

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**  
**ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»**

**ГАЦЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 616-089.844:616.833.004.6

**КОМБІНОВАНА ПЛАСТИКА ПЕРИФЕРИЧНИХ  
НЕРВІВ ПРИ ЇХ ВЕЛИКИХ ДЕФЕКТАХ  
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

14.01.05 — нейрохірургія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад А.П. Ромоданова НАМН України».

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор, академік НАМН України Цимбалюк Віталій Іванович, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», заступник директора з наукової роботи; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри нейрохірургії; Національна академія медичних наук України, віце-президент.

**Офіційні опоненти:** д.мед.н, професор Гончарук Олег Олександрович, «Міжнародна академія екології та медицини», завідувач кафедри хірургії ПВНЗ;

д.мед.н., професор Квасніцький Микола Васильович, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії.

Захист відбудеться «29» травня 2015 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.557.01 в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» за адресою: 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 32.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 32).

Автореферат розісланий «28» квітня 2015 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
д.мед.н., с.н.с.**

**О.Є. Скобська**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Протягом останнього десятиліття серед ушкоджень рухового апарату відзначають збільшення частоти травм периферичних нервів (ПН), особливо тих, що супроводжуються їх великими дефектами. Збільшилася частота ятрогенних ушкоджень ПН, що пов'язують з підвищенням хірургічної активності (Ichihara S. et al., 2009).

Травми ПН складають від 1,5 до 6% загального травматизму, проте, за втратою працездатності вони посідають перше місце (Цимбалюк В.І. і соавт., 2000; Ichihara S. et al., 2009; Agnew S.P. et al., 2010). У США щороку близько 360 тис. осіб зазнають травми ПН верхньої кінцівки (Kelsey J.L. et al., 1997), в Європі — щороку майже 300 тис. осіб зазнають травми ПН (Mohanna, P.N. et al., 2003). Серед травмованих переважають особи молодого та середнього віку (працездатне населення), у 60–80% з них травми ПН спричиняють тривалу та стійку інвалідизації (Цимбалюк В.І. і соавт., 2000).

Значний негативний вплив травми ПН на якість життя потерпілих, зростання медичних і соціальних вимог до рівня надання медичної допомоги зумовили бурхливий розвиток мікрохірургічної техніки, зокрема, в хірургії травм ПН (Цимбалюк В.І. та співавт., 2001; Agnew S.P. et al., 2010, Daly W., 2012).

На сьогоднішній день визнаний загальноприйнятий підхід до усунення дефектів великих розмірів ПН — автонеуропластика, що є стандартом у подоланні дефекту ПН і полягає у заміщенні дефекту пошкодженого нерва трансплантатами з власних, менш функціонально значущих нервів, які, зазвичай, забезпечують шкірну іннервацію. Ця методика була запропонована Foerster O. ще у 1916 р., а її клінічна ефективність вперше підтверджена Millesi H. у 1967 р.

Проте, результати автотрансплантації залежать від термінів операції, розміру діастазу між кінцями пошкодженого ПН та, відповідно, від довжини трансплантату (Цимбалюк В.І. та співавт., 2001, Daly W., 2012). Слід зазначити, що єдиною загальноприйнятою класифікацією розмірів дефекту ПН не існує до теперішнього часу. За даними різних авторів, «критичні» розміри діастазу складають від 4 до 15 см (Seddon H.J., 1975; Sedal L., 1978; Stang F. et al., 2009). Великими дефекти ПН прийнято вважати такі, що перевищують 1/4 довжини сегменту кінцівки, тобто ті, розмір яких перевищує 10 см.

Існує цілий ряд причин, що погіршують результати автотрансплантації. Регенераційні причини: по мірі збільшення довжини трансплантату збільшується ймовірність формування фіброзного блоку в ділянці дистального анастомозу ще до проростання аксонів через лінію шва (Цимбалюк В.І. та співавт., 2001); висока ймовірність некрозу вільного автотрансплантату, що залишився без джерел кровопостачання (Цимбалюк В.І. та співавт., 2001). Технічні причини: довжина нерва-донора не завжди дозволяє перекрити великий діастаз між кінцями нерва після їх «освіження» (Цимбалюк В.І. та співавт., 2001); сума поперечного перерізу, навіть кількох «вставок», не дозволяє повністю перекрити поперечний переріз нерва-реципієнта, що, в свою чергу, призводить до того, що частина нервових волокон, функціонально важливих, зважаючи на хаотичне розташування фасцикул всередині нервового стовбура, не можуть прорости з проксимального до

дистального відрізків ушкодженого нерва (Цимбалюк В.І. та співавт., 2001). Клінічні причини: виконання додаткових розрізів при заборі нерва-донора, що спричиняє косметичні дефекти, нерідко пацієнти відмовляються від такої (Цимбалюк В.І. та співавт., 2001); трофічні розлади в ділянці забору трансплантату (наприклад, варикозне розширення вен) та ймовірність виникнення трофічних розладів після забору нерва-донора в зоні його автономної іннервації (Цимбалюк В.І. та співавт., 2001) тощо.

Отже, виконання автонеуропластики ПН за наявності його великого дефекту, який перевищує «критичні» розміри, на сьогоднішній день не є достатнім для успішної прицільної реіннервації і, відповідно, досягнення належного рівня відновлення рухової, чутливої та вегетативної функції в ділянці автономної іннервації ушкодженого ПН (Hall S.M., 1986; Lundborg G., 1993; Daly W., 2012). Тому сьогодні автонеуропластику характеризують як «обмежений золотий стандарт» (Daly W., 2012).

Усе вищезазначене обґрунтувало розробку принципово нових методів відновлення ушкоджених ПН за наявності їх великих дефектів. Найбільш перспективним на сьогоднішній день вважають тубаж — хірургічну методику, що передбачає з'єднання дистального та проксимального кінців ушкодженого ПН шляхом вміщення та фіксації останніх у трубчастий протез (ТП) з збереженням діастазу між ними (de Olivera A.R.L. et al., 2004).

Протягом останнього десятиріччя патофізіологічні аспекти процесу регенерації ПН всередині ТП інтенсивно комплексно вивчаються (Yang Y. et al, 2007).

Незважаючи на значні досягнення у вивченні процесів регенерації ушкоджених ПН всередині ТП за наявності їх великих дефектів, варіанти пластики ПН шляхом тубажу, за даними літератури, обмежені лише використанням різних матеріалів при виготовленні ТП, а також наповнювачів їх порожнини (Yang Y. et al, 2007).

На сьогоднішній день кількість експериментальних досліджень, в яких би застосовували комбінації наповнювачів ТП (як полімерних матеріалів, так і речовин біологічно походження, здатних стимулювати процеси регенерації), значно обмежена. Однак, незважаючи на всебічну кількісну оцінку регенерації за допомогою електрофізіологічних і морфологічних методів, комплексна оцінка з якісною оцінкою функціонального відновлення, не проводилася.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках НДР ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»: «Розробити варіанти комбінованої пластики периферичних нервів при їх великих дефектах» за № держреєстрації 0112U006514.

**Мета роботи** — покращення результатів функціонального відновлення периферичних нервів за наявності їх великих дефектів в експерименті, шляхом теоретичного обґрунтування й застосування різних варіантів комбінованої пластики при реконструктивних мікрохірургічних втручань.

#### **Завдання дослідження.**

1. Удосконалити експериментальну модель тубажу периферичного нерва за наявності його великого дефекту.
2. Розробити експериментальні моделі варіантів комбінованої пластики периферичного нерва за наявності його великого дефекту.

3. Визначити методи об'єктивної реєстрації впливу комбінованої пластики на морфо-функціональну регенерацію периферичного нерва за наявності його великого дефекту в експерименті.

4. Провести порівняльний аналіз ефективності відновлення периферичного нерва при заміщенні його великого дефекту варіантами комбінованої пластики та методом автонеуропластики.

*Об'єкт дослідження:* дефект периферичного нерва великого розміру.

*Предмет дослідження:* регенерація сідничного нерва щура в умовах заміщення його великого дефекту варіантами комбінованої пластики.

*Методи дослідження:* 1) *гістологічні* (світлова мікроскопія з морфометричним аналізом) з метою об'єктивізації кількісної сторони регенерації периферичного нерва — визначення кількості аксонів, що регенерували, та ступеня їх мієлінізації; 2) *електрофізіологічні* (стимуляційна комп'ютерна електронеуроміографія) з метою об'єктивної оцінки кількісної сторони регенерації периферичного нерва — опосередковане відображення кількості аксонів, що регенерували, та ступеня їх мієлінізації за основними електрофізіологічними показниками; 3) *визначення ступеня функціонального відновлення периферичного нерва* з метою об'єктивізації якісної сторони регенерації периферичного нерва за допомогою «Тест ходи на доріжці» (Walking Track Analysis) на основі показника «Функціонального відновлення сідничного нерва» – SFI (Sarikcioglu L. et al., 2009); 4) *статистичні:* визначення статистично значущих відмінностей між експериментальними групами.

Експерименти на тваринах проведені з дотриманням вимог біомедицини та згідно з правилами Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують у наукових цілях (Страсбург, 18.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства із захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), закону України «Про лікарські засоби» (1996 р.), керівництва ІСН GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), «Порядку проведення клінічних досліджень лікарських засобів і експертизи матеріалів клінічних досліджень» і «Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. і № 616 від 03.08.2012 р.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Удосконалена експериментальна модель тубажу ушкоджених ПН за наявності їх великих дефектів.

Розроблено експериментальні моделі варіантів комбінованої пластики ушкоджених ПН за наявності їх великих дефектів, в яких в якості наповнювача ГП було використано поєднання матеріалів синтетичного походження (Neurogel™ – високо гідрофільний полі[N-(2-гідроксіпропіл)метакриламід]) та стимуляторів регенерації нервів біологічного походження (NGF-В щурів).

Розширено наукові уявлення про об'єктивізацію структурно — функціональної регенерації ПН, який включає поєднане використання методу Walking Track Analysis на основі показника SFI, стимуляційної комп'ютерної електронеуроміографії, мікроскопії, морфометрії.

Науково обґрунтовано, що застосування варіантів комбінованої пластики позитивно впливає на регенеративні процеси у ПН за наявності його великого дефекту — кількісні показники регенерації (кількість аксонів, що регенерували та

ступінь їх мієлінізації) достовірно перевищують такі, що отримані при заміщенні дефекту ПН методом автонеуропластики.

**Практичне значення одержаних результатів.** Запропоновано новий спосіб відновлення сідничного нерва у щурів після його повного перетину та після його з'єднання у пластиковій трубці у експерименті, який полягає у вміщенні кукс пересіченого периферичного нерва в пластикову трубку із збереженням діастазу між його куксами. Спосіб є адекватним для подальшого дослідження результатів регенерації периферичного нерва в умовах його великого дефекту (патент України на корисну модель №73297 від 25.09.2012).

Запропоновано новий спосіб пластики периферичного нерва кінцівки при його великому дефекті, який полягає у вміщенні кукс пересіченого периферичного нерва в пластикову трубку із збереженням діастазу між його куксами. Модель є адекватною для подальшого дослідження результатів регенерації периферичного нерва в умовах його великого дефекту (патент України на корисну модель №82506 від 12.08.2013).

Основні матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в практичну роботу відділення відновлювальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», включені в курс лекцій, в матеріали курсів стажування та інформації на кафедрах нейрохірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійним дослідженням автора. Сумісно з науковим керівником — д.мед.н., професором, академіком НАМН України Цимбалюком В.І. сформульовані мета і завдання роботи, обговорені наукові положення, висновки і практичні рекомендації. Автор самостійно проаналізував наукову літературу за темою дисертації, провів патентно-інформаційний пошук, розробив методологію виконання експерименту, запропонував модель тубажу, комбінованої пластики пошкоджених ПН за наявності їх великого дефекту. Автор самостійно виконав експериментальне дослідження, опрацював його результати. Дисертант самостійно провів статистичну обробку результатів дослідження. Всі розділи дисертації написані й оформлені автором особисто.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації оприлюднені на міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках» (Київ, 2013), міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.» (Одеса, 2014), Міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика XXI століття» (Київ, 2014).

Апробація дисертації відбулася на розширеному засіданні вченої ради ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» сумісно з кафедрами нейрохірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України та Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 4 липня 2014 р. (протокол №14).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 12 наукових робіт, з яких 7 статей у фахових періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, у т.ч. 3 — у журналах, внесених до міжнародних наукометричних

баз, 2 патенти України на корисну модель, 3 тез доповідей на наукових конференціях.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація складається з вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, підсумку, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Робота викладена на 147 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 61 рисунком, містить 4 таблиці. Список використаних літературних джерел містить 177 посилань, з них — 11 кирилицею, 166 — латиною.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Основу дисертаційної роботи становлять результати експериментального дослідження на 60 білих безпородних щурах-самцях масою тіла  $200 \pm 25$  г. Тварин розподілили на 6 груп, кожна з яких, у свою чергу, розподілена на 2 підгрупи (по 5 щурів у кожній). Показники відновлення сідничного нерва (СН) досліджували на 30-ту і 60-ту добу експерименту. Умови утримання усіх тварин були стандартними у віварії лабораторії експериментальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Розподіл лабораторних тварин на групи залежно від застосованих мікрохірургічних технік реконструкції представлений у табл. 1.

Таблиця 1

**Розподіл тварин по групах залежно від строків і методів дослідження**

Групи тварин	Мікрохірургічна техніка реконструкції	Строки і методи дослідження						Всього тварин
		30 діб			60 діб			
		См/М	Еф	SFI	См/М	Еф	SFI	
1	Дефект СН без мікро-хірургічної реконструкції	-	+	+	-	-	-	10
		-	-	-	-	+	+	
2	Мікрохірургічний шов СН	+	+	+	-	-	-	10
		-	-	-	+	+	+	
3	Автонеуропластика СН	+	+	+	-	-	-	10
		-	-	-	+	+	+	
4	Тубаж нерва порожнім ТП	+	+	+	-	-	-	10
		-	-	-	+	+	+	
5	Тубаж СН ТП+ Neurogel™	+	+	+	-	-	-	10
		-	-	-	+	+	+	
6	Тубаж СН ТП+ Neurogel™ + NGF-B	+	+	+	-	-	-	10
		-	-	-	+	+	+	

Примітка. Еф — електрофізіологічне дослідження; См/М — світлова мікроскопія, морфометрія; SFI — оцінка ступеня функціонального відновлення ПН за методом Walking Track Analysis.

Операції виконували на лівій задній кінцівці щурів, права задня кінцівка залишалася інтактною — в подальшому її використовували для визначення показників норми у кожної піддослідної тварини.

Хірургічне втручання виконували у стерильних умовах під перитонеальним наркозом (суміш каліпсолау та седазину у 0,9% ізотонічному розчині натрію хлориду — відповідно 5 мг на 100 г і 2 мг на 100 г маси тіла тварини). Хірургічний доступ виконували у середньо-верхній третині лівого стегна тварини за проекційною лінією СН. Розсікали м'які тканини, тупим шляхом, за допомогою затискача типу «москіт», виділяли СН. Від СН (на відстані  $20 \pm 1,5$  мм від точки виходу СН з порожнини малого тазу) за допомогою леза висікали ділянку нерва довжиною до  $10 \pm 2$  мм, інтраопераційно підтверджували неможливість самовільного наближення кінців нерва навіть в положенні максимального згинання кінцівки в колінному суглобі.

У тварин 1 групи перерізували СН, у тварин 2 групи — крім того, накладали 3–6 мікрохірургічних епіпериневральних швів з натягом кінців нерва до задовільного співставлення пучків (натяг не вимірювався). У тварин 3 групи застосовували автонеуропластику дефекту з використанням вставки довжиною до  $10 \pm 2$  мм з попередньо висіченої ділянки СН; на обидва кінці «вставки» та СН накладали 3–6 мікрохірургічних епіпериневральних швів до задовільного співставлення пучків. У тварин 2 і 3 груп шви накладали за допомогою атравматичної голки з монофіламентною поліамідною ниткою 10/0. Операцію проводили під операційним мікроскопом при збільшенні  $\times 12$ . Після проведення гемостазу рану ретельно зашивали.

В якості ТП використовували порожню поліхлорвінілову трубку, стерилізовану за допомогою  $\gamma$ -променів (довжина  $10 \pm 2$  мм, внутрішній просвіт — 2 мм, товщина стінки —  $0,5 \pm 0,05$  мм). Для комбінованої ксенопластики порожнину ТП попередньо щільно заповнювали стерильним дегідратованим гелевим композитом — Neurogel™ (високо гідрофільний полі[N-(2-гідроксіпропіл)метакриламід] або РНРМА) за допомогою шпателя (загальний об'єм до  $31 \text{ мм}^3$ ) — 5-а група; у тварин 6-ї групи попередньо дегідратований стерильний Neurogel™ насичували розчином, який містив NGF-В щурів в дозі 80пг/кг. У тварин експериментальної групи проксимальний і дистальний кінці нерва вводили в порожнину ТП на глибину до 0,5 мм і фіксували до його стінок за допомогою епіневральных швів з 4 боків. Фасцикули проксимального та дистального кінців нерва просторово орієнтували в порожнині ТП таким чином, щоб максимально виключити процеси гетеротопної реіннервації. Операцію проводили під операційним мікроскопом при збільшенні  $\times 12$ . Після проведення гемостазу рану ретельно зашивали.

Після операції усім тваринам одноразово внутрішньом'язово вводили цефтріаксон в дозі 20мг/кг.

Якісні та кількісні показники регенерації вивчали через 30 і 60 діб після операції за допомогою світлової мікроскопії, морфометричного дослідження, електронейроміографії, визначення ступеня функціонального відновлення СН за методом Walking Track Analysis (Johnston R.B. et al., 1991).

*Гістологічне та морфометричне дослідження.* Через 30 і 60 діб після операцій у тварин 2–6 груп за допомогою мікрохірургічних інструментів виділяли СН від



місця його виходу з малого тазу до розгалуження.

У тварин 2 групи для дослідження використовували ділянки СН проксимальніше і дистальніше мікрохірургічного шва (довжиною по 10 мм). У тварин 3 групи для дослідження використовували такі ділянки СН: ділянку автотрансплантату довжиною 10 мм, ділянки нерва проксимальніше і дистальніше мікрохірургічного шва (довжиною по 5 мм). У тварин 4–6 груп для дослідження використовували такі ділянки СН: трубка з поліхлорвінілу (довжиною 10 мм), ділянки нерва проксимальніше і дистальніше мікрохірургічного шва (довжиною по 5 мм). Тканину фіксували у 10% нейтральному розчині формаліну впродовж до 48 год, із наступною стандартною парафіною проводкою. Для гістологічного дослідження виготовляли зрізи СН дистальніше мікрохірургічного шва (група 2), дистальніше зони мікрохірургічного шва дистального кінця автотрансплантату (група 3), дистальніше поліхлорвінілової трубки (групи 4–6). Зрізи товщиною 5–7 мкм виготовляли на мікромі НМ-360 (Carl Zeiss Jena GmbH, Німеччина), забарвлювали загальнооглядовими і спеціальними методиками (пікрофуксином за ван Гізоном, імпрегнацію сріблом за Грос-Більшовськимим, за Шпільмейером) (Автандилов Г.Г., 2007; Сапожников А.Г. и соавт., 2000).

Мікроскопію й фотореєстрацію здійснювали за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX41 при збільшенні  $\times 40$ , 100, 200 і 400 разів. Середню щільність нервових волокон в  $1 \text{ мм}^2$  підраховували у 5 ділянках препарату периметром 0,49 мм.

Статистична обробка матеріалу здійснена за допомогою пакету програм Microsoft Office 2003. Достовірність відмінностей морфометричних показників у групах визначали за допомогою U-тесту Манна–Уїтні.

*Електрофізіологічне дослідження.* З метою оцінки ступеня відновлення рухових волокон СН проводили стимуляційну електронейроміографію (ЕНМГ) за допомогою двоканального електронейроміографа «Нейро-МВП-Микро» (РФ) через 30 і 60 діб після операції.

ЕНМГ проводили під перитонеальним наркозом сумішшю каліпсолю та седазину у 0,9% ізотонічному розчині натрію хлориду; під час дослідження усі тварини були зафіксовані у стандартному фізіологічному положенні.

За допомогою мікрохірургічних інструментів на обох нижніх кінцівках виділяли СН від місця його виходу з малого тазу до місця розгалуження. З метою попередження контакту нерва з оточуючими тканинами порожнину операційної рани заповнювали підігрітою до  $37,5^\circ\text{C}$  вазеліною олією.

Стимуляцію проксимальної частини СН проводили на відстані 5 мм від місця виходу його з малого тазу за допомогою біполярного стимулюючого електрода, до моменту припинення подальшого збільшення амплітуди М-відповіді, супрамаксимальна інтенсивність стимулу 10–20 мА, частота 1–2 Гц.

Відповідь м'яза на стимуляцію СН реєстрували за допомогою концентричного голкового електрода довжиною 25 мм, діаметром 0,3 мм, площею  $0,015 \text{ мм}^2$ , який вводили у рухову точку литкового м'яза — найбільш виступаюча ділянка черевця м'яза, яка відповідає проекції зони кінцевих пластинок нерва. Відстань між

стимулюючими та реєструючим електродами близько 20 мм як на оперованій, так і інтактній кінцівках.

Металізовану стрічку шириною 2 см, довжиною 10 см, змочену 0,9% ізотонічним розчином натрію хлориду, використовували як заземлюючий електрод, який розташовували вздовж хребта тварини і фіксували лейкопластиром.

Визначали амплітуду і форму кривої М-відповіді, латенцію потенціалу ( $L_{MB}$ ) і швидкість проведення імпульсу руховими волокнами ( $Ш_{PB}$ ). ( $Ш_{PB}$ ) =  $V/L_{MB}$ , де  $V$  — відстань від точки стимуляції до точки реєстрації потенціалу.

Отримані дані систематизували, обчислювали середнє значення та середньоквадратичне відхилення показників для усіх груп тварин. Достовірність відмінностей показників у групах визначали за допомогою U-тесту Манна–Уїтні.

*Визначення ступеня функціонального відновлення СН.* Ступінь функціонального відновлення СН у всіх тварин контролювали через 30 і 60 діб після операції за допомогою тесту Walking Track Analysis (Johnston R.V. et al., 1991), у якості барвника використовували спиртовий розчин смарагдового зеленого. Вимірювали такі показники відбитків подошовної поверхні обох лап тварини (відстань, мм): PL (print length) — між III і V пальцями, TS (toe spread) — між I і V пальцями, ITS (intermediate toe spread) — між II і IV пальцями. Отримані дані обчислювали за допомогою формули Bain-Mackinnon-Hunter (Bain J.R. et al., 1989), функціональний індекс СН (SFI — sciatic functional index) визначали за формулою  $SFI = -38,3((EPL-NPL)/NPL))+109,5((ETS-NTS)/NTS))+13,3((EIT-NIT/NIT))-8,8$ .

Дані систематизували, визначали середнє значення, середньоквадратичне відхилення показників для усіх груп тварин. Після визначення SFI оцінювали отримані результати, «0» відповідав нормальній функції СН, «-100» — повному порушенню його функції (Carlton J.M. et al., 1986; De Koning P. et al., 1987). Достовірність відмінностей показників між групами допомогою визначали за допомогою U-тесту Манна–Уїтні.

**Результати та їх обговорення.** При аналізі результатів електрофізіологічного дослідження враховували: 1) показник  $A_{MB}$  характеризує кількість силу скорочення м'яза, яка певною мірою пов'язана з кількістю аксонів, що іннервують м'яз; 2) показник  $Ш_{PB}$  (похідне від  $L_{MB}$ ) характеризує ступінь мієлінізації рухових волокон під час регенерації ПН.

Зависокі або занижккі показники амплітуди М-відповіді ( $A_{MB}$ ), латенції ( $L_{MB}$ ) і швидкості проведення імпульсу руховими волокнами ( $Ш_{PB}$ ) відкидали, при цьому кількість тварин, які залишались у групі, дозволяла провести статистичний аналіз (табл. 2).

**Показники амплітуди М-відповіді ( $A_{MB}$ ), латенції ( $L_{MB}$ ) і швидкості проведення імпульсу руховими волокнами ( $Ш_{PB}$ ) у тварин різних груп через 30 і 60 діб після реконструкції дефекту СН з використанням різних мікрохірургічних методик**

Групи тварин	Мікрохірургічна техніка реконструкції	Контроль регенерації після операції через	$C (A_{MB}) \pm \delta$ , мВ	$C (L_{MB}) \pm \delta$ , мс	$Ш_{PB}$ , мм/мс
1	Дефект СН без мікрохірургічної реконструкції	30 діб	$0,7 \pm 0,045$	$20,3 \pm 0,096$	0,98
		60 діб	$0,7 \pm 0,045$	$20,3 \pm 0,096$	0,98
2	Мікрохірургічний шов	30 діб	$2,915 \pm 1,075$	$1,74 \pm 0,22$	11,5
		60 діб	$2,93 \pm 0,925$	$1,76 \pm 0,265$	11,36
3	Автонеуропластика	30 діб	$3,74 \pm 1,51$	$1,525 \pm 0,05$	13,1
		60 діб	$3,54 \pm 1,24$	$1,55 \pm 0,07$	12,9
4	Тубаж СН порожнім ТП	30 діб	$2,56 \pm 1,1$	$1,64 \pm 0,22$	12,19
		60 діб	$2,04 \pm 0,75$	$1,56 \pm 0,092$	12,8
5	Тубаж СН + гелевий композит Neurogel™	30 діб	$3,2 \pm 0,87$	$1,44 \pm 0,18$	13,9
		60 діб	$2,44 \pm 0,57$	$1,5 \pm 0,01$	13,3
6	Тубаж СН + гелевий композит Neurogel™ + NGF-B щурів	30 діб	$0,61 \pm 0,27$	$1,72 \pm 0,32$	11,6
		60 діб	$1,87 \pm 0,48$	$1,5 \pm 0,01$	13,3
Контроль (інтактна кінцівка)			1,50	9,57	13,3

Примітка.  $C$  — середнє арифметичне;  $\delta$  — середнє квадратичне відхилення.

У тварин 1-ї групи спостерігали повне порушення провідності СН; змін електрофізіологічних параметрів у динаміці після перетину СН не виявлено.

У тварин 2-ї групи  $A_{MB}$  становила ~31% норми і суттєво не змінювалася в динаміці; короткий  $L_{MB}$  (лише в 1,17 разу вище норми) та висока  $Ш_{PB}$  (~86% від норми) свідчать про високий ступінь мієлінізації волокон, які регенерували, уже на 30 добу.

У тварин 3-ї групи  $A_{MB}$  становила 39,1% (на 30-ту добу) і 36,9% (на 60-ту добу) норми,  $Ш_{PB}$  ~98% норми,  $ЛП_{MB}$  майже у 1,025 разу перевищувала норму.

У тварин 4-ї групи  $A_{MB}$  становила 26,8% (на 30-ту добу) та 21,3% (на 60-ту добу) норми,  $Ш_{PB}$  — відповідно 90,1 і 96,2% норми,  $ЛП_{MB}$  у 1,1 разу (на 30-ту добу) та у 1,04 разу (на 60-ту добу) перевищувала норму. Показник  $Ш_{PB}$  достовірно змінюється в динаміці ( $U_{емп}=0$ ,  $U_{кр}=2$ ,  $P \leq 0,05$ ), що свідчить про більш високий рівень мієлінізації аксонів, які регенерують, на 60-ту добу, ніж на 30-ту, після заміщення дефекту СН порожнім ТП.

У тварин 5-ї групи  $A_{MB}$  на 30-ту добу становила  $(3,2 \pm 0,87)$  мВ (33,4% норми), на 60-ту добу —  $(2,44 \pm 0,57)$  мВ (25,5% норми);  $ЛП_{MB}$  — відповідно  $(1,44 \pm 0,18)$  мс і  $(1,5 \pm 0,01)$  мс,  $Ш_{PB}$  — 13,9 і 13,3 мм/мс.  $A_{MB}$  і  $Ш_{PB}$  в динаміці достовірно не змінювалися ( $U_{емп} = 6, P \leq 0,05$ ;  $U_{емп} Ш_{PB} = 10, P \leq 0,05$ ). При заміщенні дефекту СН ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™ (5 група), кількість аксонів (близько 30% норми), які проростають на 30-ту добу сягає свого максимуму, про що свідчить відсутність достовірних змін  $A_{MB}$  в динаміці. Ступінь мієлінізації аксонів (показники  $ЛП_{MB}$  і  $Ш_{PB}$ ), які регенерували, також достовірно не змінюється в динаміці.

При співставленні показників  $A_{MB}$ ,  $ЛП_{MB}$  і  $Ш_{PB}$  через 30 і 60 діб у тварин 3-ї і 5-ї груп виявлено, що  $A_{MB}$  на 30-у добу після автонеуропластики статистично значуще не відрізнялася від такої після заміщення дефекту СН ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™ ( $U_{емп} A_{MB} = 8, P \leq 0,05$ ), що опосередковано підтверджує наявність тотожної кількості аксонів, які регенерували. На 30-ту добу  $ЛП_{MB}$  і  $Ш_{PB}$  достовірно не відрізнялися у тварин 3-ї і 5-ї груп (відповідно  $U_{емп} ЛП_{MB} = 9,5, P \leq 0,05$ ;  $U_{емп} Ш_{PB} = 4,5, P \leq 0,05$ ), що опосередковано свідчило про тотожний ступінь мієлінізації аксонів, які регенерували. Отже, заміщення дефекту СН ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™ (комбінована пластика дефекту), вже на 30-ту добу, за показниками ЕНМГ, дозволяє досягти такого ж рівня регенерації, як і при автонеуропластикі. При цьому кількість аксонів, які регенерували, та ступінь їх мієлінізації відповідають таким при автонеуропластикі.

На 60-ту добу експерименту  $A_{MB}$  у тварин 3-ї групи достовірно перевищував такий у 5-ї групі ( $U_{емп} A_{MB} = 0, P \leq 0,05$ ), натомість  $ЛП_{MB}$  достовірно не відрізнялася ( $U_{емп} ЛП_{MB} = 5, P \leq 0,05$ ), відповідно,  $Ш_{PB}$  також була співставною ( $U_{емп} Ш_{PB} = 1,5, P \leq 0,05$ ). Порівняння  $ЛП_{MB}$  і  $Ш_{PB}$  свідчить про те, що заміщення дефекту СН ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™, вже на 60-ту добу забезпечує такий ступінь мієлінізації аксонів, які регенерували, як і при — автонеуропластикі.

У тварин 6-ї групи після заміщення дефекту СН ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™, насиченим NGF-B щурів у дозі 80 пг/кг,  $A_{MB}$  на 30-ту добу становила  $(0,61 \pm 0,27)$  мВ (6,4% норми), на 60-ту добу —  $(1,87 \pm 0,48)$  мВ (19,57% норми),  $ЛП_{MB}$  відповідно дорівнювала  $(1,72 \pm 0,32)$  і  $(1,5 \pm 0,01)$  мс,  $Ш_{PB}$  — 11,6 і 13,3 мм/мс.  $A_{MB}$  і  $Ш_{PB}$  в динаміці статистично значуще збільшувалися (відповідно  $U_{емп} = 0, P \leq 0,05$ ;  $U_{емп} = 0, P \leq 0,05$ ).

Таким чином, при заміщенні дефекту СН ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™, насиченим NGF-B щурів у дозі 80 пг/кг, кількість аксонів, які генерували, на 30-ту добу експерименту була найнижчою (близько 6,4% норми) у порівнянні з результатами інших реконструктивних мікрохірургічних втручань, проте, вже на 60-ту добу кількість аксонів, які регенерували, збільшилися в 4 рази (25,5% норми). Ступінь мієлінізації аксонів, які регенерували, незважаючи на відсутність достовірних змін  $ЛП_{MB}$  в динаміці, на одиницю площі збільшився, враховуючи достовірне збільшення  $Ш_{PB}$  в динаміці.

$A_{MB}$  на 30-ту добу експерименту у 3-й групі достовірно перевищувала таку в 6-й групі ( $U_{емп} A_{MB} = 0, P \leq 0,05$ );  $ЛП_{MB}$  достовірно не відрізнялася ( $U_{емп} ЛП_{MB} = 7, P \leq 0,05$ );  $Ш_{PB}$  у тварин 3 групи достовірно перевищувала таку у тварин 6-ї групи ( $U_{емп} Ш_{PB} = 0, P \leq 0,05$ ), що опосередковано свідчило про більш високий ступінь мієлінізації аксонів, які регенерували, у щурів, яким виконували автонеуропластикі. На 60-ту

добу експерименту  $A_{MB}$  у тварин 3-ї групи статистично значуще перевищувала таку у тварин 6-ї групи ( $U_{емп\ A_{MB}}=0$ ,  $P\leq 0,05$ );  $ЛП_{MB}$  достовірно не відрізнялася ( $U_{емп\ ЛП_{MB}}=3$ ,  $P\leq 0,05$ );  $Ш_{PB}$  була співставною ( $U_{емп\ Ш_{PB}}=1,5$ ,  $P\leq 0,05$ ). Порівняння показників  $ЛП_{MB}$  і  $Ш_{PB}$  свідчить про те, що заміщення дефекту СН ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™, насиченим NGF-B щурів у дозі 80 пг/кг, на 60-ту добу експерименту здатне забезпечити такий ступінь мієлінізації аксонів, які регенерували, як і при автонеуропластиці, хоча кількість аксонів, які регенерували, після заміщення дефекту ПН за допомогою автонеуропластики достовірно вища.

Таким чином, результати ЕНМГ у тварин, у яких для заміщення дефекту СН використовували порожній ТП і варіанти комбінованої пластики, можна пояснити наступним чином: найбільш значуще відновлення кількості аксонів та їх мієлінізації спостерігали при комбінованій пластиці дефекту СН щура з застосуванням ТП, заповненого дегідратованим гелевим композитом Neurogel™. Гелевий композит, завдяки своїй специфічній гідрофільності, сприяє накопиченню біологічно активних субстратів позаклітинного матриксу в рідинній фазі (Daly W., 2012) відновлення. У композиті Neurogel™ наявна велика кількість порожнин різної форми і діаметру, це збільшує контактну поверхню для міграції, адгезії та проліферації клітин при регенерації (Daly W., 2012); різке зменшення  $A_{MB}$  (тобто кількості аксонів, які регенерували) на 30-ту добу експерименту при використанні ТП, заповненого дегідратованим гелевим композитом Neurogel™, насиченим NGF-B щурів у дозі 80 пг/кг, можна пояснити неповноцінністю саме рідинної фази регенерації. Насичення дегідратованого гелевого композиту білковою суспензією NGF-B, який, має рідинну складову, практично унеможливорює проникнення та накопичення всередині регідратованого гелю власних біологічно активних субстратів позаклітинного матриксу під час рідинної фази регенерації. Саме тому проростання та мієлінізація аксонів, які регенерують, суттєво пролонговані в часі. Проте, вже на 60-ту добу експерименту основні опосередковані показники регенерації СН аналогічні показникам використання ТП, заповненого дегідратованим гелевим композитом Neurogel™; зменшення кількості аксонів, які регенерували, в динаміці при застосуванні як порожнього ТП, так і варіантів комбінованої пластики, ми пояснюємо таким чином: ТП виготовлений з силікону і стінки є непроникними. Це унеможливорює належний рівень обмінних процесів в аксонах, які регенерували на 30-ту добу експерименту, і їх кількість в динаміці зменшується. Проте, достовірно зменшення цього показника в динаміці не відзначали; статистично значуще збільшення в динаміці опосередкованого показника мієлінізації аксонів, які регенерували, при використанні як порожнього ТП, так і варіантів комбінованої пластики, можна пояснити тим, що ТП виконує функцію «резервуару». В його просвіті накопичуються біологічно активні субстрати позаклітинного матриксу, також він є місцем міграції, адгезії та проліферації шваннівських клітин — основної складової процесу мієлінізації. Саме тому, на 60-ту добу експерименту показники мієлінізації аксонів, які регенерували, при застосуванні варіантів комбінованої пластики, відповідають показникам контролю.

*Результати гістологічного дослідження.* У тварин 4–6-ї груп на 30-ту добу експерименту в усіх структурах дистальної частини СН виявлено судини з ознаками дилатації, переважно в епіневрії. Виявлено потовщення стінки (в основному за

рахунок медії та адвентиції), так і розширення їх просвіту. У внутрішньому шарі епіневрію, що безпосередньо оточує фасцикули, виявлено значну кількість колагенових волокон. Щілиноподібні простори між внутрішніми шарами епіневрального шару — розширені. Субпериневрально — фокальна мононуклеарна запальна інфільтрація.

В мієлінові та безмієлінові нервові волокна розташовані рівномірно і щільно. При великих збільшеннях мікроскопу виявляли трансформовані аксонально-гліальні структури: осьові циліндри різного діаметру, нерівномірність їх оптичної щільності та напрямку ходу відносно осі шваннівських клітин, ексцентричне положення ядр останніх. Більшість нервових волокон втратила просторову орієнтацію.

На 30-ту добу експерименту в 4-й та 5-й групах виявлена масивна деструкція нервових волокон, із втратою оптичних контурів аксонів, нервові пучки — розшаровані за рахунок вираженого ендоневрального набряку. Периневрій — різко потовщений, субпериневральний простір — розширений. В ділянці масивної деструкції нервових волокон виявлена велика кількість фіброblastів, макрофагів, лімфоцитів і сегментоядерних лейкоцитів. }

На 30-ту добу експерименту в дистальній частині СН у значній кількості нервових волокон відзначали глибокий розпад мієліну та вакуолізацію цитоплазми клітин Швана. У дистальній частині нервового стовбура виявляли виражені деструктивні зміни — ознаки аксонотомії та демієлінізацію, вогнищеве заміщення окремих пучків нервових волокон сполучною тканиною. Щільність та спрямованість аксонів — порушена, ступінь мієлінізації була збережена у зовнішніх пучках нервового стовбура, де відзначали інтенсивну аргірофілію осьових циліндрів.

На 60-ту добу експерименту в 3-й, 4-й, 5-й і 6-й групі відзначали перетворення периневрію з пухкої клітковини на щільний сполучнотканний футляр.

На 60-ту добу експерименту в дистальній частині СН виявляли суттєве підвищення щільності осьових циліндрів, ніж на 30-ту добу. На 60-ту добу експерименту у більшості поперечних зрізів дистальної частини СН тварин 4–6-ї груп виявляли збережені мієлінові волокна різного діаметра. Поодинокі ділянки вогнищеві демієлінізації були оточені макрофагами та лімфоцитами. Більшість аксонів — з дистрофічними змінами і вираженим набряком нейроплазми. У тварин 5-ї і 6-ї груп на 60-ту добу експерименту більшість нервових волокон дистальної частини СН мали мініфасцикулярну будову.

В жодної тварини 6-ї групи на 60-ту добу експерименту не виявлено значущої деструкції волокон дистальної частини СН. В поодиноких волокнах відзначали помірно виразну аксональну дегенерацію та фокальну демієлінізацію. Реактивні зміни осьових циліндрів характеризувалися чергуванням фузиформних потовщень та витончень, на поперечних зрізах виявляли нервові волокна у стані набряку, та значно зтоншеними осьовими циліндрами, випинання та інвагінації мієлінової оболонки, без порушень її ходу та напрямку. Ендоневрій та волокна периневрію були потовщені, внаслідок склерозу та нерівномірного ангиоматозу.

У тварин 4-ї групи на 60-ту добу переважали склеротичні зміни ендоневрію з міжаксональним проростанням колагенових волокон, вираженим у всіх тварин. В 50% спостережень виявлені старі крововиливи з ознаками їх організації і резорбції (гемосидерозом та гістіоцитарної реакцією).

Новоутворені нервові волокна у більшості випадків були розшаровані, не компактні, невпорядкованими, чого не спостерігали у тварин 5-ї і 6-ї груп на 60-ту добу експерименту. Лімфоцитарно-плазмоцитарні інфільтрати в епіневрії дистальної частини СН у тварин 6-ї групи на 60-ту добу не виявлені.

*Результати морфометричного дослідження.* У тварин 2-ї групи на 30-ту добу експерименту щільність розташування аксонів ( $N_A$ ) у дистальній частині СН складала ( $4960 \pm 208,80$ ) на  $1 \text{ мм}^2$ , на 60-ту добу — ( $5200 \pm 184,39$ ) на  $1 \text{ мм}^2$  (табл. 3). Достовірне збільшення  $N_A$  у дистальній частині СН не виявили ( $U_{\text{емп}} N_A = 9,5$ ,  $P \leq 0,05$ ).

У тварин 3-ї групи на 30-ту добу експерименту  $N_A$  у дистальній частині СН становила ( $5180 \pm 239,58$ ) на  $1 \text{ мм}^2$ , на 60-ту добу — ( $5360 \pm 140$ ) на  $1 \text{ мм}^2$ . Достовірне збільшення  $N_A$  у дистальній частині СН – кількості регенеруючих аксонів, після автонеуропластики не спостерігали ( $U_{\text{емп}} N_A = 9,0$ ,  $P \leq 0,05$ ).

У щурів 4-ї групи на 30-ту добу експерименту  $N_A$  у його дистальній частині становила ( $2580 \pm 300,66$ ) на  $1 \text{ мм}^2$ , на 60-ту добу — ( $2740 \pm 250,19$ ) на  $1 \text{ мм}^2$ . Достовірне збільшення  $N_A$  у дистальній частині СН не виявлено ( $U_{\text{емп}} N_A = 4,0$ ,  $P \leq 0,05$ ).

У тварин 5-ї групи на 30-ту добу експерименту  $N_A$  у його дистальній частині СН становила ( $4600 \pm 258,84$ ) на  $1 \text{ мм}^2$ , на 60-ту добу — ( $4920 \pm 178,88$ ) на  $1 \text{ мм}^2$ . Достовірне збільшення  $N_A$  у дистальній частині СН не спостерігали ( $U_{\text{емп}} N_A = 5,0$ ,  $P \leq 0,05$ ).

У тварин 6-ї групи на 30-ту добу експерименту  $N_A$  у дистальній частині СН становила ( $5120 \pm 156,20$ ) на  $1 \text{ мм}^2$ , на 60-ту добу — ( $5340 \pm 150,33$ ) на  $1 \text{ мм}^2$ . Достовірне збільшення  $N_A$  у дистальній частині СН не виявлено ( $U_{\text{емп}} N_A = 7,5$ ,  $P \leq 0,05$ ).

Таблиця 3

**Показники щільності розташування аксонів ( $N_A$ ) у дистальному відрізку СН на  $1 \text{ мм}^2$  на 30-ту і 60-ту добу експерименту**

Групи тварин	Строки спостереження, діб	Мікрохірургічна техніка реконструкції	$N_A$ на $1 \text{ мм}^2 \pm \delta$
2	30	Мікрохірургічний шов СН	$4960 \pm 208,80$
	60		$5200 \pm 184,39$
3	30	Автонеуропластика СН	$5180 \pm 239,58$
	60		$5360 \pm 140$
4	30	Тубаж СН порожнім ТП	$2580 \pm 300,66$
	60		$2740 \pm 250,19$
5	30	Тубаж СН + Neurogel™	$4600 \pm 258,84$
	60		$4920 \pm 178,88$
6	30	Тубаж СН + Neurogel™ +NGF-В	$5120 \pm 156,20$
	60		$5340 \pm 150,33$

$N_A$  у дистальній частині СН була статистично вищою у тварин 3-ї групи порівняно з 4-ю групою як на 30-ту, так і 60-ту добу експерименту (відповідно  $U_{\text{емп}} N_A = 0$ ,  $P \leq 0,05$ ;  $N_A = 0$ ,  $P \leq 0,05$ ). Автонеуропластика забезпечує відновлення

достовірно більшої кількості аксонів, ніж тубаж нерва порожнім ТП, незалежно від строків спостереження.

На 30-ту добу експерименту  $N_A$  у дистальній частині СН була вищою у тварин 3-ї групи порівняно з 5-ю групою ( $U_{\text{емп}} N_A=2,5$ ,  $P \leq 0,05$ ), що свідчить регенерацію тотожної кількості аксонів.

На 30-ту і 60-ту добу експерименту  $N_A$  у тварин 3-ї і 6-ї груп достовірно не відрізнялася (відповідно  $U_{\text{емп}} N_A=12,5$ ,  $P \leq 0,05$ ;  $U_{\text{емп}} N_A=12,5$ ,  $P \leq 0,05$ ). Таким чином, тубаж дефекту СН ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™, насиченим NGF-B щурів у дозі 80 пг/кг, має такий самий регенераторний потенціал, як і автонеуропластика, що не залежить від строків спостереження.

Встановлено, що на 60-ту добу у тварин 6-ї групи 86% нервових волокон були мієлінізовані, у щурів ці показники складали в 4-й групі — 46%, 5-й групі — 73%.

*Результати функціонального відновлення СН.* У 4-х тварин спостерігали контрактури лівої нижньої кінцівки, при цьому щури ходили, спираючись на внутрішньо-медіальну частину лівої стопи (2 тварини 1-ї групи (1 — на 30-ту добу, 1 — на 60-ту; 1 щур 2-ї групи і 1 6-ї групи — на 30-ту добу). У 3 тварин 1-ї групи (у 2 — на 30-ту добу, в 1 — на 60-ту) спостерігали виражені трофічні зміни п'яти лівої нижньої кінцівки. Ампутації фаланг пальців або частини стопи впродовж експерименту не виявлено.

У тварин 1-ї групи на 30-ту добу SFI дорівнював  $(-71,23 \pm 8,12)$ , на 60-ту добу —  $(-55,15 \pm 7,68)$  (табл. 4). Через 30 діб експерименту у щурів 1 групи спостерігали виражене порушення функції СН, через 60 діб — достовірну тенденція до «псевдорегресу» функціонального дефіциту ( $U_{\text{емп}} SFI=0$ ,  $P \leq 0,05$ ), оскільки за наявності великого дефекту СН самовільна регенерація неможлива.

У тварин 2-ї групи на 30-ту добу після мікрохірургічного зшивання СН SFI дорівнював  $(-27,17 \pm 0,7)$ , на 60-ту добу —  $(-25,098 \pm 2,28)$ . Достовірних змін показника SFI в динаміці не виявлено ( $U_{\text{емп}} SFI=3$ ,  $P \leq 0,05$ ). Отже, відновлення функції СН на 30-ту добу експерименту сягало свого максимуму.

У щурів 3-ї групи на 30-ту добу після автонеуропластики дефекту СН SFI дорівнював  $(-16,027 \pm 2,65)$ , на 60-ту добу —  $(-17,55 \pm 4,87)$ . Достовірні зміни показника SFI в динаміці не спостерігали ( $U_{\text{емп}} SFI=4$ ,  $P \leq 0,05$ ). Отже, відновлення функції СН на 30-ту добу після автонеуропластики сягало свого максимуму.

У тварин 4-ї групи на 30-ту добу експерименту SFI дорівнював  $(-26,834 \pm 9,335)$ , на 60-ту добу —  $(-22,16 \pm 7,35)$ . Достовірних змін SFI в динаміці не виявлено ( $U_{\text{емп}} SFI=3$ ,  $P \leq 0,05$ ). Отже, відновлення функції СН на 30-ту добу після його тубажу порожнім ТП сягало свого максимуму.

На 30-ту і 60-ту добу експерименту у щурів 4-ї групи SFI достовірно не відрізнявся від такого у тварин 3-ї групи (відповідно  $U_{\text{емп}} SFI=2$ ,  $P \leq 0,05$ ;  $U_{\text{емп}} SFI=3$ ,  $P \leq 0,05$ ). Таким чином, автонеуропластика та тубаж дефекту СН порожнім ТП забезпечують аналогічний рівень функціональної регенерації нерва, незалежно від строків спостереження.

У тварин 5-ї групи на 30-ту добу експерименту SFI дорівнював  $(-23,48 \pm 4,06)$ , на 60-ту добу —  $(-25,57 \pm 3,05)$ . Достовірні зміни показника SFI в динаміці не виявлені ( $U_{\text{емп}} SFI=6$ ,  $P \leq 0,05$ ). Отже, відновлення функції СН на 30-ту добу після його тубажу ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™, сягало свого максимуму.



На 30-ту добу експерименту SFI у тварин 5 групи достовірно перевищував такий у щурів 3-ї групи ( $U_{\text{емп SFI}}=0$ ,  $P \leq 0,05$ ), тобто автонеуропластика забезпечує кращий рівень функціонального відновлення СН у порівнянні з його тубажем ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™. На 60-ту добу експерименту SFI у тварин 5-ї групи достовірно не відрізнявся від такого у щурів 3-ї групи ( $U_{\text{емп SFI}}=2$ ,  $P \leq 0,05$ ), отже, у ці строки як автонеуропластика, так і тубаж дефекту СН ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™, забезпечують аналогічний рівень функціональної регенерації нерва.

Таблиця 4

**Показники SFI у групах тварин на 30-ту і та 60-ту добу експерименту при застосуванні різних мікрохірургічних методик**

Групи тварин	Строки спостереження, діб	Мікрохірургічна техніка реконструкції	C (SFI) $\pm \delta$
1	30	Дефект СН без мікрохірургічної реконструкції	-71,23 $\pm$ 8,12
	60		-55,15 $\pm$ 7,68
2	30	Мікрохірургічний шов СН	-27,17 $\pm$ 0,7
	60		-25,098 $\pm$ 2,28
3	30	Автонеуропластика СН	-16,027 $\pm$ 2,65
	60		-17,55 $\pm$ 4,87
4	30	Тубаж СН порожнім ТП	-26,834 $\pm$ 9,335
	60		-22,16 $\pm$ 7,35
5	30	Тубаж СН + Neurogel™	-23,48 $\pm$ 4,06
	60		-25,57 $\pm$ 3,05
6	30	Тубаж СН + Neurogel™ +NGF-В щурів	-23,259 $\pm$ 5,2
	60		-24,124 $\pm$ 4,8

У тварин 6-ї групи на 30-ту добу експерименту SFI дорівнював (-23,259 $\pm$ 5,2), на 60-ту добу — (-24,124 $\pm$ 4,8). Достовірні зміни показника SFI в динаміці не виявлені ( $U_{\text{емп SFI}}=3$ ,  $P \leq 0,05$ ). Таким чином, відновлення функції СН у цих тварин на 30-ту добу сягало свого максимуму.

На 30-ту добу експерименту у тварин 6-ї групи SFI достовірно не відрізнявся від такого у тварин 3-ї групи ( $U_{\text{емп SFI}}=2$ ,  $P \leq 0,05$ ), тобто, у ці строки тубаж СН ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™, насичений насиченим NGF-В щурів, забезпечує аналогічний до автонеуропластики рівень функціонального відновлення нерва. На 60-ту добу експерименту у тварин 6-ї групи SFI достовірно перевищував такий у щурів 3-ї групи ( $U_{\text{емп SFI}}=0$ ,  $P \leq 0,05$ ), тобто, у ці строки автонеуропластика забезпечує достовірно кращий рівень функціональної регенерації нерва. На 30-ту і 60-ту добу експерименту SFI у щурів 4-ї групи достовірно не відрізнявся від такого у тварин 5-ї групи (відповідно  $U_{\text{емп SFI}}=3$ ,  $P \leq 0,05$ ;  $U_{\text{емп SFI}}=6$ ,  $P \leq 0,05$ ). На 30-ту і 60-ту добу експерименту SFI у тварин 4-ї групи достовірно не відрізнявся від такого у щурів 6-ї групи (відповідно  $U_{\text{емп SFI}}=3$ ,  $P \leq 0,05$ ;  $U_{\text{емп SFI}}=1$ ,  $P \leq 0,05$ ). На 30-ту і 60-ту

добу експерименту SFI у тварин 5-ї групи достовірно не відрізнявся від такого у щурів 6-ї групи (відповідно  $U_{\text{емп SFI}=6}$ ,  $P \leq 0,05$ ;  $U_{\text{емп SFI}=1}$ ,  $P \leq 0,05$ ).

Таким чином, можна стверджувати, що застосовані нами мікрохірургічні методики забезпечують аналогічний рівень функціональної регенерації СН.

## ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне узагальнення та вирішення наукових задач нейрохірургії — експериментальне обґрунтування покращення результатів і удосконалення способів відновлення периферичних нервів за наявності їх великих дефектів, шляхом застосування різних варіантів комбінованої пластики при виконанні реконструктивних мікрохірургічних втручань.

1. Удосконалена нами експериментальна модель тубажу сідничного нерва за наявності його великого дефекту у щурів шляхом виконання реконструктивних мікрохірургічних втручань дозволила підтвердити ефективність варіантів комбінованої пластики при заміщенні дефекту периферичного нерва довжиною 10 мм.

2. Розроблено експериментальні моделі варіантів комбінованої пластики ушкоджених ПН за наявності їх великих дефектів, в яких в якості наповнювача ГП було використано поєднання матеріалів синтетичного походження (Neurogel™ — високо гідрофільний полі [N-(2-гідроксіпропіл) метакриламід]) та стимуляторів регенерації нервів біологічного походження (NGF-B щурів).

3. Визначено, що поєднання методів морфологічного дослідження з оцінкою функціонального відновлення сідничного нерва при стимуляційній електронейроміографії дозволяє об'єктивізувати вплив варіантів комбінованої пластики на морфо-функціональну регенерацію периферичного нерва (за динамікою показника SFI) при дефектах великого розміру.

4. Доведено структурно-функціональну спроможність відновлення СН при різних мікрохірургічних способах відношення. Середня щільність розташування волокон, які регенерували, на 30-ту і 60-ту добу експерименту у тварин 4 групи становила  $(2580 \pm 300,66)$  і  $(2740 \pm 250,19)$  мм<sup>2</sup>, у щурів 5 групи —  $(4600 \pm 258,84)$  і  $(4920 \pm 178,88)$  мм<sup>2</sup>, у тварин 6 групи —  $(5120 \pm 156,20)$  і  $(5340 \pm 150,33)$  мм<sup>2</sup>. Ступінь мієлінізації аксонів, які регенерували, на 60-ту добу у тварин 4 групи становив 46%, у щурів 5 групи — 73%, у щурів 6 групи — 86%.

5. Результати порівняльного аналізу доводять, що застосування варіантів комбінованої пластики забезпечують кращі кількісні показники регенерації (кількість аксонів, що регенерували та ступінь їх мієлінізації) у порівнянні з методом автонеуропластики при заміщенні великого дефекту периферичного нерва. Якісні показники, показники функціонального відновлення, сідничного нерва при заміщенні його дефекту з використанням варіантів комбінованої пластики тотожні таким при застосуванні автонеуропластики.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Запропоновано нову модель відновлення сідничного нерва у щурів після його повного перетину та після його з'єднання у пластиковій трубці у експерименті (патент України на корисну модель №73297 від 25.09.2012). Спосіб є адекватним для дослідження впливу різних чинників на результати регенерації периферичного нерва в умовах його великого дефекту.

2. Запропоновано новий спосіб пластики периферичного нерва кінцівки при його великому дефекті (патент України на корисну модель №82506 від 12.08.2013). Модель є адекватною для подальшого дослідження результатів регенерації периферичного нерва в умовах його великого дефекту.

## СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гістоморфометрична оцінка ефективності комбінованої пластики сідничного нерва при його великому дефекті у щурів в експерименті / В.І. Цимбалюк, І.Б. Третяк, О.О. Гацький, С.В. Вернигородський // Укр. нейрохірург. журн. — 2013. — №1(61). — С.32–40.

*(Особистий внесок дисертанта полягає в проведенні експериментальних досліджень, аналізі результатів морфологічних досліджень).*

2. Цимбалюк В.І. Дослідження ефективності комбінованої пластики сідничного нерва за його великого дефекту шляхом кількісної оцінки ступеня функціонального відновлення у щурів в експерименті / В.І. Цимбалюк, І.Б. Третяк, О.О. Гацький // Укр. нейрохірург. журн. — 2012. — №3(59). — С.48–52.

*(Особистий внесок дисертанта полягає в проведенні експериментальних досліджень, аналізі результатів функціонального дослідження).*

3. Цимбалюк В.І. Електрофізіологічна оцінка ефективності комбінованої пластики сідничного нерва при його великому дефекті у щурів в експерименті / В.І. Цимбалюк, І.Б. Третяк, О.О. Гацький // Вісн. ортопедії, травматології та протезування. — 2012. — №3(74). — С.9–15.

*(Особистий внесок дисертанта полягає в проведенні експериментальних та нейрофізіологічних досліджень, аналізі результатів нейрофізіологічних досліджень).*

4. Морфологічні особливості регенерації сідничного нерва у щура в експерименті в умовах комбінованої пластики / В.І. Цимбалюк, І.Б. Третяк, О.О. Гацький, С.В. Вернигородський // Biomedical and biosocial anthropology. — 2013. — №20. — С.81–87.

*(Особистий внесок дисертанта полягає в проведенні експериментальних досліджень, аналізі результатів морфологічних досліджень).*

5. Комплексна морфометрична, електрофізіологічна та функціональна оцінка ефективності комбінованої пластики сідничного нерва при його великому дефекті у щурів в експерименті / В.І. Цимбалюк, І.Б. Третяк, О.О. Гацький [та ін.] // Вісн. ортопедії, травматології та протезування. — 2013. — №3. — С.13–22.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у виконанні хірургічних втручань,*

*аналізі результатів морфологічних, нейрофізіологічних досліджень та функціонального досліджень).*

6. Цимбалюк В.І. Вивчення функціонального відновлення великогомілкового і малогомілкового нервів в умовах комбінованої пластики сідничного нерва у щурів в експерименті/ В.І. Цимбалюк, І.Б. Третьак, О.О. Гацький // Вісн. ортопедії, травматології та протезування. — 2014. — №1. — С.37–41.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у виконанні хірургічних втручань, аналізі результатів функціонального дослідження).*

7. Gatskyu A.A. Biocompatible heterogeneous porous gel matrix NeuroGel™ promotes regeneration of rat sciatic nerve within tubular silicone prosthesis (experimental study) / A.A. Gatskiy, I.B. Tretyak, V. Tsymbaliuk // Acta Neurochirurgica. — 2014. — Vol.156. — P.1591–1598.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у виконанні хірургічних втручань, аналізі даних літератури, аналізі результатів морфологічних, нейрофізіологічних досліджень та функціонального досліджень, підготовці статті до друку, участь у підготовці висновків).*

8. Пат. на корисну модель №73297 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб контролю росту і регенерації сідничного нерва у щурів після його повного перетину та після його з'єднання у пластиковій трубці в експерименті / Цимбалюк Ю.В., Цимбалюк В.І., Татарчук М.М., Золотоверх О.М., Гацький О.О.; заявник та патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України» — № u2011 15498; заявл. 28.12.2012; опубл. 25.09.2012. Бюл. №18.

*(Особистий внесок дисертанта полягає в проведенні патентного пошуку, написанні патенту, участі у формуванні формули винаходу).*

9. Пат. на корисну модель №82506 Україна, МПК А61В 17/00 (А61F 2/02 (2006.1)) Спосіб пластики периферичного нерва кінцівки при його великому дефекті / Цимбалюк В.І., Гацький О.О., Цимбалюк Ю.В., Татарчук М.М. ; заявник та патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України» — № u2012 15138; заявл. 28.12.2012; опубл. 12.08.2013. Бюл. №15.

*(Особистий внесок дисертанта полягає в проведенні патентного пошуку, написанні патенту, участі у формуванні формули винаходу).*

10. Гацький О.О. Комбінована пластика сідничного нерва при його великому дефекті у щурів в експерименті. Комплексна оцінка ефективності / О.О. Гацький, В.І. Цимбалюк, І.Б. Третьак // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках» (Київ, 27–28 груд. 2013 р.). — К.: КМНЦ, 2013. — С.17–20.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у виконанні хірургічних втручань, аналізі результатів морфологічних, нейрофізіологічних досліджень та функціонального досліджень).*

11. Гацький О.О. Результати відновлення сідничного нерва при його дефекті у щурів при різних варіантах комбінованої пластики (на підставі гістоморфометричного дослідження) / О.О. Гацький, С.В. Вернигородський // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Ключові питання наукових досліджень у

сфері медицини у XXI ст.» (Одеса, 24–25 січ. 2014 р.). — Одеса: ГО «ПФМ», 2014. — С.33–36.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у виконанні хірургічних втручань, аналізі результатів морфологічного дослідження).*

12. Гацький О.О. Результати відновлення сідничного нерва при його дефекті у щурів при різних варіантах комбінованої пластики (за даними електрофізіологічного дослідження) / О.О. Гацький // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Медична наука та практика XXI століття» (Київ, 7-8 лют. 2014 р.). — К.: КМНЦ, 2014. — С.22–25.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у виконанні хірургічних втручань, аналізі результатів електрофізіологічного дослідження).*

## АНОТАЦІЯ

**Гацький О.О.** «Комбінована пластика периферичних нервів при їх великих дефектах (експериментальне дослідження)». — Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.05. — нейрохірургія. ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, 2015.

Дисертація присвячена вивченню та встановленню критеріїв об'єктивізації регенерації сідничного нерва (СН) при заміщенні його великого дефекту різними варіантами комбінованої пластики в експерименті, порівняльному аналізу ефективності функціонального відновлення нерва при використанні варіантів комбінованої пластики автонеуропластики.

Дослідження виконане на 60 білих безпородних щурах-самцях масою тіла  $200 \pm 25$  г. Тварини розподілені на 6 груп, кожна з яких, ще на 2 підгрупи: експериментальну і підгрупу порівняння (по 5 щурів у кожній). 1 група — дефект СН, 2 група — мікрохірургічний шов СН, 3 група — автонеуропластика СН, 4 група — тубаж СН порожнім трубчастим протезом (ТП), 5 група — тубаж СН ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™, 6 група — тубаж СН ТП, заповненим Neurogel™ +NGF-В щурів у дозі 80 пг/кг.

Регенерацію СН оцінювали на 30-ту і 60-ту добу експерименту за даними прямої стимуляційної електронеуроміографії, гістологічного і морфометричного дослідження, «тесту ходи на доріжці».

Амплітуда М-відповіді на 30-ту і 60-ту добу експерименту у тварин 4 групи становила  $(2,56 \pm 1,1)$  і  $(2,04 \pm 0,75)$  мВ, у щурів 5 групи —  $(3,2 \pm 0,87)$  і  $(2,44 \pm 0,57)$  мВ, у тварин 6 групи — відповідно  $(0,61 \pm 0,32)$  і  $(1,87 \pm 0,48)$  мВ. Швидкість поширення імпульсу по рухових нервових волокнах на 30-ту і 60-ту добу у 4 групі становила 12,19 і 12,8 мм/мс, у 5 групі — 13,9 і 13,3 мм/мс, у 6 групі — відповідно 11,6 і 13,3 мм/мс. Середня щільність розташування волокон, які регенерували, на 30-ту і 60-ту добу експерименту у тварин 4 групи становила  $(2580 \pm 300,66)$  і  $(2740 \pm 250,19)$  мм<sup>2</sup>, у щурів 5 групи —  $(4600 \pm 258,84)$  і  $(4920 \pm 178,88)$  мм<sup>2</sup>, у тварин 6 групи —  $(5120 \pm 156,20)$  і  $(5340 \pm 150,33)$  мм<sup>2</sup>. Ступінь мієлінізації аксонів, які регенерували, на 60-ту добу у тварин 4 групи становив 46%, у щурів 5 групи — 73%, у щурів 6 групи

— 86%. Функціональний індекс СН на 30-ту і 60-ту добу у тварин 4 групи становив  $(-26,834 \pm 9,335)$  і  $(-22,16 \pm 7,35)$ , у щурі 5 групи —  $(-23,48 \pm 4,06)$  і  $(-25,57 \pm 3,05)$ , у тварин 6 групи — відповідно  $(-23,259 \pm 5,2)$  і  $(-24,124 \pm 4,8)$ .

Застосування варіантів комбінованої пластики (тубаж СН ТП, заповненим гелевим композитом Neurogel™, а також гелевим композитом Neurogel™, насиченим NGF-B щурів у дозі 80 пг/кг) забезпечує аналогічний до аутонейропластики як кількісний, так і якісний (функціональний) рівень регенерації.

*Ключові слова:* експеримент, сідничний нерв, великий дефект, варіанти комбінованої пластики, структура, функціональне відновлення.

## АННОТАЦІЯ

**Гацкій А.А.** «Комбинированная пластика периферических нервов при их больших дефектах (экспериментальное исследование)». — Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 — нейрохирургия. ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Киев, 2015.

Диссертация посвящена изучению и объективизации процессов регенерации седалищного нерва (СН) при замещении его большого дефекта вариантами комбинированной пластики в эксперименте, сравнительному анализу эффективности функционального восстановления нерва при использовании вариантов комбинированной пластики и «золотого стандарта» — аутонейропластики.

Исследование выполнено на 60 белых беспородных крысах-самцах массой тела  $200 \pm 25$  г. Животные распределены на 6 групп, каждая из которых, в свою очередь, разделена на 2 подгруппы: экспериментальную и подгруппу сравнения (по 5 крыс в каждой). 1 группа — дефект СН, 2 группа — микрохирургический шов СН, 3 группа — аутонейропластика, 4 группа — тубаж СН полым трубчатый протезом (ТП), 5 группа — тубаж СН ТП, заполненным гелевым композитом Neurogel™, 6 группа — тубаж СН ТП, заполненным Neurogel™ +NGF-B крыс в дозе 80 пг/кг.

У животных экспериментальных групп 5 и 6 комбинированная ксенопластика была выполнена следующим образом: проксимальную и дистальную культы седалищного нерва вводили в просвет ТП на глубину до 0,5 мм и фиксировали к стенкам при помощи эпинеуральных швов с 4 сторон. Фасцикули проксимальной и дистальной культей нерва ориентировали в пространстве ТП таким образом, чтобы максимально исключить процессы гетеротопной реиннервации. Операцию проводили под операционным микроскопом при увеличении  $\times 12$  с использованием монофиламентной полиамидной нитки 10/0. В качестве ТП мы использовали трубку из медицинского полихлорвинила (длина  $10 \pm 2$  мм, внутренний диаметр 2 мм, толщина стенки  $0,5 \pm 0,05$  мм), стерилизованной посредством  $\gamma$ -лучей. В группах животных экспериментальных групп 5 и 6 ТП был заполнен стерильным дегидратированным гелевым композитом Neurogel™ (высоко гидрофильный поли[N-(2-гидроксипропил)метакриламид]) (5 группа), который насыщали раствором NGF-B крыс в дозе 80 пг/кг (6 группа).

Регенерацию СН оценивали по данным прямой стимуляционной электронейромиографии, гистологического и морфометрического исследования, «теста ходьбы по дорожке». Показатели исследовали на 30-е и 60-е сутки эксперимента.

Амплитуда М-ответа на 30-е и 60-е сутки эксперимента у животных 4 группы составила  $(2,56 \pm 1,1)$  и  $(2,04 \pm 0,75)$  мВ, у крыс 5 группы —  $(3,2 \pm 0,87)$  и  $(2,44 \pm 0,57)$  мВ, у животных 6 группы — соответственно  $(0,61 \pm 0,32)$  и  $(1,87 \pm 0,48)$  мВ. Скорость распространения импульса по двигательным нервным волокнам на 30-е и 60-е сутки в 4 группе составила 12,19 и 12,8 мм/мс, в 5 группе — 13,9 и 13,3 мм/мс, в 6 группе — соответственно 11,6 и 13,3 мм/мс. Средняя плотность размещения нервных волокон, регенерировавших на 30-е и 60-е сутки эксперимента, у животных 4 группы составила  $(2580 \pm 300,66)$  и  $(2740 \pm 250,19)$  мм<sup>2</sup>, у крыс 5 группы —  $(4600 \pm 258,84)$  и  $(4920 \pm 178,88)$  мм<sup>2</sup>, у животных 6 группы —  $(5120 \pm 156,20)$  и  $(5340 \pm 150,33)$  мм<sup>2</sup>. Степень миелинизации аксонов, регенерировавших на 60-е сутки, у животных 4 группы составила 46%, у крыс 5 группы — 73%, у крыс 6 группы — 86%. Функциональный индекс СН на 30-е и 60-е сутки у животных 4 группы составил  $(-26,834 \pm 9,335)$  и  $(-22,16 \pm 7,35)$ , у крыс 5 группы —  $(-23,48 \pm 4,06)$  и  $(-25,57 \pm 3,05)$ , у животных 6 группы — соответственно  $(-23,259 \pm 5,2)$  и  $(-24,124 \pm 4,8)$ .

Показатель скорости распространения импульса по двигательным нервным волокнам, который опосредственно отражает степень миелинизации крупных моторных волокон, существенно не отличался в группах, в которых дефект седалищного нерва был замещен методом аутонейропластики и в группах, в которых использовали варианты комбинированной пластики с целью замещения дефекта седалищного нерва. С другой стороны, результаты морфометрического исследования указывают на тот факт, что наивысшую степень миелинизации мы наблюдали в группах животных (5 и 6), в которых использовали варианты комбинированной пластики с целью замещения дефекта седалищного нерва. Электрофизиологические методы, проведенные в ходе исследования, позволили фиксировать динамику изменений в процессе регенерации, хотя, не позволили достоверно зарегистрировать различия, т.е., определить наиболее эффективный метод замещения дефекта седалищного нерва. Необходимо отметить, что Neurogel<sup>TM</sup> насыщенный NGF-B существенно усиливал процесс миелинизации регенерировавших аксонов и одновременно подавлял развитие коллагеновой рубцовой ткани. У животных экспериментальных групп 5 и 6, в которых использовали варианты комбинированной пластики с целью замещения дефекта седалищного нерва, регенерировавшие аксоны размещались более упорядочено.

Использование вариантов комбинированной пластики (тубаж СН ТП, заполненным гелевым композитом Neurogel<sup>TM</sup>, насыщенным NGF-B крыс в дозе 80 пг/кг) обеспечивает качественный и количественный (функциональный) уровень регенерации, аналогичный таковому при применении аутонейропластики.

*Ключевые слова:* седалищный нерв, большой дефект, эксперимент, варианты комбинированной пластики, функциональное восстановление.

## SUMMARY

**Gatskiy A.A.** «Combined neuroplasty for large defects of peripheral nerves (experimental research)». – The manuscript.

Dissertation for obtaining scientific degree of candidate of medical sciences on specialty 14.01.05 – neurosurgery. SI “Institute of neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2015.

The objective of dissertation was to study and objectify sciatic nerve regeneration processes at bridging its 10mm gap via combined neuroplasty, to compare functional regeneration of PN independence on method of combined neuroplasty applied. Substantiate advantages of combined neuroplasty of ON versus “gold standard” – autologous grafting.

60 adult (mean age 1 year  $\pm$  5 months) white outbred rats, males, with mean body weight  $200\pm 25$ g were enrolled into the study. All enrolled animals were divided into 12 following groups: 6 groups of control with 5 rats in each one.

In groups of study 5 and 6 we performed combine neuroplasty: distal and proximal stump of sciatic nerve was bridged trough silicone based tubular prosthesis (prosthesis length –  $10\pm 2$ mm, prosthesis wall thickness –  $0,5\pm 0,05$ mm). Intraluminal space of silicone based prosthesis was modified via tight filling with sterile spatula with sterile dehydrated (in order to ensure maximal hydrophilicity) gel – Neurogel<sup>TM</sup> - highly hydrophilic poly[N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide] (*PHPMA*), mean volume  $31\text{mm}^3$  and saturated with suspension of rat nerve growth factor-B (NGF-B) (dosage 80pg per kg of weight).

To assess the regeneration of peripheral nerve we utilized 3 general and most commonly applied methods: electrophysiologic, hystomorphometric and functional methods.

The average  $A_{MW}$  index in animal groups 5 and 6 60 days post-op was:  $2,44\pm 0,57$ mV and  $1,87\pm 0,48$ mV, these indices were statistically lower versus indices obtained after autologous grafting. The average impulse conduction velocity along motor fibers ( $V_{MF}$  index) was:  $13,3$ mm/ms and  $13,3$ mm/ms respectively, statistically equal to indices obtained after autologous grafting. The average density (D) of regenerated fibers in animal groups 5 and 6 was:  $4920\pm 178,88$ ,  $5340\pm 150,33$  per  $\text{mm}^2$  respectively. These indices were statistically higher versus indices obtained after autologous grafting. Myelination rate of regenerated fibers in animal groups 5 and 6, were 73% and 86% respectively. They were also statistically higher. The average sciatic functional index (SFI) in animal groups 5 and 6 was:  $-25,57\pm 3,05$ ,  $-24,124\pm 4,8$  respectively, which is statistically equal to indices obtained after autologous grafting.

Neurogel<sup>TM</sup> strongly promotes regeneration of rat sciatic nerve within silicone tubular prosthesis. Myelination rate of regenerated axons of rat sciatic nerve at bridging its 10mm gap through silicone prosthesis with Neurogel<sup>TM</sup> or Neurogel<sup>TM</sup> +NGF-B modified intraluminal space appeared to be higher and axons count and functional recovery is similar to autografting technique.

*Key words:* tubulization, combined neuroplasty, rat sciatic nerve, large gap, histomorphology, ENMG, functional regeneration.



## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

$A_{MB}$	— амплітуда М-відповіді
$L_{MB}$	— латенція М-відповіді
ПН	— периферичний нерв
ЕНМГ	— стимуляційна електронейроміографія
СН	— сідничний нерв
ТП	— трубчастий протез
$\Pi_{PB}$	— швидкість розповсюдження імпульсу руховими волокнами
$N_A$	— щільність розташування аксонів, які регенерували
NGF-B	— фактор росту нервів типу В
SFI	— sciatic functional index (функціональний індекс СН)