,2 \pm 5,4)$ бала наприкінці 5-го місяця, а у випадку негайної нейрорафії (наводимо виправлені дані через наявність редакційної помилки [39]) — від $-(41,6 \pm 3,7)$ бала наприкінці першого місяця до $-(33,2 \pm 4,4)$ бала наприкінці 3-го місяця і до $-(21,3 \pm 1,2)$ бала наприкінці 5-го місяця спостереження, що значно відрізняється від наших даних і даних інших авторів.

За аналогічних експериментальних умов O. Goncharuk та співавт. (2020) [66] виявили, що протягом першого місяця після ізольованого перетину сідничного нерва в дорослих щурів-самців значення SFI становили близько -70 балів, а у випадку негайного зшивання — поступово, майже лінійно збільшувалися від близько -70 балів через 1 тиж після травми до близько -35 балів через 4 тиж спостереження.

Отже, наші дані щодо відновлення SFI на тлі перетину та негайного зшивання сідничного нерва щура (близько -60 балів на 12-му тижні) узгоджуються з даними Y. Jung та співавт. (2014) [63] та P.J. Evans та співавт. (1991) [36], тоді як результати O. Goncharuk та співавт. (2020) [66] і V.Y. Molotkovets та співавт. (2020) [39] свідчать про набагато кращі показники відновлення SFI.

Гетерогенну динаміку значень SFI можна виявити і для випадку автопластики перетнутого сідничного нерва. Так, на моделі висічення 8-міліметрового сегмента сідничного нерва та негайного закриття утвореного дефекту цим же фрагментом у щурів породи Fischer T. Meder та співавт. (2021) [40] описують двофазну динаміку SFI — збільшення від близько -80 балів на 2-му тижні спостереження до близько -50 на 7-му тижні, незначне зменшення до 10-го тижня, стабільне значення до 20-го тижня та збільшення до близько -50 балів до 24-го тижня спостереження. Статистичну значущість усіх цих змін автори не з'ясували.

Статистична значущість динаміки SFI після травми сідничного нерва залишається невивченою. Лише одна праця містить аналіз достовірності темпоральних змін SFI [42], однак у ній спостереження за травмою тривало лише 6 тиж. Було відтворено розчавлення, а не перетин сідничного нерва щура. Побічно торкаються цього питання на моделі травми та негайного зшивання сідничного нерва щура L. De Medinaceli та співавт. (1982) [41], а також J.M. Shenaq та співавт. (1989) на моделі висічення та негайної пластики односантиметрового дефекту сідничного нерва щура [67]. Спроби проаналізувати статистичну значущість відмінностей значень SFI в три терміни спостереження (1, 3 і 5 міс) після перетину чи перетину й негайного зшивання сідничного нерва щура зробили також і V.Y. Molotkovets та співавт. (2020) [39], але результати цього аналізу не наведено в цитованій публікації. Крім того, обмежена кількість часових точок не розкриває всі особливості динаміки відновного процесу. Однак автори для випадку перетину та негайного зшивання сідничного нерва виявили статистично значущу різницю між значеннями SFI наприкінці 3-го та 5-го місяця, але не між значеннями наприкінці 1-го та 3-го місяців. Це спостереження узгоджується з даними інших

авторів [36] і певною мірою – з нашими даними, які свідчать, що у випадку перетину та негайного зшивання сідничного нерва дорослого щура великий приріст значень SFI (незворотний до завершення спостереження в кожному із цих експериментів) має місце у віддалений період травми, не раніше 4-го місяця.

Патوافізіологічні припущення та спекулятивна інтерпретація отриманих даних

Відомо, що регенераційний ріст нервових волокон через зону травми розпочинається вже з 4-ї доби після перетину та негайного зшивання сідничного нерва в дорослих щурів-самців породи Sprague Dawley, і відбувається зі швидкістю 3,2 мм/добу, що визначили для чутливих волокон шляхом дослідження механічної чутливості вздовж оголеного стовбура нерва («pinch test») [68]. Регенераційний ріст рухових волокон у частину сідничного нерва, дистальнішу за ділянку зони розчавлення, у тварин аналогічної породи, статі та віку виявляли, починаючи з 3-ї доби шляхом ідентифікації ділянки накопичення радіоактивної мітки (^3H) proline конусами росту, попередньо стереотаксично введеної в передній ріг відповідної ділянки спинного мозку. Швидкість росту рухових волокон становила 3,0–4,4 мм/добу [69]. У миші регенерація великих волокон (рухових і чутливих) починається пізніше та є загалом менш ефективною, ніж регенерація дрібних, вегетативних і больових волокон [70]. Відповідно до цих даних, знаючи відстань від ділянки травми до зони іннервації, можна стверджувати, що проростання перших волокон до ділянки іннервації відповідних м'язів після травми та негайної нейрографії сідничного нерва дорослого щура триватиме від 3-4-ї доби до кінця першого місяця.

Загалом, на нашу думку, для інтерпретації динаміки SFI протягом першого місяця після травми сідничного нерва слід урахувати швидкість регенераційного росту нервових волокон, спраутингову реіннервацію паретичних м'язів волокнами інтактного стегового нерва, пластичність на різних рівнях рухової системи, можливість розвитку больового синдрому та компенсацію функції утримання маси тіла інтактною задньою кінцівкою, імуногенну демієлінізацію та ремієлінізацію нервових волокон (оглянуто у [30, 44]), разом із низькою достовірністю SFI протягом перших 3 тиж спостереження. Приміром, зареєстрований у деяких працях [41, 62, 63] пік значень SFI на 2-му тижні спостереження може свідчити про тимчасову компенсацію як за рахунок м'язів паретичної кінцівки, іннервація яких із різних причин збереглася, так і за рахунок донавантаження інтактною кінцівкою. Швидке зменшення SFI може бути пов'язане з вичерпанням цього механізму.

Протягом другого місяця, імовірно, триває активне встановлення функціонально значущих контактів між нервовими волокнами, які регенерують, і м'язами (див. [37]), що, як припускають, впливає на зміни SFI. Є дані, що регенерація дрібних, вегетативних і больових волокон розпочинається швидше і має більший функціональний результат (щодо відповідних функцій), ніж регенерація волокон великого калібру (рухових і чутливих) [69]. У ці терміни та в подальшому значну роль відіграють процеси пластичності як у центральних відділах рухової системи, так і в периферичних, зокрема в м'язах і нервово-м'язових синапсах (оглянуто у [30, 44]). Крім того, імовірно, має значення динаміка процесу організації ділянки

травми, тому ущільнення рубця теоретично може бути чинником демієлінізації, зменшення швидкості, повна або часткова блокада провідності потенціалів дії або навіть загибелі окремих нервових волокон. Можливе також вичерпання спроможності мотонейронів, перенавантажених первинним компенсаторним перерозподілом активності, які зберегли або першими відновили зв'язки з м'язами паретичної кінцівки. У такому випадку, загибель цих мотонейронів призведе до зменшення SFI, що зафіксували в групі Rph протягом 3-го місяця. У групі Sect спостерігали зсув у часі схожої динаміки, так що процеси, характерні для тварин групи Rph протягом 2-3-го місяця, у групі Sect можуть відбуватися пізніше, протягом 4-5-го місяця.

Близький до лінійного характер збільшення SFI після перетину та негайного зшивання сідничного нерва ([39] — протягом перших 5 міс, [66] — протягом першого місяця) чи для деяких порід щурів після моделювання розчавлення сідничного нерва ([62] — протягом 2-3-го тижня) можна було б пояснити лінійним збільшенням кількості рухових волокон, що реіннервують ушкоджені м'язи протягом зазначеного періоду, тобто «клиноподібним» фронтом росту цієї групи волокон за однакової швидкості, але за різного початку росту окремого волокна. Така ситуація нагадувала б один із механізмів онтогенетичного росту пучків нервових волокон, з лідерними і веденими серед них [71, 72]. Однак, сумнівно, що чутливість SFI дає змогу настільки тонко виявляти такі зміни об'єму іннервації м'язів.

Загалом можна констатувати, що виявлення ролі кожної із згаданих патофізіологічних компонент у динаміці SFI нині неможливе через обмеженість уявлень про молекулярні та клітинні механізми регенерації нерва, а також у зв'язку з неможливістю паралельного відслідкування кожної компоненти в реальному часі. Тому найперспективнішими слід вважати дослідження, дизайн яких передбачатиме, окрім моніторингу SFI, молекулярно-генетичні, електрофізіологічні, морфологічні та інші сучасні методи, застосовувані одночасно.

Висновки

Попри відносну простоту моделювання, ТПН залишається слабо дослідженою. Однією з найпоширеніших моделей ТПН є перетин сідничного нерва дорослого щура. Найпоширенішим і поки що базальтернативним методом дослідження функції паретичної кінцівки за таких експериментальних умов є розрахунок SFI. Однак літературні дані щодо поведінки цього показника при такому виді ТПН суттєво відрізняються, у більшості випадків обмежені першими трьома місяцями спостереження та не розкривають достовірність динаміки SFI. За нашими даними, у випадку перетину сідничного нерва дорослого щура значення SFI змінюються двофазно, з достовірним максимумом на 16-му тижні спостереження, а у випадку перетину та негайного зшивання динаміка SFI істотно відрізняється, містить два недостовірні максимуми на 8-му і 24-му тижні експерименту.

Порівняння отриманих нами даних і результатів інших груп виявило обмеженість методології дослідження травми сідничного нерва з використанням SFI. Удосконалення цієї методології, на нашу думку, має полягати не лише в розробці точніших методів прижиттєвого моніторингу функції паретичної

кінцівки, поєднаних із молекулярно-генетичним, електрофізіологічним і морфологічним аналізом, а й у використанні релевантних методів статистичного дослідження значущості темпоральних змін виявлених показників на тривалих термінах спостереження.

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

- Kouyoumdjian JA. Peripheral nerve injuries: a retrospective survey of 456 cases. *Muscle Nerve*. 2006 Dec;34(6):785-8. doi: 10.1002/mus.20624
- Taylor CA, Braza D, Rice JB, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008 May;87(5):381-5. doi: 10.1097/PHM.0b013e31815e6370
- Scholz T, Krichevsky A, Sumarto A, Jaffurs D, Wirth GA, Paydar K, Evans GR. Peripheral nerve injuries: an international survey of current treatments and future perspectives. *J Reconstr Microsurg*. 2009 Jul;25(6):339-44. doi: 10.1055/s-0029-1215529
- Antoniadis G, Kretschmer T, Pedro MT, König RW, Heinen CP, Richter HP. Iatrogenic nerve injuries: prevalence, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Apr 18;111(16):273-9. doi: 10.3238/arztebl.2014.0273
- Castillo-Galván ML, Martínez-Ruiz FM, de la Garza-Castro O, Elizondo-Omaña RE, Guzmán-López S. [Study of peripheral nerve injury in trauma patients]. *Gac Med Mex*. 2014 NovDec;150(6):527-32. Spanish
- Missios S, Bekelis K, Spinner RJ. Traumatic peripheral nerve injuries in children: epidemiology and socioeconomics. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 Dec;14(6):688-94. doi: 10.3171/2014.8.PEDS14112
- Bekelis K, Missios S, Spinner RJ. Falls and peripheral nerve injuries: an age-dependent relationship. *J Neurosurg*. 2015 Nov;123(5):1223-9. doi: 10.3171/2014.11.JNS142111
- Dalamagkas K, Tsintou M, Seifalian A. Advances in peripheral nervous system regenerative therapeutic strategies: A biomaterials approach. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016 Aug 1;65:425-32. doi: 10.1016/j.msec.2016.04.048
- Zaidman M, Novak CB, Midha R, Dengler J. Epidemiology of peripheral nerve and brachial plexus injuries in a trauma population. *Can J Surg*. 2024 Jun 26;67(3):E261-E268. doi: 10.1503/cjs.002424
- Jiang L, Jones S, Jia X. Stem Cell Transplantation for Peripheral Nerve Regeneration: Current Options and Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 5;18(1). pii: E94. doi: 10.3390/ijms18010094
- Tapp M, Wenzinger E, Tarabishy S, Ricci J, Herrera FA. The Epidemiology of Upper Extremity Nerve Injuries and Associated Cost in the US Emergency Departments. *Ann Plast Surg*. 2019 Dec;83(6):676-680. doi: 10.1097/SAP.0000000000002083
- Kim SJ, Kwon YM, Ahn SM, Lee JH, Lee CH. Epidemiology of upper extremity peripheral nerve injury in South Korea, 2008 to 2018. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 2;101(48):e31655. doi: 10.1097/MD.00000000000031655
- Murphy RNA, de Schoulepnikoff C, Chen JHC, Columb MO, Bedford J, Wong JK, Reid AJ. The incidence and management of peripheral nerve injury in England (2005-2020). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2023 May;80:75-85. doi: 10.1016/j.bjps.2023.02.017
- Omid R, Stone MA, Zalavras CG, Marecek GS. Gunshot Wounds to the Upper Extremity. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Apr 1;27(7):e301-e310. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00676
- Baker HP, Straszewski AJ, Dahm JS, Dickherber JL, Krishnan P, Dillman DB, Strelzow JA. Gunshot-related lower extremity nerve injuries. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2023 May;33(4):851-856. doi: 10.1007/s00590-022-03220-3
- Dugom PM, Jester MP, Archie WH, Huynh DM, Scarcella JF, Guo Y. Outcomes in Ballistic Injuries to the Hand: Fractures and Nerve/Tendon Damage as Predictors of Poor Outcomes. *Hand (N Y)*. 2024 May;19(3):382-386. doi: 10.1177/15589447221092111
- Muss TE, Hu S, Bauder AR, Lin IC. The Epidemiology, Management, and Outcomes of Civilian Gunshot Wounds to the Upper Extremity at an Urban Trauma Center. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2024 Apr 17;12(4):e5753. doi: 10.1097/GOX.00000000000005753
- Aman M, Zimmermann KS, Thielen M, Thomas B, Daeschler S, Boecker AH, Stolle A, Bigdeli AK, Kneser U, Harhaus L. An Epidemiological and Etiological Analysis of 5026 Peripheral Nerve Lesions from a European Level I Trauma Center. *J Pers Med*. 2022 Oct 8;12(10):1673. doi: 10.3390/jpm12101673
- Shaprynskyi Y, Lypkan V. Treatment of patients with gunshot traumatic amputations of the lower limbs due to explosive injury in the conditions of today's war in Ukraine. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2023;27:581-585. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(4)-08
- Rosberg HE, Carlsson KS, Höjgård S, Lindgren B, Lundborg G, Dahlin LB. Injury to the human median and ulnar nerves in the forearm--analysis of costs for treatment and rehabilitation of 69 patients in southern Sweden. *J Hand Surg Br*. 2005 Feb;30(1):35-9. doi: 10.1016/j.jhsb.2004.09.003
- Immerman I, Price AE, Alfonso I, Grossman JA. Lower extremity nerve trauma. *Bull Hosp Jt Dis (2013)*. 2014;72(1):43-52.
- Wali AR, Park CC, Brown JM, Mandeville R. Analyzing costeffectiveness of ulnar and median nerve transfers to regain forearm flexion. *Neurosurg Focus*. 2017 Mar;42(3):E11. doi: 10.3171/2016.12.FOCUS16469
- Foster CH, Karsy M, Jensen MR, Guan J, Eli I, Mahan MA. Trends and Cost-Analysis of Lower Extremity Nerve Injury Using the National Inpatient Sample. *Neurosurgery*. 2019 Aug 1;85(2):250-256. doi: 10.1093/neuros/nyy265
- Khalifeh JM, Dibble CF, Dy CJ, Ray WZ. Cost-Effectiveness Analysis of Combined Dual Motor Nerve Transfers versus Alternative Surgical and Nonsurgical Management Strategies to Restore Shoulder Function Following Upper Brachial Plexus Injury. *Neurosurgery*. 2019 Feb 1;84(2):362-377. doi: 10.1093/neuros/nyy015
- Bergmeister KD, Große-Hartlage L, Daeschler SC, Rhodius P, Böcker A, Beyersdorff M, Kern AO, Kneser U, Harhaus L. Acute and long-term costs of 268 peripheral nerve injuries in the upper extremity. *PLoS One*. 2020 Apr 6;15(4):e0229530. doi: 10.1371/journal.pone.0229530
- Raizman NM, Endress RD, Styron JF, Emont SL, Cao Z, Park LI, Greenberg JA. Procedure Costs of Peripheral Nerve Graft Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023 Apr 10;11(4):e4908. doi: 10.1097/GOX.0000000000004908
- Karsy M, Watkins R, Jensen MR, Guan J, Brock AA, Mahan MA. Trends and Cost Analysis of Upper Extremity Nerve Injury Using the National (Nationwide) Inpatient Sample. *World Neurosurg*. 2019 Mar;123:e488-e500. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.192
- Hicks CW, Wang D, Matsushita K, Windham BG, Selvin E. Peripheral Neuropathy and All-Cause and Cardiovascular Mortality in U.S. Adults : A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021 Feb;174(2):167-174. doi: 10.7326/M20-1340
- Trehan SK, Model Z, Lee SK. Nerve Repair and Nerve Grafting. *Hand Clin*. 2016 May;32(2):119-25. doi: 10.1016/j.hcl.2015.12.002
- Melikov ZK, Medvediev VV. Peripheral nerve injury: molecular pathophysiology and prospects for restorative treatment by means of cell transplantation: a literature review. *Ukr Neurosurg J*. 2023Dec.26;29(4):3-12. doi:

- 10.25305/unj.288785
31. Geuna S. The sciatic nerve injury model in pre-clinical research. *J Neurosci Methods*. 2015 Mar 30;243:39-46. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.01.021
 32. Gordon T, Borschel GH. The use of the rat as a model for studying peripheral nerve regeneration and sprouting after complete and partial nerve injuries. *Exp Neurol*. 2017 Jan;287(Pt 3):331-347. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.01.014
 33. Vela FJ, Martínez-Chacón G, Ballestín A, Campos JL, Sánchez-Margallo FM, Abellán E. Animal models used to study direct peripheral nerve repair: a systematic review. *Neural Regen Res*. 2020 Mar;15(3):491-502. doi: 10.4103/1673-5374.266068
 34. Li A, Pereira C, Hill EE, Vukcevic O, Wang A. In Vivo and Ex Vivo Models for Peripheral Nerve Injury and Regeneration. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(2):344-361. doi: 10.2174/1570159X19666210407155543
 35. Varier P, Raju G, Madhusudanan P, Jerard C, Shankarappa SA. A brief review of in vitro models for injury and regeneration in the peripheral nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 13;23(2):816. doi: 10.3390/ijms23020816
 36. Evans PJ, Bain JR, Mackinnon SE, Makino AP, Hunter DA. Selective reinnervation: a comparison of recovery following microsuture and conduit nerve repair. *Brain Res*. 1991 Sep 20;559(2):315-21. doi: 10.1016/0006-8993(91)90018-q
 37. Meyer RS, Abrams RA, Botte MJ, Davey JP, Bodine-Fowler SC. Functional recovery following neurotomy of the rat sciatic nerve by epineurial repair compared with tubulization. *J Orthop Res*. 1997 Sep;15(5):664-9. doi: 10.1002/jor.1100150506
 38. Meek MF, Den Dunnen WF, Schakenraad JM, Robinson PH. Long-term evaluation of functional nerve recovery after reconstruction with a thin-walled biodegradable poly (DL-lactide-epsilon-caprolactone) nerve guide, using walking track analysis and electrostimulation tests. *Microsurgery*. 1999;19(5):247-53. doi: 10.1002/(sici)1098-2752(1999)19:5<247::aid-micr7>3.0.co;2-e
 39. Molotkovets VY, Medvediev VV, Korsak AV, Chaikovskiy YuB, Tsybaliuk VI. Restoration of the Integrity of a Transected Peripheral Nerve with the Use of an Electric Welding Technology. *Neurophysiology*. 2020;52, 31-42. doi: 10.1007/s11062-020-09848-3
 40. Meder T, Prest T, Skillen C, Marchal L, Yupanqui VT, Soletti L, Gardner P, Cheetham J, Brown BN. Nerve-specific extracellular matrix hydrogel promotes functional regeneration following nerve gap injury. *NPJ Regen Med*. 2021 Oct 25;6(1):69. doi: 10.1038/s41536-021-00174-8
 41. de Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol*. 1982 Sep;77(3):634-43. doi: 10.1016/0014-4886(82)90234-5
 42. Wang T, Ito A, Aoyama T, Nakahara R, Nakahata A, Ji X, Zhang J, Kawai H, Kuroki H. Functional evaluation outcomes correlate with histomorphometric changes in the rat sciatic nerve crush injury model: A comparison between sciatic functional index and kinematic analysis. *PLoS One*. 2018 Dec 12;13(12):e0208985. doi: 10.1371/journal.pone.0208985
 43. Monte-Raso VV, Barbieri CH, Mazzer N, Yamasita AC, Barbieri G. Is the Sciatic Functional Index always reliable and reproducible? *Journal of Neuroscience Methods*. 2008;170(2):255-61. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.01.022
 44. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Іванчов ПВ, Молотковець ВЮ, Чайковський ЮБ, Корсак АВ. Електрозварна технологія у відновленні цілісності травмованого периферичного нерва: огляд літератури і власних експериментальних даних. *Ukr Neurosurg J*. 2020;26(2):24-33 doi: 10.25305/unj.199507 Tsybaliuk VI, Medvediev VV, Ivanchov PV, Molotkovets VY, Chaikovskiy YB, Korsak AV. [Electrical welding technology in restoring the integrity of the injured peripheral nerve: review of literature and own experimental research]. *Ukr Neurosurg J*. 2020;26(2):24-33 Ukrainian. doi: 10.25305/unj.199507
 45. Dellon ES, Dellon AL. Functional assessment of neurologic impairment: track analysis in diabetic and compression neuropathies. *Plast Reconstr Surg*. 1991 Oct;88(4):686-94. PubMed PMID: 1896540
 46. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods*. 2001 Jul 15;108(1):1-9. Review. PubMed PMID: 11459612
 47. Цимбалюк ВІ, Петрів ТІ, Молотковець ВЮ, Медведєв ВВ, Лузан БМ, винахідники; Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, власник. Пристрій для проведення тесту "ходьби по доріжці". Патент України 118157. 2017 Липень 27. Tsybalyuk VI, Petriv TI, Molotkovets VY, Medvedev VV, Luzan BM, inventors; Bogomolets National Medical University, assignee. The device for conducting the "walk on the track" test. Patent of Ukraine 118157. 2017 July 27.
 48. Rigoni M, Montecucco C. Animal models for studying motor axon terminal paralysis and recovery. *Journal of Neurochemistry*. 2017;142:122-9. doi: 10.1111/jnc.13956
 49. Frigon A, Akay T, Prilutsky BI. Control of Mammalian Locomotion by Somatosensory Feedback. *Compr Physiol*. 2021 Dec 29;12(1):2877-2947. doi: 10.1002/cphy.c210020
 50. de Medinaceli L, DeRenzo E, Wyatt RJ. Rat sciatic functional index data management system with digitized input. *Comput Biomed Res*. 1984 Apr;17(2):185-92. doi: 10.1016/0010-4809(84)90031-4
 51. Schiaveto de Souza A, da Silva CA, Del Bel EA. Methodological evaluation to analyze functional recovery after sciatic nerve injury. *J Neurotrauma*. 2004 May;21(5):627-35. doi: 10.1089/089771504774129955
 52. Oliveira EF, Mazzer N, Barbieri CH, Selli M. Correlation between functional index and morphometry to evaluate recovery of the rat sciatic nerve following crush injury: experimental study. *J Reconstr Microsurg*. 2001 Jan;17(1):69-75. doi: 10.1055/s-2001-12691
 53. Abdallah I, Medvediev V, Draguntsova N, Voitenko N, Tsybaliuk V. Dependence of the restorative effect of Macroporous poly(N-[2-Hydroxypropyl]-methacrylamide hydrogel on the severity of experimental lacerative spinal cord injury. *USMJJ [Internet]*. 2021 Dec. 26;127(4):8-21. Available from: <https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/840>
 54. Medvediev VV, Abdallah IM, Draguntsova NG, Savosko SI, Vaslovych VV, Tsybaliuk VI, Voitenko NV. Model of spinal cord lateral hemi-excision at the lower thoracic level for the tasks of reconstructive and experimental neurosurgery. *Ukr Neurosurg J*. 2021 Sep;27(3):33-5. doi: 10.25305/unj.234154
 55. 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
 56. Dinh P, Hazel A, Palispis W, Suryadevara S, Gupta R. Functional assessment after sciatic nerve injury in a rat model. *Microsurgery*. 2009;29(8):644-9. doi: 10.1002/micr.20685
 57. Amniattalab A, Mohammadi R. Functional, Histopathological and Immunohistochemical Assessments of Cyclosporine A on Sciatic Nerve Regeneration Using Allografts: A Rat Sciatic Nerve Model. *Bull Emerg Trauma*. 2017 Jul;5(3):152-159.
 58. Wall PD, Devor M, Inbal R, Scadding JW, Schonfeld D, Seltzer Z, Tomkiewicz MM. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. *Pain*. 1979 Oct;7(2):103-11. doi: 10.1016/0304-3959(79)90002-2
 59. Coderre TJ, Grimes RW, Melzack R. Autotomy following sciatic and saphenous nerve sections - sparing of the medial toes after treatment of the sciatic-nerve with capsaicin. *Experimental Neurology*. 1986;91(2):355-65. DOI: 10.1016/0014-4886(86)90075-0
 60. Asato F, Butler M, Blomberg H, Gordh T. Variation in rat sciatic nerve anatomy: implications for a rat model of neuropathic pain. *J Peripher Nerv Syst*. 2000 Mar;5(1):19-21. doi: 10.1046/j.1529-8027.2000.00155.x
 61. Rupp A, Schmahl W, Lederer W, Matiasek K. Strain differences in the branching of the sciatic nerve in rats. *Anat Histol Embryol*. 2007 Jun;36(3):202-8. doi: 10.1111/j.1439-0264.2007.00751.x
 62. Ganguly A, McEwen C, Troy EL, Colburn RW, Caggiano AO,

- Schallert TJ, Parry TJ. Recovery of sensorimotor function following sciatic nerve injury across multiple rat strains. *J Neurosci Methods*. 2017 Jan 1;275:25-32. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.10.018
63. Jung Y, Ng JH, Keating CP, Senthil-Kumar P, Zhao J, Randolph MA, Winograd JM, Evans CL. Comprehensive evaluation of peripheral nerve regeneration in the acute healing phase using tissue clearing and optical microscopy in a rodent model. *PLoS One*. 2014 Apr 8;9(4):e94054. doi: 10.1371/journal.pone.0094054
64. Terzis JK, Smith KJ. Repair of severed peripheral nerves: comparison of the "de Medinaceli" and standard microsuture methods. *Exp Neurol*. 1987 Jun;96(3):672-80. doi: 10.1016/0014-4886(87)90228-7
65. Sakuma M, Gorski G, Sheu SH, Lee S, Barrett LB, Singh B, Omura T, Latremoliere A, Woolf CJ. Lack of motor recovery after prolonged denervation of the neuromuscular junction is not due to regenerative failure. *Eur J Neurosci*. 2016 Feb;43(3):451-62. doi: 10.1111/ejn.13059
66. Goncharuk O, Savosko S, Petriv T, Tatarchuk M, Medvediev V, Tsymbaliuk V. Epineurial sutures, polyethylene glycol hydrogel and fibrin glue in the sciatic nerve repair in rats: functional and morphological assessments in experiment. *Georgian Med News*. 2020 Dec;(309):124-131.
67. Shenaq JM, Shenaq SM, Spira M. Reliability of sciatic function index in assessing nerve regeneration across a 1 cm gap. *Microsurgery*. 1989;10(3):214-9. doi: 10.1002/micr.1920100315
68. Forman DS, Wood DK, DeSilva S. Rate of regeneration of sensory axons in transected rat sciatic nerve repaired with epineurial sutures. *J Neuro Sci*. 1979 Dec;44(1):55-9. doi: 10.1016/0022-510x(79)90222-3
69. Forman DS, Berenberg RA. Regeneration of motor axons in the rat sciatic nerve studied by labeling with axonally transported radioactive proteins. *Brain Res*. 1978 Nov 10;156(2):213-25. doi: 10.1016/0006-8993(78)90504-8
70. Navarro X, Verdú E, Butí M. Comparison of regenerative and reinnervating capabilities of different functional types of nerve fibers. *Exp Neurol*. 1994 Oct;129(2):217-24. doi: 10.1006/exnr.1994.1163
71. Tessier-Lavigne M, Goodman CS. The molecular biology of axon guidance. *Science*. 1996 Nov 15;274(5290):1123-33. doi: 10.1126/science.274.5290.1123
72. Breau MA, Trembleau A. Chemical and mechanical control of axon fasciculation and defasciculation. *Semin Cell Dev Biol*. 2023 May 15;140:72-81. doi: 10.1016/j.semcdb.2022.06.014